

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 13
№ 1-2
2019

КЛИНИЦИСТ



**ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У ПОЖИЛЫХ

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

СИСТЕМНЫЙ АМИЛОИДОЗ

**МАТЕРИАЛЫ VII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«НЕСТЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»**

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

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

№ 1-2 '19 ТОМ 13

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

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

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

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

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

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

ISSN: 1818-8338 (Print)
ISSN: 2412-8775 (Online)
Клиницист. 2019.
Том 13. № 1-2. 1-132.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Тираж 10000 экз.

http://klinitsist.abvpress.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

Последняя страница должна содержать:

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия правил для авторов представлена на сайте журнала.

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

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

№ 1-2^{vol 13} '19

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

EDITOR-IN-CHIEF

Nadezhda A. Shostak, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the 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)

FOUNDED IN 2006

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

Editor T.N. Nikolaenko
Proofreader M.S. Pakhomova
Designer E. V. Stepanova
Maker-up O. V. Goncharuk

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

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

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

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

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

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

The Clinician. 2019. Vol. 13.
№ 1-2, 1-132.

© PH «ABV-Press», 2019

Printed at the Mediicolor LLC
10,000 copies

<http://klinisist.abvpress.ru>

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

А.А. Клименко, А.А. Кондрашов

Периоперационное ведение пациентов с ревматическими заболеваниями: проблемы и их решение. 11

ОБЗОР

Ю.Д. Рыжкова, Е.В. Канарейкина, М.Р. Атабегашвили, Е.В. Константинова, М.Ю. Гиляров

Острый коронарный синдром у пожилых: особенности ведения пациентов. 19

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О.В. Лерман, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич от имени рабочей группы регистра «Профиль»

Медикаментозное лечение ожирения: особенности врачебных назначений, информированность, приверженность и отношение больных к лекарственной терапии ожирения. 27

Н.В. Изможсера, А.А. Попов, В.Е. Шерстобитов

Анализ эффективности отбора женщин для проведения коронарографии в условиях реальной клинической практики. 34

О.П. Донецкая, Н.В. Шульдешова, В.А. Тулупова, Г.В. Сукоян

Биохимический алгоритм ранней диагностики метаболического ремоделирования и гипертрофии органов у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. 41

ЛЕКЦИЯ

А.А. Андержанова, Ю.А. Мелёшкина

Внебольничная пневмония. диагностика, подходы к лечению. 55

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Н.С. Чипигина, Н.Ю. Карпова, М.М. Тулинов, Е.В. Головкин, Л.М. Голоухова,

В.С. Корниенко, А.Ю. Костин, В.А. Барсегян

Первичный инфекционный эндокардит с изолированным поражением клапана легочной артерии, не связанный с наркоманией. 65

В.Г. Окороков, О.В. Евсина, В.А. Фомина, Г.О. Иванова, Е.С. Солдатов,

Д.В. Дианов, К.А. Ткаченко, А.В. Ганюта

Клинический случай системного амилоидоза в практике врача-кардиолога. 72

Е.Ф. Махнырь, Н.А. Шостак, Н.О. Инсаридзе, Э.В. Черная

Атипичная клиническая картина макроглобулинемии вальденстрема — трудный путь к диагнозу. 80

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Н.Ю. Натальская, Н.Н. Чуфистова

Григорий Антонович Захарьин — выдающийся клиницист XIX века

(К 190-летию со дня рождения). 86

РЕЦЕНЗЕНТЫ ЖУРНАЛА «КЛИНИЦИСТ» В 2018 г. 90

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

Материалы конкурса молодых ученых, врачей и студентов

VII Научно-практической конференции «Нестеровские чтения». 91

CONTENTS

EDITORIAL

A.A. Klimenko, A.A. Kondrashov

Perioperative management of patients with rheumatic disorders: problems and solutions 11

REVIEW

Yu. D. Ryzhkova, E. V. Kanareykina, M. R. Atabegashvili, E. V. Konstantinova, M. Yu. Gilyarov

Acute coronary syndrome in elderly: aspects of patient management 19

ORIGINAL INVESTIGATIONS

O. V. Lerman, Yy. V. Lukina, N. P. Kutishenko, S. Yu. Martsevich on behalf of the "PROFILE" register working group

Medical treatment of obesity: peculiarities of medical treatments, information, responsibility and relation to medical treatment of obesity of patients 28

N. V. Izmozherova, A.A. Popov, V. E. Sherstobitov

Analysis of the effectiveness of selection of women for coronarography in real clinical practice 34

O. P. Donetskaya, N. V. Shuldesheva, V.A. Tulupova, G. V. Sukoyan

Biochemical algorithms of early diagnostic of metabolic remodeling and cardiac hypertrophy in patients with diabetic mellitus and chronic heart failure cause by ischemic heart disease 41

LECTION

A.A. Anderzhanova, Yu.A. Meleshkina

Community-acquired pneumonia. diagnosis, treatment approaches 55

CASE REPORT

N.S. Chipigina, N. Yu. Karpova, M.M. Tulinov, E. V. Golovko, L. M. Goloukhova,

V.S. Kornienko, A. Yu. Kostin, V.A. Barsegyan

Primary infective endocarditis with isolated involvement of the pulmonary valve not associated with drug addiction. 65

V.G. Okorokov, O. V. Evsina, V.A. Fomina, G.O. Ivanova, E.S. Soldatov,

D. V. Dianov, K.A. Tkachenko, A. V. Ganyuta

A clinical case of systemic amyloidosis in a cardiologists's practice 72

E.F. Makhnyr', N.A. Shostak, N.O. Inasaridze, E. V. Chernaya

Atypical clinical picture of waldenström's macroglobulinemia: a difficult path to diagnosis. 80

MEDICAL HISTORY

N. Yu. Natal'skaya, N.N. Chufistova

Grigory Antonovich Zakharyin, an outstanding Clinician of the 19th century

(Celebrating the 190th anniversary of his birth). 86

REVIEWERS OF THE JOURNAL IN 2018 90

CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

Proceeding of the 7th Scientific Practical Conference "Nesterovskie chteniya" 91

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ПРОБЛЕМЫ И ИХ РЕШЕНИЕ

А.А. Клименко, А.А. Кондрашов

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

Контакты: Алеся Александровна Клименко aaklimenko@yandex.ru

В настоящее время ведение пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) предполагает не только применение всего известного спектра лекарственных препаратов в соответствии с существующими рекомендациями и алгоритмами, но и своевременное использование высокотехнологичной медицинской помощи, например эндопротезирования крупных суставов, спинальной хирургии, стоматологической помощи, эндоваскулярной хирургии, имеющих своей целью снижение уровня инвалидизации и улучшение качества жизни больного. В статье рассматриваются современные подходы к ведению пациентов с РЗ в периоперационном периоде, уделяется особое внимание использованию базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов, а также профилактике тромбозов глубоких вен и тромбозамболических осложнений. В послеоперационном периоде актуальным становится использование методов фармакологического контроля развития «болезненного эндопротеза» — основной причины неудовлетворенности исходом ортопедического пособия. Эффективным методом контроля болевого синдрома у больных РЗ является использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Выбор конкретного нестероидного противовоспалительного препарата должен основываться на знании уровня желудочно-кишечных и кардиоваскулярных побочных эффектов, а также наличии доказательной базы по эффективности в периоперационном периоде. Также в группе пациентов с РЗ, а именно при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите, большое значение придается профилактике гетеротопической оссификации после ортопедических манипуляций, эндопротезирования. Учитывая высокую коморбидность при РЗ, необходимо определить периоперационный риск с учетом состояния пациента и срочности операции: оценить клинические особенности основного и сопутствующего заболеваний (ишемической болезни сердца, цереброваскулярной патологии, сахарного диабета, хронической болезни почек), тип предстоящей операции, результаты электрокардиограммы в покое, лабораторных тестов и иных неинвазивных процедур. Правильное планирование периоперационного ведения больного РЗ, адекватное обезболивание до и после операции, ранняя активизация являются основными элементами реабилитации пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата.

Ключевые слова: ревматические заболевания, периоперационный период, эндопротезирование, обезболивание, нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам, коморбидность, периоперационный риск, «болезненный эндопротез», гетеротопическая оссификация, базисная терапия

Для цитирования: Клименко А.А., Кондрашов А.А. Периоперационное ведение пациентов с ревматическими заболеваниями: проблемы и их решение. Клиницист 2019;13(1–2):11–8.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-11-18

PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATIC DISORDERS: PROBLEMS AND SOLUTIONS

A.A. Klimentko, A.A. Kondrashov

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

Currently management of patients with rheumatic disorders (RD) involves not only application of all of the known spectrum of mediations in accordance with current guidelines and algorithms but also timely use of high-tech medical care, for example, endoprosthesis of the large joints, spinal surgery, dental care, endovascular surgery, aimed at decreasing the level of disability and improving patients' quality of life. The article considers modern approaches to management of patients with RD in the perioperative period, special emphasis is given to administration of background anti-inflammatory and genetically engineered biological medications, as well as prevention of thrombosis of the deep veins and thromboembolic complications. In the postoperative period, use of pharmacological control of development of "painful endoprosthesis" is vital as it is the main cause of unsatisfaction with the outcome of orthopedic aid. An effective method for controlling pain syndrome in patients with RD is use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Selection of a specific NSAID should be based on the knowledge of gastrointestinal and cardiovascular side effects, as well as evidence of effectiveness in the perioperative period. In the group of patients with RD, namely with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, prevention of heterotopic ossification after orthopedic manipulations, endoprosthesis is very important. Considering high comorbidity in RD, it is necessary to determine perioperative risk taking

into account patient's condition and operative urgency: to evaluate clinical features of the main and concomitant disorder (ischemic heart disease, cerebrovascular pathology, diabetes mellitus, chronic kidney disease), type of the surgery, results of electrocardiogram at rest, lab tests, and other noninvasive procedures. Correct planning of management of the perioperative period in patients with RD, adequate pain relief prior to surgery and after it, early activation are the main elements of rehabilitation of patients with pathologies of the locomotor apparatus.

Key words: rheumatic disorders, perioperative period, endoprosthesis, pain relief, non-steroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, comorbidity, perioperative risk, "painful endoprosthesis", heterotopic ossification, background therapy

For citation: Klimenko A.A., Kondrashov A.A. Perioperative management of patients with rheumatic disorders: problems and solutions. *Klinitsist = The Clinician* 2019;13(1–2):11–8.

Введение

Заболевания опорно-двигательного аппарата имеют большое социально-экономическое значение. Несмотря на то, что анализ заболеваемости взрослого населения Российской Федерации по болезням костно-мышечной системы (БКМС) показал [1], что общее число зарегистрированных больных с данной патологией в 2016 г. составляло 16,6 млн, что на 266 тыс. меньше, чем в 2015 г., а первичная заболеваемость БКМС за этот период снизилась на 55 тыс., мы видим сохраняющуюся высокую заболеваемость остеоартритом (в 2016 г. – 4 285 464 случая), ревматоидным артритом (РА) (76 823 случая), спондилоартритами (СПА) (115 442 случая), реактивными артритами (76 823 случая), системными заболеваниями соединительной ткани (58 276 случаев), остеопорозом (155 624 случая) и др. Отмечено, что в Российской Федерации за год регистрируется более 600 первичных случаев остеоартрита на 100 тыс. взрослого населения, РА – 27,2, СПА – 18,2, остеопороза – 10,2, реактивного артрита – 13,5; значительно меньше диагностируются системные заболевания соединительной ткани – 5,9 и псориатический артрит – 2,84.

Современное ведение пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) предполагает не только применение всего известного спектра лекарственных препаратов на основании четко прописанных рекомендаций и алгоритмов [2–4], но и своевременное использование высокотехнологичной медицинской помощи, например эндопротезирования крупных суставов, спинальной хирургии, стоматологической помощи, эндоваскулярной хирургии, для снижения уровня инвалидизации и улучшения качества жизни больного.

Однако планирование периоперационного периода, т.е. с момента принятия решения об операции до восстановления трудоспособности пациента или ее стойкой утраты (инвалидности), у больных РЗ изначально мультидисциплинарно и является предметом дискуссии для ревматологов, хирургов/травматологов-ортопедов, анестезиологов-реаниматологов и других специалистов.

Периоперационный период включает 3 этапа хирургического лечения пациента:

- предоперационный – подготовка пациента к операции;

- интраоперационный – выполнение непосредственно хирургического вмешательства;

- послеоперационный – ведение пациента после операции.

Во многих исследованиях подчеркивается, что приблизительно 25 % всех пациентов с РА нуждаются в хирургическом вмешательстве в течение первых 20 лет заболевания, за исключением экстренных процедур, не связанных с ранее существовавшими заболеваниями [5]. Основным осложнением ортопедических процедур является хирургическая инфекция с частотой от 2 до 15 %, а лекарственные препараты, используемые при лечении данных пациентов, не могут быть не рассмотрены в качестве факторов, способствующих развитию осложнений [5–7].

С учетом эпидемиологии ревматических заболеваний крайне важно, чтобы терапевты, хирурги и анестезиологи знали основные принципы медикаментозной терапии и периоперационного ведения больных РЗ, а также была бы четко обозначена роль врача-ревматолога в командной работе на предоперационном и послеоперационном этапах лечения.

Предоперационный этап

Планирование хирургического пособия пациенту с БКМС на предоперационном этапе требует максимального снижения активности заболевания, укрепления мышц конечностей, определения кардиоваскулярного риска и профилактики сердечно-сосудистых, в том числе тромбоэмболических осложнений.

Контроль активности заболевания должен основываться на стандартизованных количественных индексах (например, РА по шкале DAS28, системной красной волчанки (СКВ) по SLEDAI) и оценке функционального состояния по опроснику HAQ [8].

В 2017 г. были опубликованы рекомендации американского колледжа ревматологов и Американской ассоциации хирургов тазобедренного и коленного суставов по использованию базисных противоревматических препаратов в периоперационном периоде у больных РЗ (табл. 1) [9–17]. Следует отметить, что доказательства для каждого из пунктов рекомендаций были достаточно низкими, так как в настоящее время имеется лишь небольшое количество клинических исследований, дающих разъяснения по каждому рассматриваемому вопросу.

Таблица 1. Основные рекомендации по применению базисных противоревматических препаратов при планировании тотального эндопротезирования суставов [9]

Table 1. Main guidelines on using background antirheumatic drugs in total joint endoprosthesis planning [9]

Рекомендации Guidelines	Уровень доказательности Evidence level
При РА, СпА, ЮИА, СКВ: — Продолжение текущей дозы метотрексата, лефлуномида, гидроксихлорохина и/или сульфасалазина у пациентов, перенесших плановые ЭТС или ЭКС. — РКИ по изучению применения/отмены сБМПП на момент операции показали, что риск инфекций не увеличивался, а фактически уменьшался при продолжении терапии (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,17–0,91). Обострение заболевания после хирургической операции происходит часто, но продолжение применения синтетических базовых противовоспалительных препаратов снижает его риск (ОР 0,06; 95 % ДИ 0,0–1,10) For RA, SA, JIA, SLE: Continuation of the current methotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, and/or sulfasalazine dose in patients after planned HE or KE. RCTs of use/cancellation of sDMARDs at the time of surgery has shown no increased risk of infection, actual decrease with continued therapy (RR 0.39; 95 % CI 0.17–0.91). Disease flares are common after surgery, but continued administration of sBAIDs decreases the risk (RR 0.06; 95 % CI 0.0–1.10)	Низкий/средний Low/intermediate
При РА, СпА, ЮИА, СКВ воздержитесь от назначения ГИБП до операции или отложите ее минимум на 1 период полувыведения препарата. РКИ продемонстрировали увеличение риска инфекционных осложнений на фоне применения ГИБП. Белimumаб показан к применению при низкой активности СКВ, который, как считается, не повышает периоперационный риск. Время планирования операции: при использовании ритуксимаба каждые 6 мес запланировать операцию следует на 1-й неделе после 1-й задержанной дозы (т.е. на 1 нед 7 мес), при использовании белимуаба каждые 4 нед — на 5-ю неделю, адалимумаба с 2-недельным интервалом на 3-ю неделю, при использовании инфликсимаба каждые 8 нед операцию следует запланировать на 9-ю неделю For RA, SA, JIA, SLE: abstain from prescribing GIBDs prior to surgery and postpone them at least for 1 half-life period of the drug RCTs had demonstrated increased risk of infectious complications with GIBDs administration. Belimumab is indicated for low-activity SLE as it doesn't increase perioperative risk. Surgery planning time: for rituximab administration, every 6 months surgery should be planned at week 1 after first delayed dose (that is, at week 1 of month 7); for belimumab, every 4 weeks at week 5; for adalimumab, with 2-week intervals at week 3; for infliximab, every 8 weeks surgery should be planned at week 9	Низкий Low
Тофацитиниб следует отменить за 7 дней до операции у пациентов с РА, СпА и ЮИА Tofacitinib should be discontinued 7 days prior to surgery in patients with RA, SA and JIA	Низкий Low
Пациентам с высокой активностью СКВ следует продолжать прием метотрексата, микофенолата мофетила, азатиоприна, циклоспорина или такролимуса весь периоперационный период. Высокая активность СКВ ассоциировалась с повышенным уровнем послеоперационных осложнений Patients with high-activity SLE should continue taking methotrexate, mycophenolate, mofetil, azathioprine, cyclosporin, or tacrolimus during the preoperative period High-activity SLE was associated with higher rate of postoperative complications	Низкий Low
У пациентов с низкой активностью СКВ следует отменить прием микофенолата мофетила, азатиоприна, циклоспорина или такролимуса за 1 нед до тотального эндопротезирования суставов In patients with low-activity SLE administration of mycophenolate, mofetil, azathioprine, cyclosporin, or tacrolimus should be discontinued 1 week prior to total joint endoprosthesis	Низкий Low
При РА, СпА, ЮИА, СКВ биологическую терапию, которая была отменена до операции, следует возобновить при условии заживления раны, отсутствии признаков инфекции (приблизительно через 14 дней) For RA, SA, JIA, SLE: biological therapy which was discontinued prior to surgery should be resumed if the wound is healed, there are no signs of infection (approximately after 14 days)	Низкий Low
При РА, СпА, ЮИА, СКВ: нет необходимости значимого повышения дозы глюкокортикоидов у пациентов на фоне их длительного применения; рекомендуется продолжать использовать прежнюю суточную дозу глюкокортикоидов в периоперационном периоде For RA, SA, JIA, SLE: no need for a significant increase in glucocorticoid dose in patients who took them for a long time; the same daily dose of glucocorticoids is recommended for the perioperative period	Низкий Low

Примечание. РА — ревматоидный артрит; СпА — спондилоартрит; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; СКВ — системная красная волчанка; ЭТС — эндопротезирование тазобедренного сустава; ЭКС — эндопротезирование коленного сустава; РКИ — рандомизированные клинические исследования; сБМПП — синтетические болезнь-модифицирующие противовоспалительные препараты; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты.

Note. RA — rheumatoid arthritis; SA — spondylarthritis; JIA — stands for juvenile idiopathic arthritis; SLE — systemic lupus erythematosus; HE — hip endoprosthesis, KE — knee endoprosthesis; RTCs — randomized clinical trials; sDMARDs — synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; sBAIDs — synthetic background anti-inflammatory drugs; RR — risk ratio; CI — confidence interval; GIBDs — genetically engineered biological drugs.

В предоперационном периоде у больных РЗ необходимо также оценить следующие ключевые моменты:

- 1) urgency планируемой операции;
- 2) наличие сердечно-сосудистых заболеваний (нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности);
- 3) присутствие традиционных кардиоваскулярных факторов риска.

Предоперационное ведение больных обычно координируется врачами-анестезиологами, специализирующимися в определенных отраслях хирургии [18]. Многим пациентам со стабильными формами сердечно-сосудистых заболеваний хирургические вмешательства низкого или среднего уровня риска (табл. 2) могут быть выполнены без дополнительного предоперационного обследования [19]. Однако, по данным многочисленных исследований, показано, что 60 % больных РЗ, особенно остеоартритом и РА, имеют значимую сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, что необходимо учитывать при планировании этапов периоперационного ведения.

Интенсивность предоперационной оценки риска должна определяться индивидуально с учетом состояния пациента и срочности операции. В большинстве случаев удается использовать системный подход, когда оцениваются клинические особенности основного

и сопутствующего заболеваний (ишемической болезни сердца, цереброваскулярной патологии, сахарного диабета, хронической болезни почек), тип предстоящей операции, результаты электрокардиограммы в покое, лабораторных тестов и иных неинвазивных процедур. В случае наличия у больного хронической сердечной недостаточности (особенно ассоциированной с аортальным стенозом, умеренной/тяжелой митральной недостаточности) необходимо оценить внутрисердечную гемодинамику по эхокардиографии, скорректировать терапию.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в периоперационном периоде часто связывают с риском кровотечения. Вследствие этого рекомендуется отмена неселективных НПВП за несколько часов (дней) до хирургической операции, селективные НПВП отменять не требуется [20–23]. Для пациентов, которые нуждаются в продолжении лечения ацетилсалициловой кислотой для снижения риска кардиоваскулярных событий, его отмена не показана, так как риск сердечно-сосудистого события по значимости превышает риск интраоперационного кровотечения [23, 24].

Большое внимание в предоперационном периоде следует уделять профилактике тромбоза глубоких вен [25]. Всем пациентам перед операцией необходимо

Таблица 2. Оценка риска хирургического вмешательства в зависимости от его вида

Table 2. Evaluation of surgical risk depending on the type of operation

Низкий риск: 5 % Low risk: 5 %	Средний риск: 1–5 % Intermediate risk: 1–5 %	Высокий риск: >5 % High risk: >5 %
• Поверхностные хирургические вмешательства; • операции на молочной железе; • челюстно-лицевая хирургия; • операции на щитовидной железе; • глазная хирургия; • восстановительная хирургия; • операции на сонных артериях (при бессимптомном поражении): стентирование и эндартерэктомия; • малые гинекологические операции; • малые ортопедические операции (например, менисэктомия); • малые урологические операции (например, трансуретральная резекция предстательной железы) • Surface surgical interventions; • breast surgery; • oral and maxillofacial surgery; • thyroid surgery; • eye surgery; • reconstructive surgery; • carotid artery surgery (for asymptomatic disorders): stenting and endarterectomy; • minor gynecological surgeries; • minor orthopedic surgeries (for example, meniscectomy); • minor urological surgeries (for example, transurethral prostatectomy)	• Полостные операции: спленэктомия, холецистэктомия; • операции на сонных артериях (при наличии симптомов): стентирование и эндартерэктомия; • ангиопластика периферических артерий; • эндоваскулярное лечение аневризм; • вмешательства на голове и шее; • обширные неврологические и ортопедические операции (например, на бедре либо позвоночнике); • обширные урологические и гинекологические вмешательства; • трансплантация почки; • грудная хирургия небольшого объема • Abdominal surgeries: splenectomy, cholecystectomy; • carotid artery surgeries (for symptomatic disorders): stenting and endarterectomy; • peripheral artery angioplasty; • endovascular aneurism treatment; • head and neck surgeries; • major neurological and orthopedic surgeries (for example, for hip or spine); • major urological and gynecological interventions; • kidney transplant; • low-volume thoracic surgery	• Обширные вмешательства на аорте и крупных сосудах; • вмешательства на нижних конечностях (открытая реваскуляризация, ампутация либо тромбозэктомия); • операции на двенадцатиперстной кишке и поджелудочной железе; • резекция печени либо операции на желчных протоках; • резекция пищевода; • операции при перфорации кишечника; • резекция надпочечников; • цистэктомия; • пульмонэктомия; • трансплантация легких или печени • Major interventions on the aorta and large vessels; • interventions on lower extremities (open revascularization, amputation or thromboembolectomy); • duodenum and pancreas surgeries; • liver resection or bile duct surgeries; • esophagus resection; • surgeries for gastrointestinal perforation; • adrenal gland resection; • cystectomy; • pneumectomy; • lung or liver transplant

Таблица 3. Основные причины «болезненного эндопротеза» [29]
Table 3. Main causes of “painful endoprosthesis” [29]

Причина Cause	Особенности Characteristics
Связанные с хирургической операцией Associated with surgery	Технические проблемы Костная и иммунная реакция на протез Мышечные нарушения Неврологические нарушения Патология мягких тканей Technical problems Bone or immune reaction to prosthesis Muscular disorders Neurological disorders
Септические осложнения Septic complications	Ранние Поздние Early Late
Другие специфические осложнения Other specific complications	Радикулопатия Психические расстройства «Катастрофизация» Radiculopathy Psychological disorders “Catastrophizing”
Идиопатическая Idiopathic	Собственно «болезненный протез» “Painful prosthesis” itself

проведение ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей. Большие ортопедические операции (протезирование тазобедренного и коленного суставов, остеосинтез бедра) и переломы длинных костей нижних конечностей сопряжены с очень высоким риском развития венозных тромбоэмболических осложнений. В клинической практике при плановом протезировании тазобедренного или коленного суставов следует использовать следующие варианты профилактики:

1. Низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе, рекомендуемой для больных высокого риска. Особенности применения каждого конкретного препарата изложены в рекомендациях производителя. Целесообразно введение препаратов не позже чем за 12 ч до начала вмешательства и не ранее чем через 12 ч после его завершения.
2. Фондапаринукс натрия подкожно по 2,5 мг 1 раз в сутки. Первое введение через 6–24 ч после окончания операции.
3. Апиксабан по 2,5 мг 2 раза в сутки. Первый прием через 12–24 ч после окончания операции.
4. Дабигатрана этексилат: перорально 1 раз в сутки по 220 мг или 150 мг (для пациентов старше 75 лет, с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), принимающих амиодарон, верапамил, хинидин). Первый прием через 1–4 ч после окончания операции и по достижении гемостаза в половинной суточной дозе.

5. Ривароксабан перорально по 10 мг 1 раз в сутки. Первый прием через 6–10 ч после окончания операции.
6. Нефракционированный гепарин характеризуется меньшей эффективностью и безопасностью и может применяться, только когда использование ранее указанных препаратов невозможно. Обычная суточная доза нефракционированного гепарина составляет 15000 ЕД за 3 введения, 1-я инъекция за 4–6 ч до или через 6–8 ч после операции. Имеются данные о большей эффективности индивидуально подобранных доз.

Начинать антикоагулянтную профилактику после операции можно не ранее, чем будет обеспечен первичный гемостаз. Пациенты, получающие антагонисты витамина К (варфарин), за 10–14 дней до операции должны быть переведены на низкомолекулярный гепарин под контролем коагулограммы: перед началом введения низкомолекулярных гепаринов оценить клинический анализ крови и тромбоциты, биохимический анализ крови для исключения хронической болезни почек (креатинин, скорость клубочковой фильтрации), а через 5–7 дней введения гепарина следует провести повторный контроль тромбоцитов (для исключения гепарининдуцированной тромбоцитопении). Пациентам с протезированными клапанными пороками сердца новые оральные антикоагулянты противопоказаны.

Послеоперационный период

В послеоперационном периоде актуальным становится использование методов фармакологического воздействия, позволяющих эффективно контролировать послеоперационную боль. По данным некоторых исследований, от 19 до 42 % пациентов не удовлетворены исходом ортопедического пособия вследствие сохраняющейся боли [26–29].

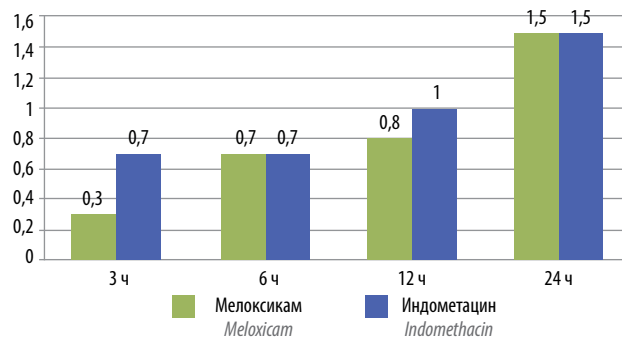
В исследовании S. Hofman и соавт. неудовлетворенность результатами эндопротезирования пациенты связывали с хирургическими осложнениями, патологией околосуставных мягких тканей, исходными нарушениями биомеханики, дегенеративными изменениями сопряженных структур: позвоночника, тазобедренного сустава, голеностопного сустава, стопы, неудовлетворительным психологическим настроением и хронической болью [30], поэтому в группе пациентов с РЗ, а именно при анкилозирующем спондилите и псориатическом артрите, актуальным становится вопрос профилактики гетеротопической оссификации после эндопротезирования. С этой целью рекомендуется применение индометацина (75–100 мг/сут) или целекоксиба (400 мг/сут) начиная с 5-го послеоперационного дня (оптимально в течение 24–48 ч) в течение 20 дней после операции [31, 32].

Нестероидные противовоспалительные препараты называются основной группой, используемой для лечения болевого синдрома в послеоперационном

периоде у больных РЗ. Выбор конкретного препарата основывается на знании уровня желудочно-кишечных и кардиоваскулярных побочных эффектов, а также наличии доказательной базы по эффективности в периоперационном периоде.

W. Asghar и F. Jamali изучено 2422 публикации, из которых отобрано 19 наблюдательных или рандомизированных контролируемых исследований, данные которых были опубликованы до апреля 2014 г. и содержали сведения о кардиальной или общей летальности (длительность приема препарата >90 дней) и/или сосудистых/почечных осложнениях (любая длительность приема) на фоне применения мелоксикама (Мовалис®) [33]. Согласно данным 5 исследований, прием мелоксикама и напроксена в течение более чем 90 дней не ассоциировался с повышением риска кардиальных осложнений (диагностированная ишемическая болезнь сердца, остановка сердца, нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность), в то время как прием рофекоксиба и диклофенака сопровождался повышением кардиального риска. При анализе всех 19 исследований установлено, что прием мелоксикама ассоциируется с незначительным повышением совокупного риска (отношение шансов (ОШ) 1,14; доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,25) в основном за счет сосудистого компонента (ОШ 1,35; ДИ 1,18–1,55) при отсутствии повышения кардиального (ОШ 1,13; ДИ 0,98–1,32) или почечного риска (ОШ 0,99; ДИ 0,72–1,35). По сравнению с мелоксикамом прием других НПВП приводит к дозозависимому повышению совокупного риска с расположением препаратов по степени риска в следующем порядке: рофекоксиб → индометацин → диклофенак → целекоксиб → напроксен → ибупрофен. На величину ОШ также оказывали влияние тип заболевания, используемый препарат сравнения, а также сочетанный прием ацетилсалициловой кислоты.

Наличие доказательной базы по эффективности мелоксикама как представителя преимущественно



Сравнительная характеристика влияния мелоксикама и индометацина на выраженность болевого синдрома после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава

Comparative characteristics of meloxicam and indomethacin effects on pain syndrome after total hip endoprosthesis

селективного НПВП в абдоминальной хирургии и ортопедии (см. рисунок) дает возможность использовать препарат в периоперационном периоде у больных различными РЗ [34, 35]. В работе E. W. Weber и соавт. изучалось влияние мелоксикама (Мовалис®) и индометацина на выраженность болевого синдрома у 200 пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Была продемонстрирована высокая сравнимая эффективность препаратов на выраженность болевого синдрома в 1-е сутки после операции.

Заключение

Правильное планирование периоперационного ведения больного РЗ, адекватное обезболивание до и после операции, ранняя активизация являются основными элементами реабилитации пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата. Использование НПВП дает не только возможность снижения болевого синдрома, но и профилактику гетеротопической остеофики, других послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология 2018;56(1):15–21. DOI:10.14412/1995-4484-2018-15-21 [Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krichevskaya O.A. Incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation in 2015–2016. Nauchno-practicheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology 2018;56(1):15–21. (In Russ.)].
2. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis 2017;76(6):960–77. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-210715.
3. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum 2014;44(3):253–63. DOI:10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
4. Gossec L., Smolen J.S., Ramiro S. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016;75(3):499–510. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208337.
5. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R. et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002;46(9):2294–300. DOI:10.1002/art.10529.
6. Schrama J.C., Espehaug B., Hallan G. et al. Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: a prospective, population-

- based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplast Register. *Arthritis Care Res* 2010;62(4):473–9. DOI: 10.1002/acr.20036.
7. Smitten A.L., Choi H.K., Hochberg M.C. et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35(3):387–93.
8. Амирджанова В.Н. Периоперационное ведение пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей. Ассоциация ревматологов России. Доступно по: <https://diseases.medelement.com/disease/periоперационное-ведение-пациентов-с-ревматоидным-артритом-нуждающихся-в-эндопротезировании-крупных-суставов-нижних-конечностей-рекомендации-рф/15103>. [Amirjanova V.N. Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis requiring endoprosthesis of the large joints of the lower extremities. The Association of Rheumatologists of Russia. Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/periоперационное-ведение-пациентов-с-ревматоидным-артритом-нуждающихся-в-эндопротезировании-крупных-суставов-нижних-конечностей-рекомендации-рф/15103>. (In Russ.)].
9. Goodman S.M., Springer B., Guyatt G. et al. 2017 American College of Rheumatology/ American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(8):1538–51. DOI:10.1002/art.40149.
10. Grennan D.M., Gray J., Loudon J. Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001;60:214–7. DOI:10.1136/ard.60.3.214.
11. Tanaka N., Sakahashi H., Sato E. et al. Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2003;9:115–8. DOI:10.1097/01.RHU.0000062514.54375.bd.
12. Goodman S.M., Friedlander R., Figgie C. et al. Flares occur frequently in RA patients undergoing arthroplasty. *Arthritis Rheumatol* 2015;67. Abstr. 2664.
13. Strand V., Ahadieh S., French J. et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying anti-rheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015;17:362. DOI:10.1186/s13075-015-0880-2.
14. Singh J.A., Cameron C., Noorbaloochi S. et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386:258–65. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61704-9.
15. Tarp S., Tarp U., Andersen L.S. et al. Serious adverse events associated with using biological agents to treat rheumatic diseases: network meta-analysis from a national guideline panel [abstract]. *Arthritis Rheum* 2013;65(10 Suppl):997–8.
16. Furie R., Petri M., Zamani O. et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918–30. DOI:10.1002/art.30613.
17. Ginzler E.M., Wallace D.J., Merrill J.T. et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014;41:300–9. DOI:10.3899/jrheum.121368.
18. Рекомендации ESC/ESA по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств 2014. Российский кардиологический журнал 2015;8(124):7–66. DOI:10.15829/1560-4071-2015-08-7-66. [Recommendations ESC/ESA for preoperative examination and patient management in performing non-cardiac surgical interventions 2014. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2015;8(124):7–66. (In Russ.)].
19. Glance L.G., Lustik S.J., Hannan E.L. et al. The Surgical Mortality Probability Model: derivation and validation of a simple risk prediction rule for noncardiac surgery. *Ann Surg* 2012;255:696–702. DOI:10.1097/SLA.0b013e31824b45af.
20. Howe C.R., Gardner G.C., Kadel N.J. Perioperative medication management for the patient with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Orthop Surg* 2006;14(9):544–51. DOI:10.5435/00124635-200609000-00004.
21. Leese P.T., Hubbard R.C., Karim A. et al. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2000;40(2):124–32. DOI: 10.1177/00912700022008766.
22. Oscarsson A., Gupta A., Fredrikson M. et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010;104(3):305–12. DOI:10.1093/bja/aeq003.
23. Möllmann H., Nef H.M., Hamm C.W. Clinical pharmacology: antiplatelet therapy during surgery. *Heart* 2010;96(12):986–91. DOI:10.1136/hrt.2008.155655.
24. Slappendel R., Weber E.W., Benraad B. et al. Does ibuprofen increase perioperative blood loss during hip arthroplasty? *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(11):829–31. DOI:10.1017/S0265021502001345.
25. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология* 2015;4(2):1–52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologiya = Phlebology* 2015;4(2):1–52. (In Russ.)].
26. Bourne R., Chesworth B., Davis A. et al. Patient Satisfaction after Total Knee Arthroplasty. Who is Satisfied and Who is Not? *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:57–63. DOI:10.1007/S11999-009-1119-9.
27. Wylde V., Hewlett S., Learmonth I., Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain* 2011;152(3):566–72. DOI:10.1016/J.PAIN.2010.11.023.
28. Liu S.S., Buwanendran A., Rathmell J.P. et al. A cross-sectional survey on prevalence and risk factors for persistent postsurgical pain 1 year after total hip and knee replacement. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37(4):415–22. DOI:10.1097/AAP.0B013E318251B688.
29. Piscitelli P., Iolascon G., Innocenti M. et al. Painful prosthesis: approaching the patient with persistent pain following total hip and knee arthroplasty. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2013;10(2):97–110.
30. Hofmann S., Seitlinger G., Djahani O., Pietsch M. The painful knee after TKA: a diagnostic algorithm for failure analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19(9):1442–52. DOI:10.1007/s00167-011-1634-6.
31. Kienapfel H., Koller M., Wüst A. et al. Prevention of heterotopic bone formation after total hip arthroplasty: a prospective randomised study comparing postoperative radiation therapy with indomethacin medication. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999;119(5–6):296–302. DOI:10.1007/s004020050414.
32. Iorio R., Healy W.L. Heterotopic ossification after hip and knee arthroplasty: risk factors, prevention, and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2002;10(6):409–16. DOI:10.5435/00124635-200211000-00005.
33. Asghar W., Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology* 2015;23(1):1–16. DOI:10.1007/s10787-014-0225-9.

34. Akarsu T., Karaman S., Akercan F. et al. Preemptive meloxicam for postoperative pain relief after abdominal hysterectomy. Clin Exp Obstet Gynecol 2004;31(2):133–6.
35. Weber E.W., Slappendel R., Durieux M.E. et al. COX 2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative blood loss in hip surgery. A randomized comparison of indomethacin and meloxicam. Eur J Anaesthesiol 2003;20(12):963–6.

ORCID авторов/ORCID of authors:

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

A.A. Кондрашов/A.A. Kondrashov: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У ПОЖИЛЫХ: ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Ю.Д. Рыжкова¹, Е.В. Канарейкина¹, М.Р. Атабегашвили², Е.В. Константинова^{2,3}, М.Ю. Гиляров¹⁻³

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

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

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Мария Рубеновна Атабегашвили maria.atabegashvili@hotmail.com

Ишемическая болезнь сердца — одна из основных причин смертности во всем мире. За последние несколько десятилетий продолжительность жизни увеличилась, что привело к старению населения в развитых странах, поэтому и средний возраст пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) неуклонно растет. Включение пациентов пожилого и старческого возраста в рандомизированные клинические исследования не отражает возрастной ассоциированности этих заболеваний. Антитромботическая терапия и интервенционные методы являются основой лечения пациентов с ОКС любого возраста, включая пожилых людей, у которых может быть несоответствие между хронологическим и биологическим возрастом. Вопросы о том, насколько приближено лечение пожилых лиц с ОКС к уровню современных рекомендаций и можно ли их безоговорочно применять у данного контингента больных, не имеют однозначных ответов. Современные рекомендации и лежащие в их основе рандомизированные клинические исследования сфокусированы на каком-либо одном заболевании, тогда как у пожилых пациентов в большинстве случаев имеет место мультиморбидная патология. В целом пожилые пациенты с ОКС должны лечиться теми же методами, что и более молодые, однако наличие у них коморбидных заболеваний закономерно увеличивает риск осложнений, ухудшает прогноз болезни, значительно влияет на тактику лечения, ограничивает возможность применения общепринятых подходов при выборе медикаментозной терапии.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, пациент пожилого возраста, инфаркт миокарда, эффективность и безопасность терапии, чрескожное коронарное вмешательство, полипрагмазия, гериатрический синдром, прогноз, антитромботическая терапия, вторичная профилактика

Для цитирования: Рыжкова Ю.Д., Канарейкина Е.В., Атабегашвили М.Р. и др. Острый коронарный синдром у пожилых: особенности ведения пациентов. Клиницист 2019;13(1–2):19–26.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-19-26

ACUTE CORONARY SYNDROME IN ELDERLY: ASPECTS OF PATIENT MANAGEMENT

Yu.D. Ryzhkova¹, E.V. Kanareykina¹, M.R. Atabegashvili², E.V. Konstantinova^{2,3}, M.Yu. Gilyarov¹⁻³

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

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia

Coronary heart disease is the leading cause of death worldwide. Over the past few decades, life expectancy has increased, which has led to an aging population in developed countries, so the average age of patients with acute coronary syndrome (ACS) has steadily increased in recent decades. The inclusion of elderly and senile patients in randomized clinical trials does not reflect the age-related association of these diseases. However, antithrombotic therapy and interventional treatment are the basis of treatment in patients with ACS of any age, including the elderly. For older patients, there may be a mismatch between chronological and biological age. The question of how close the treatment of elderly patients with ACS is to the level of current recommendations and whether it is possible to apply them unconditionally in this group of patients does not have a definite answer. Current recommendations and the underlying randomized clinical trials are focused on any one disease, whereas in the elderly in most cases multimorbid pathology occurs. In general, elderly patients with ACS should be treated using the same methods as younger patients, however, the presence of comorbid diseases in an elderly patient naturally increases the risk of complications, makes the patient's prognosis heavier, significantly affects treatment tactics, limits the possibility of using conventional approaches when choosing a drug therapy.

Key words: acute coronary syndrome, elderly patient, myocardial infarction, efficacy and safety of therapy, percutaneous coronary intervention, polypharmacy, geriatric syndrome, prognosis, antithrombotic therapy, secondary prophylaxis

For citation: Ryzhkova Yu.D., Kanareykina E.V., Atabegashvili M.R. et al. Acute coronary syndrome in elderly: aspects of patient management. Klinitsist = The Clinician 2019;2019;13(1–2):19–26.

Введение

Ишемическая болезнь сердца и, в частности, ее острая форма — острый коронарный синдром (ОКС), включающий такие состояния, как инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия, — основные причины заболеваемости и смертности в России и большинстве стран мира [1]. Ежегодно в России регистрируется около 520 тыс. случаев ОКС, из них около 1/3 приходится на инфаркт миокарда (ИМ) и 2/3 — на нестабильную стенокардию [2]. Более 80 % пациентов, умирающих вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы, старше 65 лет, приблизительно 60 % — старше 75 лет. При этом наблюдается неуклонный рост абсолютного и относительного числа лиц пожилого и старческого возраста в популяции многих стран, что связано с разными причинами, включая рост продолжительности жизни. Так, в 2012 г. население Земли насчитывало примерно 7 млрд жителей, из них 562 млн (8,0 %) составляли лица старше 65 лет. Всего за 3 последующих года число пожилых людей увеличилось на 55 млн и к концу 2015 г. составило уже 8,5 % [3].

В реальной клинической практике лечение больных пожилого возраста не всегда соответствует действующим рекомендациям, что обусловлено рядом причин. Современные рекомендации опираются на данные рандомизированных клинических исследований (РКИ), при проведении которых долгое время пожилой возраст был одним из критериев исключения. По данным P.Y. Lee и соавт., лица 75 лет и старше составляли к 2001 г. только 9 % всех больных с ОКС, участвующих в РКИ [4]. Но и более высокий процент пожилых пациентов, включенных в проведенные поздние исследования, по-видимому, не всегда позволяет проецировать результаты этих РКИ в реальную клиническую практику, так как у пациентов, участвующих в РКИ, как правило, меньше факторов риска и сопутствующих заболеваний.

Таким образом, пожилых больных, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности ишемической болезнью сердца, становится все больше, а их лечение в реальной клинической практике может не соответствовать общепринятым методам, что требует разработки особых подходов ведения данной группы пациентов.

Факторы, определяющие качество жизни и прогноз для пациента

В общей популяции пациентов больные с ОКС без подъема сегмента *ST* (ОКСбп*ST*), как правило, имеют более благоприятный краткосрочный, но менее благоприятный долгосрочный прогноз по сравнению с пациентами с ОКС с подъемом *ST* (ОКСп*ST*). В популяции пациентов с ОКС пожилого и старческого возраста значимых крупных долгосрочных исследований по этому вопросу в сравнительном аспекте пока не проводили. По наблюдению R.D. Lopes и соавт.,

частота смертельных исходов в течение 1-го года после впервые возникшего ОКСбп*ST* для пациентов 65–79, 80–84, 85–89 и 90 лет и старше составила соответственно 13,3; 23,6; 33,6 и 45,5 % [5]. В отечественной литературе пока представлены единичные работы по этой теме [6, 7], при этом число пожилых больных с ОКС неуклонно растет, что требует понимания особенностей симптомов и синдромов, свойственных именно этой возрастной категории лиц.

В анализе прогноза для пожилого пациента существенное значение имеет ряд гериатрических синдромов, позволяющих оценить такие важные факторы, как старческая астения, или степень «хрупкости», риск падений, тяжесть коморбидной патологии, когнитивные нарушения, наличие у пациента депрессивного расстройства, снижение приверженности терапии, сенсорный дефицит и др. Все эти показатели усугубляются с возрастом, оказывая значительное влияние на прогноз, приверженность лечению, переносимость лекарственных препаратов и качество жизни.

Состояние «хрупкости» (frailty) представляет собой гериатрический синдром, увеличивающий уязвимость данной категории пациентов к различным стрессовым факторам из-за кумулятивного снижения функционирования разных физиологических систем [8]. Перед назначением активной антитромботической терапии, а также препаратов, способных вызывать ортостатическую гипотензию, необходима тщательная оценка риска падений.

Коморбидность, или сочетание 2 и более заболеваний у 1 пациента, встречается у большинства пожилых больных [9, 10]. Частота развития артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической болезни почек и сердечной недостаточности значительно повышается с возрастом, что может стать причиной риска осложнений и неблагоприятных исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца и ее острыми формами [11]. Коморбидные состояния значительно увеличивают количество необходимых медицинских ресурсов. Однако это повышает и риск развития побочных эффектов. Если не учитывать коморбидный фон у пожилых лиц, диагностика может быть неточной, а лечение — небезопасным.

У каждого пациента пожилого возраста целесообразно оценивать степень мнестического снижения, своевременно диагностировать возможные проявления деменции. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире деменцией страдают 50 млн человек, по прогнозу специалистов, число людей с данным заболеванием увеличится в 2030 г. до 82 млн, а в 2050 г. — до 152 млн [12]. Как можно более раннее выявление когнитивного снижения и его адекватная коррекция позволяют повысить приверженность больного назначенной терапии и улучшить прогноз.

Чрезвычайно важная проблема — психическое здоровье и эмоциональное благополучие пациентов

пожилого и старческого возраста. Необходимо учитывать возможность наличия у них скрытой депрессии и других психиатрических расстройств, которым не всегда уделяется должное внимание, а стигма, связанная с психическими болезнями, обуславливает нежелание самих пациентов обращаться за помощью. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 20 % людей в возрасте 60 лет и старше страдают психическими или неврологическими расстройствами (за исключением расстройств, связанных с головной болью). Так, 7 % всех престарелых затрагивает униполярная депрессия [13]. При этом симптомы заболевания нередко не получают должного внимания и лечения, поскольку совпадают с другими проблемами пожилого возраста.

Основные подходы к медикаментозной терапии пожилых пациентов с острым коронарным синдромом

Вторичная профилактика ОКС предполагает применение препаратов по крайней мере 5 классов, хотя фактически их может быть еще больше. Следствием коморбидности, а также и независимой от нее особенностью лечения пожилых пациентов во многих случаях является полипрагмазия. Важно отметить, что терапия ОКС у больных может отличаться от стандартной из-за наличия выраженного преморбидного фона [14].

В организме пожилого человека изменяются функции почек, печени, снижаются объемы мышечной массы, внутрисосудистой жидкости. Указанные факторы могут менять чувствительность к препаратам сердечно-сосудистой системы, что подразумевает необходимость изменения доз лекарственных средств. В частности, у пациентов, неспособных самостоятельно себя обслуживать или получающих неполноценный уход, появляются дегидратация и электролитные нарушения, которые желательно иметь в виду при назначении диуретической терапии. Также частой проблемой пациентов старшего возраста являются мальнутриция и мальабсорбция, которые оказывают влияние на фармакокинетику назначаемых препаратов. Все перечисленные факторы должны находиться в поле внимания врача во избежание полипрагмазии.

В 2008 г. в Германии была предложена система FORTA (Fit fOR The Aged), в которой собраны результаты многих РКИ с участием пожилых пациентов и данные, полученные в ходе реальной клинической практики [15]. FORTA предлагает определенные принципы лечения в зависимости от возраста пациентов, оптимизировать терапию больного с учетом возможных ошибок (пропуск приема препарата и др.) при использовании лекарственных средств, наиболее часто назначаемых пожилым лицам. В зависимости от того, насколько тот или иной препарат подходит в пожилом возрасте, выделяют 4 класса FORTA:

- A (A-bsolutely) — рекомендуемый препарат;
- B (B-eneficial) — препараты с доказанной эффективностью у пожилых, но имеющие некоторые ограничения;
- C (C-areful) — препараты с сомнительным профилем эффективности и безопасности;
- D (D-on't) — препараты, назначения которых следует избегать пожилым пациентам.

Список внесенных в систему лекарственных препаратов динамически пополняется с получением новых данных РКИ и регистров.

Особенности назначения отдельных групп лекарственных препаратов

Антиагрегантные препараты

Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) является стандартным компонентом лечения больных с ОКС при всех типах заболевания и любой тактике ведения пациента. В настоящее время в состав ДАТ входят ацетилсалициловая кислота и один из блокаторов рецепторов P_2Y_{12} : клопидогрел, тикагрелор, прасугрел. В исследовании S. Husted и соавт., в которое вошли более 18 тыс. пациентов с острыми сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, не было установлено статистически значимых различий в эффективности клопидогрела и тикагрелора у пациентов старше 75 ($n = 2878$) и моложе 75 лет ($n = 15744$). При этом риск возникновения тяжелого кровотечения при использовании тикагрелора по сравнению с клопидогрелом в данной группе пациентов оказался значительно выше [16]. Субанализ результатов исследования TRITON-TIMI сравнительно нового представителя блокаторов рецепторов P_2Y_{12} прасугрела также показал увеличение риска возникновения больших кровотечений в пожилом возрасте [17]. Эти данные подразумевают возможность использования клопидогрела в составе ДАТ у пожилых, особенно с высоким риском кровотечения, как препарата выбора.

Антикоагулянтная терапия

Одним из основных показаний для назначения пожилым пациентам антикоагулянтов, в частности пероральных, является фибрилляция предсердий. Согласно шкале стратификации риска развития инсульта и кардиоэмболических осложнений CHA₂DS₂-VASc возраст пациента 75 лет и старше сам по себе является фактором риска и подразумевает безусловную необходимость назначения длительной антикоагулянтной терапии.

Наличие у больного с ОКС фибрилляции предсердий требует одновременного предупреждения как повторного атеротромботического события, так и системной кардиоэмболии (включая ишемический инсульт). В связи с тем, что ДАТ не продемонстрировала достаточную эффективность в отношении профилактики ишемических инсультов у пациентов с фибрилляцией [18], возникает необходимость назначения

в дополнение к ДАТ еще и антикоагулянта. Тройная антитромботическая терапия (ТАТ) в 2–4 раза опаснее ДАТ по причине риска крупных и фатальных кровотечений [19].

Ситуация, при которой у пациентов пожилого возраста не только имеются повышенные ишемические риски, но и высока угроза развития геморрагических осложнений, диктует необходимость отмены одного из компонентов ДАТ в составе ТАТ (как правило, отменяется ацетилсалициловая кислота и продолжается терапия клопидогрелом) с продолжением приема 1 антиагрегантного препарата и антикоагулянта. Использование антикоагулянтов у пожилых пациентов с ОКС требует более тщательного титрования дозы с обязательной оценкой общего риска возникновения геморрагических осложнений в связи с замедлением патофизиологических процессов и изменением метаболизма различных лекарственных средств [20]. Согласно действующим Европейским рекомендациям, продолжительность ТАТ при высоком риске кровотечений должна быть сокращена до 1 мес [21].

При высоких геморрагических рисках у пожилых пациентов можно рассмотреть в качестве альтернативы проведения ТАТ в течение 1 мес назначение ДАТ (клопидогрел с антикоагулянтом) уже через 1–7 дней после острого события. У пациентов старческого возраста и в группе больных с высоким риском геморрагических осложнений рекомендуемые дозы прямых пероральных антикоагулянтов редуцируются и составляют для дабигатрана 110 мг 2 раза в день, для апиксабана — 2,5 мг 2 раза в день и для ривароксабана — 15 мг 1 раз в день.

Парентеральные антикоагулянты назначаются пациентам с ОКС при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), при проведении тромболитической терапии (за исключением применения стрептокиназы) или при выборе тактики консервативного лечения.

Потенциальные недостатки нефракционированного гепарина включают необходимость проведения исключительно внутривенной инфузии, зависимость от антитромбина III для ингибирования активности тромбина, чувствительность к тромбоцитарному фактору 4, невозможность ингибирования связанного с тромбом тромбина, выраженную индивидуальную вариабельность терапевтического ответа и потребность в частом контроле активированного частичного тромбопластинового времени. Для преодоления этих недостатков в последнее время все большее внимание уделяется новым антитромботическим препаратам.

Как показали исследования, эноксапарин не уступает гепарину по эффективности предотвращения неблагоприятных исходов у больных с ОКС [22], однако у пожилых пациентов препарат следует применять с осторожностью. Больным 75 лет и старше эноксапарин назначается только подкожно в уменьшенной дозе 0,75 мг/кг каждые 12 ч. При клиренсе

креатинина <30 мл/мин эноксапарин вводится в дозе 1 мг/кг подкожно 1 раз в сутки. При уровне креатинина >2,5 мг% у мужчин и >2,0 мг% у женщин существенно возрастает риск кровотечений, — эноксапарин не рекомендуется. В этом случае используется нефракционированный гепарин.

Кроме того, в качестве альтернативы нефракционированному гепарину можно использовать синтетический ингибитор фактора Ха фондапаринукс. Этот препарат назначают больным, получившим тромболитическую терапию, имеющим скорость клубочковой фильтрации >20 мл/мин, по следующей схеме: 2,5 мг внутривенно болюсно с последующим подкожным введением 2,5 мг 1 раз в сутки. Фондапаринукс имеет преимущества у больных с высоким риском кровотечений и при гепарининдуцированной тромбоцитопении. Длительность терапии эноксапарином и фондапаринуксом составляет 2–8 дней. Оба препарата показаны также для лечения больных с ОКС *SpST*, не получивших тромболитическую терапию. В исследовании М.Е. Gimbel и соавт. установлено преимущество введения фондапаринукса и болюсного нефракционированного гепарина у пациентов с ОКС *SpST* старшего возраста, подвергающихся ЧКВ [23]. По мнению S. Yusuf и соавт., фондапаринукс (2,5 мг/сут) также является антикоагулянтом выбора у пожилых пациентов с ОКС *SpST*, которым показано консервативное лечение, в то время как эноксапарин требует более тщательного и осторожного титрования дозы [24].

Липидснижающая терапия

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению дислипидемий предложено назначать статины в высоких дозах в течение первых 4 дней госпитализации по поводу ОКС, однако отмечено, что терапия статинами должна быть менее интенсивной у пациентов пожилого возраста при нарушении функции печени или почек, а также в случае возможного лекарственного взаимодействия с другими жизненно важными препаратами [25]. Необходимо напомнить, что рекомендации по интенсивной статинотерапии в большей мере основаны на результатах исследования TNT (Treating to New Targets Trial) [26], в которое не включали пациентов старше 75 лет. Подробный анализ данных исследования больных 65–75 лет, получающих интенсивную статинотерапию (80 мг аторвастатина), показал снижение частоты кардиоваскулярных событий, но не снижение смертности, в сравнении с пациентами, получающими низкодозовую терапию (10 мг аторвастатина).

Эффективность и безопасность правастатина в терапии острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии среди лиц пожилого возраста были продемонстрированы в исследованиях LIPID [27] и PROSPER [28].

Безопасность терапии — аспект не менее важный, чем эффективность, поэтому следует учитывать, что риск

развития побочных эффектов лечения статинами увеличивается с возрастом больных. У пожилых пациентов дополнительными факторами риска развития статиновой миопатии являются возраст старше 80 лет, астеничное телосложение, высокая «хрупкость», хронические заболевания (хроническая болезнь почек, сахарный диабет) и прием высоких доз статинов (80 мг аторвастатина, 40 мг розувастатина). Миопатия может маскироваться под заболеваниями опорно-двигательного аппарата и быть недооцененной у исходно ослабленных пациентов.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) препятствуют патологическому ремоделированию левого желудочка, предотвращая его дилатацию и поддерживая сохранную фракцию выброса. ИАПФ назначаются пациентам с передней локализацией инфаркта миокарда, при наличии признаков застойной сердечной недостаточности, в случаях снижения фракции выброса левого желудочка $<40\%$, при наличии инфаркта миокарда в анамнезе. У пожилых пациентов необходимо мониторирование уровня креатинина крови на фоне терапии иАПФ. L. Minuzzo и соавт. показали, что у больных, госпитализированных по поводу ОКСбпST, которым ранее назначались иАПФ, было отмечено снижение уровня маркера некроза миокарда тропонина I, однако данных, подтверждающих, что это снижение может ассоциироваться с меньшим количеством тяжелых клинических исходов, таких как смерть и повторный инфаркт в течение 180 дней, получено не было [29].

β -адреноблокаторы

β -адреноблокаторы показаны всем пациентам с ОКС при отсутствии противопоказаний, таких как атриовентрикулярная блокада II и III степени, снижение систолического артериального давления >100 мм рт. ст. и наличие тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы. У пожилых пациентов β -адреноблокаторы могут усугубить возможную депрессию, что требует динамического мониторирования больного и предпочтения нелипофильных форм препаратов при выявлении депрессивных расстройств. С осторожностью β -адреноблокаторы назначаются при наличии обструктивных заболеваний легких. Высокоселективный β -адреноблокатор бисопролол является препаратом выбора при наличии у пациента хронической обструктивной болезни легких или бронхиальной астмы.

Препараты нитроглицерина

Польза от применения нитратов иначе как в качестве антиангинальных препаратов пациентам с ОКС, в особенности лицам старших возрастных групп, до сих пор вызывает дискуссию. По данным

V. Soukoulis и соавт., назначения нитратов следует избегать у пациентов с дисфункцией правого желудочка, их не следует применять в лечении тех больных, которые в предыдущие 24–48 ч применяли силденафил или тадалафил вследствие выраженной гипотензии при сочетании данных препаратов [30]. Данные РКИ показали, что использование нитратов в качестве препаратов, уменьшающих преднагрузку на сердце, не обеспечивает значимого снижения показателя смертности и частоты возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [31].

Реперфузионная терапия – выполнение тромболизиса

Несмотря на высокую распространенность региональных сосудистых центров в нашей стране и доступность выполнения ЧКВ в крупных городах, в регионах назначение тромболитической терапии все еще актуально ввиду некоторых транспортных и логистических особенностей.

В настоящее время пациентам с ОКСбпST 75 лет и старше назначение тромболитических препаратов рекомендовано в редуцированной дозе (в особенности фибринспецифических препаратов). Данная рекомендация сопровождается большими преимуществами в предотвращении развития повторного инфаркта миокарда и снижении летальности в связи с более низким риском развития кровотечения [32]. При проведении тромболитической терапии тенектеплазой пожилому пациенту с ОКСбпST (не имеющему противопоказаний для ее проведения) в крупном РКИ назначали 1/2 дозы тенектеплазы [33]. При этом осторожность проявляли и в отношении антикоагулянтной терапии: эноксапарин назначали в дозе, рассчитанной в зависимости от массы тела, без начального внутривенного болюсного введения препарата с последующим назначением клопидогрела (75 мг) без нагрузочной дозы [33, 34].

Необходимо иметь в виду существующие доказательства того, что у больных старше 75 лет возможный вред тромболитической терапии может превышать потенциальную пользу [35]. Частота развития инсультов у пациентов старше 75 лет составляет более 4 % при введении тканевого активатора плазминогена и приблизительно 3,5 % при назначении стрептокиназы. Пациентам старше 75 лет с подозрением на выраженный атеросклероз церебральных артерий при наличии возбуждения или спутанности сознания тромболитическую терапию проводить не рекомендовано [36].

Реперфузионная терапия – интервенционное лечение

Выполнение ЧКВ является оптимальным методом реперфузии у пациентов с инфарктом миокарда любого возраста, о чем говорят и рекомендации, и наблюдения реальной клинической практики. Так, согласно данным Регистра пациентов с ОКС в Англии и Уэльсе 2003–2010 гг., при выполнении ЧКВ и соблюдении

основных подходов к медикаментозной терапии наблюдается снижение госпитальной летальности у пациентов с разными типами ОКС, в разных гендерных и возрастных группах, включая пациентов пожилого и старческого возраста [37].

По данным X. Dai и соавт., ЧКВ — наиболее безопасный метод лечения у пациентов старше 90 лет, при этом наиболее важно раннее проведение подобного вмешательства [32]. Известно, что безопасность и эффективность ЧКВ у лиц пожилого и старческого возраста неоднозначны из-за повышения риска развития внутричерепного кровотечения и тампонады сердца, однако многие исследователи продемонстрировали, что в случае проведения больным с ОКС 75 лет и старше ЧКВ значительно уменьшается количество случаев смерти в стационаре [6, 38].

У пациентов, перенесших ЧКВ, следует предпочесть назначение бивалирудина по сравнению с нефракционированным гепарином и ингибитором гликопротеина IIb/IIIa в связи с более низким риском возникновения кровотечения [39]. A. Germing и соавт. (2010 г.), исследуя вероятность возникновения геморрагических осложнений у пациентов 80 лет и старше при применении периперационно ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa, пришли к выводу, что эти препараты повышают риск возникновения малых геморрагических событий в данной когорте, однако это не является противопоказанием к их назначению [40].

Осложнения при госпитализации

Риск развития осложнений и неблагоприятных исходов у больных с ОКС значительно увеличивается с возрастом при наличии заболеваний, частота развития которых также повышается у пожилых: артериальной гипертензии, сахарного диабета, дисфункции почек, сердечной недостаточности, ранее перенесен-

ных сердечно-сосудистых или цереброваскулярных острых ишемических событий.

По данным S. Sandhya и соавт., среди осложнений, отмеченных во время госпитализации у пожилых пациентов с ОКС, наиболее часто встречаются отек легких (18 %), кардиогенный шок (16 %) и аритмии (13 %, среди которых блокады сердца составили 8 %, фибрилляция предсердий — 3 %, желудочковая тахикардия — 2 %) [41].

A. H. Skolnick и соавт. показали, что больные старше 90 лет имеют более высокий риск возникновения различных осложнений при приеме статинов, гепарина, ингибиторов IIb/IIIa или при проведении реваскуляризации коронарных артерий по сравнению с группой пациентов 75–89 лет [42].

Заключение

Для улучшения исходов лечения пациентов с ОКС пожилого возраста в реальной клинической практике, по-видимому, целесообразно ответить на вопрос, насколько приближено лечение этих больных к уровню современных рекомендаций и можно ли их безоговорочно применять у данного контингента больных. Современные рекомендации и лежащие в их основе РКИ сфокусированы на каком-либо одном заболевании, тогда как у пожилых в большинстве случаев имеет место мультиморбидная патология. Наличие у пожилого больного коморбидных заболеваний закономерно увеличивает риск осложнений, ухудшает прогноз, значительно влияет на тактику лечения, ограничивает возможность применения общепринятых методов при выборе медикаментозной терапии. Для пациентов старших возрастных групп необходимы осторожность и взвешенные решения в выборе препаратов, безопасные подбор и титрование доз лекарственных средств, мультидисциплинарный подход к ведению каждого больного с учетом наличия и коррекции гериатрических синдромов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Moran A.E., Forouzanfar M.H., Roth G.A. et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the global burden of disease 2010 study. *Circulation* 2014;129(14): 1483–92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004042.
2. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2011;7(2):158–66. DOI.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-158-166. [Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Koltunov I.E., Oganov R.G. Socio-economic damage by acute coronary syndrome in Russian Federation. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2011;7(2):158–66. (In Russ.).]
3. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division (2015). *World Population Ageing 2015* (ST/ESA/SER.A/390).
4. Lee P.Y., Alexander K.P., Hammill B.G. et al. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001;286(6):708–13. DOI: 10.1001/jama.286.6.708.
5. Lopes R.D., Gharacholou S.M., Holmes D.N. et al. Cumulative incidence of death and rehospitalization among the elderly in the first year after NSTEMI. *Am J Med* 2015;128(6):582–90. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.12.03.
6. Гиляров М.Ю., Желтоухова М.О., Константинова Е.В. и др. Особенности лечения острого коронарного синдрома у пожилых: опыт Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(2):164–70. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-164-170. [Gilyarov M.Yu., Zheltoukhova M.O., Konstantinova E.V. et al. Features of the treatment of acute coronary syndrome in elderly patients: experience of the City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov.

- Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13(2):164–70. (In Russ.)].
7. Manfrini O., Dorobantu M., Vasiljevic Z. et al. Acute coronary syndrome in octogenarian patients: results from the international registry of acute coronary syndromes in transitional countries (ISACS-TC) registry. *Eur Heart J Suppl* 2014;16(Suppl A):87–94. DOI: 10.1093/eurheartj/sut019.
8. White H.D., Westerhout C.M., Alexander K.P. et al. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the TArgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5(3):231–42. DOI: 10.1177/2048872615581502.
9. Alexander K.P., Roe M.T., Chen A.Y. et al. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(8):1479–87. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.05.084.
10. Suaya J.A., Stason W.B., Ades P.A. et al. Cardiac rehabilitation and survival in older coronary patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1):25–33. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.078.
11. Sachdev M., Sun J.L., Tsiatis A.A. et al. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(4):576–82. DOI:10.1016/j.jacc.2003.10.031.
12. WHO (2017). Dementia. Available at: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
13. WHO(2017). Mental health of older adults. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>.
14. Jokhadar M., Wenger N.K. Review of the treatment of acute coronary syndrome in elderly patients. *Clin Interv Aging* 2009;4:435–44. DOI: 10.2147/CIA.S3035.
15. Pazan F., Weiss C., Wehling M. The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2018: Third Version of a Validated Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging* 2019;36(5):481–4. DOI: 10.1007/s40266-019-00669-6.
16. Husted S., James S., Becker R.C. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(5):680–8. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964395.
17. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(20):2001–15. DOI: 10.1056/NEJMoa0706482.
18. Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1903–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
19. Lopes R.D., Rao M., Simon D.N. et al. Triple vs Dual Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease. *Am J Med* 2016;129(6):592–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.12.026.
20. Capodanno D., Angiolillo D.J. Anti-thrombotic therapy in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(21):1683–92. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.063.
21. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39(3):213–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.
22. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354(14):1477–88. DOI: 10.1056/NEJMoa060898.
23. Gimbel M.E., Ten Berg J.M. Management of elderly patients with a non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome. *Neth Heart J* 2017;25(7–8):409–15. DOI: 10.1007/s12471-017-1002-3.
24. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. *N Engl J Med* 2006;354(14):1464–76. DOI: 10.1056/NEJMoa055443.
25. Catapano A.L., Graham I., de Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
26. Waters D.D., Guyton J.R., Herrington D.M. et al. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004;93(2):154–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.09.031.
27. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339(19):1349–57. DOI: 10.1056/NEJM199811053391902.
28. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623–30. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11600-X.
29. Minuzzo L., Santos E.S., Timmerman A. Association between angiotensin-converting enzyme inhibitors and troponin in acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(6):513–20. DOI: 10.5935/abc.20140155.
30. Soukoulis V., Boden W.E., Smith S.C., O'Gara P.T. Nonantithrombotic medical options in acute coronary syndromes: old agents and new lines on the horizon. *Circ Res* 2014;114(12):1944–58. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302804.
31. De Alencar Neto J.N. Morphine, Oxygen, Nitrates, and Mortality Reducing Pharmacological Treatment for Acute Coronary Syndrome: An Evidence-based Review. *Cureus* 2018;10(1):2114. DOI: 10.7759/cureus.2114.
32. Dai X., Busby-Whitehead J., Alexander K.P. Acute coronary syndrome in the older adults. *J Geriatr Cardiol* 2016;13(2):101–8. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.012.
33. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P. et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368(15):1379–87. DOI: 10.1056/NEJMoa1301092.
34. White H.D., Braunwald E., Murphy S.A. et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007;28(9):1066–71. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm081.
35. Thiemann D.R., Coresh J., Shulman S.P. et al. Lack of Benefit for Intravenous Thrombolysis in Patients With Myocardial Infarction Who Are Older Than 75 Years. *Circulation* 2000;101(19):2239–46. DOI: 10.1161/01.CIR.101.19.2239.
36. Khan M.G. Thrombolytic therapy. In: *Cardiac Drug Therapy*. Totowa: Humana Press, 2007.
37. Gale C.P., Cattle B.A., Woolston A. et al. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. The Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003–2010. *Eur Heart J* 2012;33(5):630–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr381.
38. Sauderson C.E., Brogan R.A., Simms A.D. et al. Acute coronary syndrome management in older adults: guidelines, temporal changes and challenges. *Age and Ageing* 2014;43(4):450–5. DOI: 10.1093/ageing/afu034.
39. Stone G.W., Witzenbichler B., Guagliumi G. et al. Bivalirudin during primary PCI

- in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358(21):2218–30.
DOI: 10.1056/NEJMoa0708191.
40. Germing A., Bojara W., Lawo T. et al. Bleeding complications associated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients 80 years of age and older undergoing percutaneous coronary intervention. *Exp Clin Cardiol* 2010;15(3):57–60.
41. Sandhya S., Mohanraj P. Clinical presentation, risk factors, complications and outcome of acute myocardial infarction in elderly patients. *Int J Res Med Sci* 2017;5(11):4765–9.
DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20174669.
42. Skolnick A.H., Alexander K.P., Chen A.Y. et al. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age > or = 90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(17):1790–7.
DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.066.

ORCID авторов/ORCID of authors:

Ю.Д. Рыжкова/Yu.D. Ryzhkova: <https://orcid.org/0000-0002-5994-4984>
 Е.В. Канарейкина/E.V. Kanareykina: <https://orcid.org/0000-0001-5846-8712>
 М.Р. Атабегашвили/M.R. Atabegashvili: <https://orcid.org/0000-0002-2420-6543>
 Е.В. Константинов/E.V. Konstantinova: <https://orcid.org/0000-0003-4918-3795>
 М.Ю. Гиляров/M.Yu. Gilyarov: <https://orcid.org/0000-0002-2870-3301>

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

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

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЖИРЕНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ВРАЧЕБНЫХ НАЗНАЧЕНИЙ, ИНФОРМИРОВАННОСТЬ, ПРИВЕРЖЕННОСТЬ И ОТНОШЕНИЕ БОЛЬНЫХ К ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ОЖИРЕНИЯ

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

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

Контакты: Юлия Владимировна Лукина yuvlu@mail.ru

Цель исследования — оценить врачебные назначения, а также информированность, приверженность и отношение пациентов к медикаментозному лечению ожирения по результатам анкетирования больных проспективного амбулаторного регистра.

Материалы и методы. В ходе исследования 305 пациентов с ожирением амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ» были опрошены по анкете, включавшей вопросы самооценки в отношении собственной массы тела, назначения лечения ожирения врачами, приверженности пациентов выполнению данных рекомендаций, склонности к самолечению, а также информацию о личных финансовых затратах на лечение указанного заболевания; 42 (12 %) пациента от участия в анкетировании отказались. У 213 (69,8 %) человек, ответивших на вопросы анкеты, было диагностировано ожирение I степени, у 63 (20,7 %) — ожирение II степени; ожирение III степени было выявлено у 29 (9,5 %) пациентов. Окружность талии у женщин в среднем составила $104,7 \pm 12,9$ см, у мужчин — $116,7 \pm 9,6$ см — все больные имели абдоминальное ожирение. У 263 (86,2 %) человек была артериальная гипертензия, у 117 (38,4 %) — ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет 2-го типа диагностирован у каждого 4-го пациента — 85 (27,2 %); фибрилляция предсердий — у 55 (18 %) больных; 48 (15,7 %) пациентов имели в анамнезе инфаркт миокарда, 23 (7,5 %) — мозговой инсульт.

Результаты. Согласно результатам анкетирования только каждый 4-й пациент — 77 (25,2 %) — из 305 участвовавших в опросе больных знал о возможности медикаментозного лечения ожирения. Преимущественно пациенты получали рекомендации по немедикаментозному лечению: 242 (79,3 %) пациентам было рекомендовано снижение калорийности рациона, 194 (63,6 %) — увеличение физической активности. Лекарственные средства для коррекции массы тела были рекомендованы лечащими врачами только 37 (12,1 %) больным. Пациентам со II и III степенью ожирения по сравнению с больными с ожирением I степени значительно чаще назначалась соответствующая лекарственная терапия ($p < 0,0001$), и принимали они ее значительно чаще ($p < 0,0001$). На момент опроса ни один из пациентов не принимал лекарственные препараты для лечения ожирения. Предыдущий опыт медикаментозного снижения массы тела имели 42 (13,8 %) участника анкетирования. Большинство больных (>70 %) не готовы тратить денежные средства на борьбу с избыточной массой тела, а лекарственные препараты считают излишней статьей расходов практически 90 % больных с ожирением. Имеется значимая связь ($p = 0,008$) между степенью тяжести болезни и тратами пациентов на лечение ожирения в диапазоне 1–5 тыс. руб. в месяц: чем выше степень ожирения, тем больше пациентов согласны тратить указанную сумму на лечение данного заболевания.

Заключение. По результатам проведенного анкетирования медикаментозное лечение ожирения назначается врачами очень редко. По-видимому, этим также обусловлены крайне низкая информированность пациентов о возможностях медикаментозной терапии в лечении избыточной массы тела и ожирения, популярность биологически активных добавок, самостоятельно принимаемых больными для снижения массы тела.

Ключевые слова: ожирение, абдоминальное ожирение, индекс массы тела, лекарственная терапия, врачебная рекомендация, анкетирование больных, амбулаторный регистр, медикаментозное лечение ожирения, орлистат, сибутрамин, лираглутид

Для цитирования: Лерман О.В., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Медикаментозное лечение ожирения: особенности врачебных назначений, информированность, приверженность и отношение больных к лекарственной терапии ожирения. Клиницист 2019;13(1–2):27–33.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-27-33

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

MEDICAL TREATMENT OF OBESITY: PECULIARITIES OF MEDICAL TREATMENTS, INFORMATION, RESPONSIBILITY AND RELATION TO MEDICAL TREATMENT OF OBESITY OF PATIENTS

O. V. Lerman, Yy. V. Lukina, N. P. Kutishenko, S. Yu. Martsevich on behalf of the "PROFILE" register working group*

National Medical Research for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia;

10, Petroverigskiy Pereulok, Moscow 101990, Russia

The aim to evaluate medical appointments, as well as awareness, adherence and attitude of patients to medical treatment of obesity based on the results of a survey of patients with a prospective outpatient registry.

Materials and methods. Total 305 patients with obesity in the outpatient "PROFILE" register were surveyed, including self-assessment questions regarding their own body weight, prescription of obesity treatment by doctors, patients' adherence to the implementation of these recommendations, propensity to self-medication and information about personal financial costs for the treatment of this disease. 42 (12 %) patients refused to participate in the survey. 213 people (69.8 %) who answered the questionnaire were diagnosed with obesity of the 1st degree, 63 (20.7 %) — obesity of the 2nd degree; obesity grade 3 was detected in 29 people (9.5 %). Waist circumference in women averaged 104.7 ± 12.9 cm, in men — 116.7 ± 9.6 cm — all patients had abdominal obesity. 263 (86.2 %) people had arterial hypertension, 117 (38.4 %) patients had coronary heart disease; type 2 diabetes mellitus was diagnosed in every fourth patient (85 (27.2 %) people); atrial fibrillation was diagnosed in 55 (18 %) patients; 48 (15.7 %) people had a history of myocardial infarction, 23 (7.5 %) patients had a stroke.

Results. According to the survey results, only one in four patients — 77 (25.2 %) — out of 305 patients who participated in the survey knew about the possibility of drug treatment of obesity. Mostly, patients received recommendations for non-drug treatment of obesity: 242 patients (79.3 %) were recommended to reduce caloric intake, 194 (63.6 %) — increased physical activity. Only 37 (12.1 %) patients with obesity were recommended for weight correction, significantly more often they were recommended and taken by patients with 2 and 3 degrees of obesity compared to patients with obesity of 1 degree ($p < 0.0001$). At the time of the survey, none of the patients were taking drugs to treat obesity. Previous experience of drug weight loss had 42 (13.8 %) participants of the survey. Most patients (more than 70 %), in principle, are not ready to spend money on the fight against overweight, and drugs are considered an extra item of expenditure almost 90 % of obese patients. There is a significant relationship ($p = 0.008$) between the severity of the disease and patients' spending on obesity treatment in the range of 1–5 thousand rubles per month: the higher the degree of obesity, the more patients agree to spend this amount on the treatment of the disease.

Conclusion. According to the results of the survey, medical treatment of obesity is prescribed by doctors rarely. Apparently, this is due to the extremely low awareness of patients about the possibilities of drug therapy in the treatment of overweight and obesity, the popularity of biologically active additives independently used by patients to reduce weight.

Key words: obesity, abdominal obesity, body mass index, drug therapy, medical recommendation, questioning of patients, outpatient registry, drug treatment of obesity, orlistat, sibutramine, liraglutide

For citation: Lerman O. V., Lukina Yy. V., Kutishenko N. P., Martsevich S. Yu. Medical treatment of obesity: peculiarities of medical treatments, information, responsibility and relation to medical treatment of obesity of patients. *Klinitsist = The Clinician* 2019;13(1–2):27–33.

Введение

Статистические отчеты Всемирной организации здравоохранения убедительно демонстрируют, что проблема ожирения приобретает катастрофические масштабы во всем мире [1]. Согласно этим данным за 4 десятилетия (с 1975 по 2016 г.) число взрослых людей с ожирением утроилось, а число детей и подростков возросло десятикратно. По результатам наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) в 11 российских регионах распространенность ожирения у взрослого населения в возрасте от 25 до 64 лет составляет 29,7 % [2]. До 95 % всех случаев представляет первичное или алиментарно-конституциональное (экзогенно-конституциональное) ожирение, и лишь 5 % пациентов страдают вторичным ожирением, причины

которого заключаются в наличии генетических нарушений, церебральной или эндокринной патологии, в ятрогении. Детализация ключевых фактов, связанных с первичным ожирением, представлена на сайте Всемирной организации здравоохранения [3]. Основной причиной алиментарно-конституционального ожирения, как следует из названия, является энергетический дисбаланс с преобладанием калорийности рациона над энергетическими затратами организма (потребление высокоэнергетической пищи, богатой жирами, простыми углеводами, при малых энергозатратах, обусловленных низкой физической активностью).

Большинство врачей в своей практике сталкиваются с пациентами с первичным ожирением, которые нуждаются в рекомендациях по лечению данного заболевания. Всемирной организацией здравоохранения был разработан «Глобальный план действий по профилактике

*Working group of the register "PROFILE": S. V. Blagodatskikh, V. P. Voronina, N. A. Dmitrieva, A. V. Zagrebelny, N. A. Komkova, N. P. Kutishenko, O. V. Lerman, Yu. V. Lukina, S. Yu. Martsevich, S. N. Tolpygina.

неинфекционных заболеваний и борьбе с ними» на 2013–2020 гг., в который входят и мероприятия по остановке роста ожирения к 2025 г. по сравнению с данными на 2010 г. [4].

Методы лечения ожирения подразделяются на немедикаментозные (рациональное питание, повышение физической активности, психотерапия и т. д.), лекарственные и хирургические. Немедикаментозные методы — основа терапии первичного ожирения любой степени тяжести. Применение лекарственных средств показано при неудачных попытках или неэффективности диетотерапии и других немедикаментозных методов лечения, при осложненных формах ожирения, т. е. наличии ассоциированных с ним заболеваний (сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета (СД) 2-го типа, выраженных факторов сердечно-сосудистого риска, болезней опорно-двигательного аппарата, дыхательной недостаточности и др.). В последнем случае (наличие заболеваний, связанных с ожирением) медикаментозная терапия может быть рекомендована уже при индексе массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м² [5]. Медикаментозная терапия ожирения позволяет добиться хорошего результата у многих пациентов, резистентных к немедикаментозному лечению. На сегодняшний день существует большое количество лекарственных препаратов, способствующих снижению массы тела. В России для лечения ожирения зарегистрированы и рекомендованы блокаторы всасывания жиров — орлистат; аноректики — сибутрамин; аналог глюкагоноподобного пептида-1 человека для подкожного введения — лираглутид, который применяется для лечения СД 2-го типа и ожирения [5].

Цель исследования — оценка врачебных назначений, а также информированности, приверженности и отношения пациентов к медикаментозному лечению ожирения по результатам анкетирования больных проспективного амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ».

Материалы и методы

Исследование было выполнено в рамках амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ» специализированного кардиологического подразделения научно-исследовательского центра [6, 7]. Протокол «ПРОФИЛЬ» и все материалы, выдаваемые пациентам, включенным в регистр, были одобрены Независимым этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины. Все пациенты при включении в регистр давали письменное информированное согласие на сбор и обработку персональных данных.

Анкетирование проводилось у пациентов с ожирением во время визитов и телефонных контактов (в рамках проспективного наблюдения пациентов регистра «ПРОФИЛЬ»), состоявшихся в период с 19.04.2017 г. по 30.01.2018 г.

Из 520 пациентов, у которых за указанный период состоялись визиты, ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) было

диагностировано у 347 человек. Из них 305 (88 %) пациентов были опрошены (91 — лично и 214 — по телефону) по специально разработанной анкете, включавшей вопросы самооценки в отношении собственной массы тела, назначения врачами немедикаментозного и лекарственного лечения ожирения, приверженности пациентов выполнению этих рекомендаций, склонности к самолечению, а также информацию о личных финансовых затратах на лечение данного заболевания; 42 (12 %) пациента от участия в анкетировании отказались.

Анкеты заполнили 305 человек: 167 женщин и 138 мужчин, средний возраст больных составил $63,9 \pm 11,3$ года.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Данные представлены в виде средних значений и среднеквадратичных отклонений (количественные показатели), а также в виде процентных долей (качественные показатели). Сравнительный анализ данных независимых групп выполнен с помощью критериев Краскела—Уоллиса (для количественных данных) и χ^2 и Z-критерия для сравнения пропорций (для качественных данных). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из 305 пациентов, ответивших на вопросы анкеты, у 213 (69,8 %) было диагностировано ожирение I степени, у 63 (20,7 %) — ожирение II степени; ожирение III степени было у 29 (9,5 %) человек. Окружность талии у женщин в среднем составила $104,7 \pm 12,9$ см, у мужчин — $116,7 \pm 9,6$ см — все больные имели абдоминальное ожирение. У 263 (86,2 %) пациентов была отмечена артериальная гипертензия, у 117 (38,4 %) — ишемическая болезнь сердца; СД 2-го типа был диагностирован у каждого 4-го пациента — 85 (27,2 %); фибрилляция предсердий — у 55 (18 %) больных; 48 (15,7 %) человек имели в анамнезе инфаркт миокарда, 23 (7,5 %) — мозговой инсульт. Только у 16 участников исследования (13 с ожирением I степени, 1 — II степени и 2 — III степени) не было ни одного из перечисленных коморбидных состояний.

Мужчины значимо чаще курили (23,9 % против 11,4 % у женщин) и употребляли алкоголь (47,1 % против 12,0 % соответственно), а также имели ишемическую болезнь сердца и перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда (для всех перечисленных позиций $p < 0,0001$); у женщин чаще наблюдалось нарушение толерантности к глюкозе и наличие мозгового инсульта в анамнезе ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что большинство пациентов, включенных в регистр «ПРОФИЛЬ» и прошедших данное анкетирование, имели высшее образование — 229 (75,1 %) из 305 больных, ответивших на вопросы оригинальной анкеты, 42 человека имели опыт участия в клинических исследованиях, в том числе по лечению ожирения.

АНКЕТА

(Для пациента с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), регистр «ПРОФИЛЬ»)

ФИО (полностью) _____

ID _____ ИМТ _____ Дата заполнения _____

Ваш возраст _____ лет

Далее, пожалуйста, отметьте наиболее подходящий ответ

1. Как Вы оцениваете свою массу тела?

☐ Нормальная ☐ Избыточная ☐ Ожирение

2. Вы считаете, что избыточный вес ухудшает Ваше здоровье?

☐ Да ☐ Нет ☐ Затрудняюсь ответить3. Считаете ли Вы, что Вам необходимо похудеть? ☐ Да ☐ Нет4. Обращал ли врач Ваше внимание на необходимость похудеть? ☐ Да ☐ Нет

5. Какие способы похудения Вам рекомендовал врач (возможно несколько вариантов ответа):

☐ Диета ☐ Физические упражнения ☐ Прием лекарственных препаратов
☐ Хирургическое лечение ☐ Рекомендаций не было6. У Вас были попытки похудеть? ☐ Да ☐ Нет

7. Какие способы похудения Вы уже использовали (используете) (возможно несколько вариантов ответа):

☐ Диета
☐ Физические упражнения
☐ Самостоятельный прием БАД (напишите, что принимали) _____
☐ Прием лекарственных средств, назначенных врачом
☐ Хирургическое лечение
☐ Никакие
☐ Другое (поясните) _____8. Готовы ли Вы продолжить борьбу с избыточным весом? ☐ Да ☐ Нет9. Какой средний уровень дохода в семье на 1 человека в месяц? ☐ Низкий ☐ Средний ☐ Высокий

10. Какую сумму Вы можете выделить в месяц на борьбу с избыточным весом?

☐ Нет ☐ 5000 руб. ☐ 10 000 руб. ☐ 20 000 руб. ☐ Более 25 000 руб.

11. Какие лекарственные средства для похудения Вы знаете?

☐ Меридия (Редуксин) ☐ Ксеникал ☐ Виктоза ☐ Саксенда ☐ Другие
☐ БАД (какие): _____

12. Какие лекарственные средства для похудения Вы принимали?

☐ Меридия (Редуксин) ☐ Ксеникал ☐ Виктоза ☐ Саксенда ☐ Другие

13. Какой был эффект?

☐ Эффекта не было ☐ Положительный кратковременный (менее 6 мес)
☐ Положительный Долговременный (более 6 мес)

14. Какую сумму Вы можете выделить в месяц на лекарства для похудения?

☐ 0 руб ☐ 5000 руб. ☐ 10 000 руб. ☐ До 20 000 руб. ☐ Более 25 000 руб.

Благодарим Вас за участие в опросе!

Признавал наличие ожирения у себя только каждый 4-й (26,6 %) пациент: 35 (16,4 %) с ожирением I степени, 29 (46,0 %) с ожирением II степени и 18 (62,0 %) — с ожирением III степени ($p < 0,0001$). Каждый 6-й пациент с ожирением I степени (33 человека) считает свою массу тела нормальной. Среди больных II и III степенью ожирения таких было по 1 человеку. Тем не менее большинство больных (>70 % с ожирением I степени и около 90 % с ожирением II и III степени) считают, что ожирение наносит вред здоровью человека. При этом пациенты с ожирением I степени значительно чаще больных с ожирением более выраженной степени недооценивают вред этого заболевания ($p = 0,013$). Вероятно, по перечисленным причинам (отрицание наличия ожирения, недооценка вреда ожирения для здоровья) больные с ожирением I степени значительно реже стремятся к похудению ($p = 0,025$).

Неожиданным результатом проведенного анкетирования явился факт достаточно низкого информирования врачами пациентов с ожирением I степени о наличии и необходимости лечения этого заболевания (значимо реже по сравнению с содержанием консультирования больных с ожирением II и III степени, $p < 0,0001$). Также врачи реже назначали таким пациентам лечение ($p = 0,001$), как немедикаментозное — диету ($p = 0,003$), увеличение физической активности ($p = 0,018$), так и лекарственное ($p < 0,0001$).

Только каждый 4-й пациент — 77 (25,2 %) из участвовавших в опросе — знал о возможности медикаментозного лечения ожирения и был знаком с наименованиями соответствующих лекарственных препаратов — женщины в 3 раза чаще, чем мужчины: 61 (36,5 %) против 16 (11,6 %) соответственно ($p < 0,0001$).

Среди ответов о знании лекарственных препаратов для лечения ожирения (был возможен выбор нескольких вариантов) препараты лираглутида упоминались 48 раз, препараты орлистата — 48 раз, сибутрамина — 27 раз. Опыт приема этих лекарственных препаратов был у 42 (13,8 %) участников анкетирования: у каждой 5-й женщины — 37 (22,2 %) — и лишь у 5 (3,6 %) мужчин. На момент анкетирования никто из пациентов лекарственные препараты для терапии ожирения не принимал. В прошлом препараты лираглутида принимали 15 пациентов (8 из них — в рамках клинических исследований), орлистата — 27 (15 из них — в исследовательских программах), сибутрамина — 5. Пять пациентов принимали в разное время 2 разных препарата. Положительный долговременный эффект лекарственного лечения ожирения отметили 4 человека, положительный кратковременный эффект — 31, отсутствие эффекта — 5 пациентов.

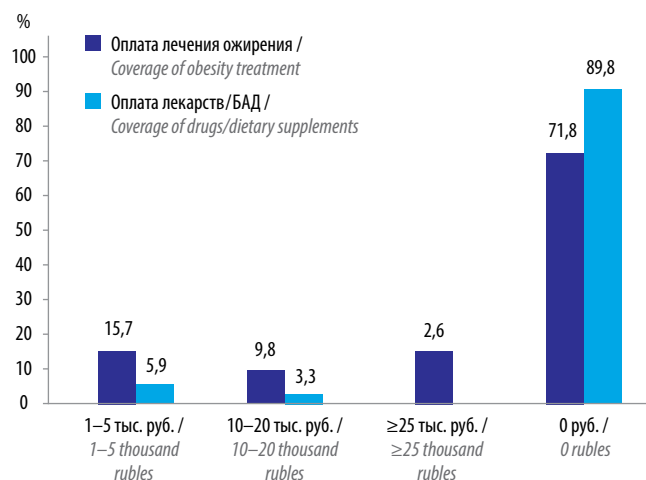
Обращает не себя внимание редкое назначение фармакотерапии больным с ожирением: лекарственные препараты были назначены только 13 (6 %) пациентам с ожирением I степени, лишь каждому 5-му

(22,6 %) с ожирением II степени и каждому 3-му (35,7 %) с ожирением III степени. Пациентам с более выраженным ожирением (II–III степени) лекарственная терапия назначалась врачами значимо чаще, чем больным ожирением I степени ($p < 0,0001$).

По результатам опроса, пациенты с более выраженным ожирением (II–III степени) принимали лекарственные препараты значимо чаще ($p < 0,0001$), чем остальные больные.

Несмотря на то что ни один врач не рекомендовал биологически активные добавки (БАД) для лечения ожирения, 16 (5,2 %) пациентов назвали БАД (гербалайф, чаи для похудения, экстракт сены) среди известных им средств для снижения массы тела (женщины упоминали БАД как средства лечения ожирения чаще, чем мужчины: 13 (7,8 %) против 3 (2,2 %) соответственно ($p = 0,03$). Принимали БАД с целью похудения 7 пациентов (гербалайф — 4 человека, чаи для похудения — 2, экстракт сены — 1 пациент). Тем не менее 3 больных отмечали положительный долговременный эффект БАД, столько же оценили эффект этих средств как положительный кратковременный, 1 больной отметил отсутствие эффекта от приема БАД.

Готовность продолжать дальнейшую борьбу с ожирением высказали 234 (76,7 %) участника исследования. Допустимая величина расходов пациентов на лечение ожирения в целом и на оплату лекарственных препаратов/БАД в частности приведена на рисунке. Большинство больных (>70 %) не готовы тратить денежные средства на борьбу с избыточной массой тела, а лекарственные препараты считают лишней статьей расходов практически 90 % больных с ожирением. При этом 136 (44,6 %) пациентов имели низкий уровень дохода, половина (51,1 %) больных оценивали уровень среднемесячного дохода на 1 человека в семье как средний, и только 12 (3,9 %) участвовавших в опросе оценили свой семейный доход как высокий, 1 пациент отказался отвечать на данный вопрос.



Оплата лечения ожирения, лекарств/БАД
Coverage of obesity treatment, drugs/dietary supplements

По расходам на лечение отличий между пациентами с ожирением I, II и III степени выявлено не было. Имеется значимая связь ($p = 0,008$) между степенью тяжести болезни и тратами пациентов на лечение ожирения в диапазоне 1–5 тыс. руб. в месяц: чем выше степень ожирения, тем больше пациентов согласны тратить указанную сумму на лечение данного заболевания. В других диапазонах трат (до 1 тыс. руб. в месяц, 10–15 тыс. руб. в месяц и более 15 тыс.) такой зависимости выявлено не было.

Обсуждение

Лекарства для лечения ожирения могут иметь разные механизмы действия, но при этом преследуют целью снизить и контролировать массу тела, препятствовать развитию и прогрессированию сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, СД 2-го типа и др.), быть безопасными при длительном применении и иметь незначительные побочные эффекты. Для лечения ожирения в России зарегистрированы препарат центрального действия сибутрамин, ингибитор кишечной липазы орлистат и синтетический аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид [5]. Согласно Национальным клиническим рекомендациям по лечению морбидного ожирения у взрослых лекарственная терапия должна быть назначена всем пациентам с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), а при наличии коморбидных состояний – и больным с $\text{ИМТ} \geq 27 \text{ кг/м}^2$ [5]. Полученные в нашем исследовании результаты подчеркивают крайне редкое назначение лекарственного лечения пациентам с ожирением в амбулаторной практике.

Тем не менее все разрешенные к применению в России препараты для лечения ожирения лечащие врачи назначали пациентам проведенного исследования. На частоту использования того или иного лекарственного средства, безусловно, оказал влияние факт участия больных в клинических исследованиях. Это можно объяснить и тем, что в рамках исследований участники обеспечиваются лекарственным препаратом бесплатно, а пациенты с ожирением часто не готовы тратить денежные средства на приобретение лекарств для лечения данной патологии.

Как показали результаты других исследований, приверженность пациентов во многом зависит от информирования их лечащим врачом о заболевании и способах его лечения, в том числе возможностях лекарственной терапии при ожирении [8, 9], однако в данном исследовании было обнаружено, что в отношении медикаментозной терапии ожирения существует немало проблем и со стороны врачей.

Согласно результатам систематического обзора S.Z. Yanovski и J.A. Yanovski применение лекарственных препаратов в дополнение к немедикаментозным методам лечения ожирения позволяет добиться стойкого дополнительного снижения массы тела в среднем

на 3–5 % [10]. Результаты проведенного анкетирования подтвердили еще один из парадоксов: несмотря на все увеличивающееся год от года число случаев данной патологии во всем мире, сохраняются выраженная клиническая инертность врачей в назначении лечения, особенно медикаментозного, крайне недостаточное оповещение больных о доказанном положительном влиянии лекарственных препаратов на достижение и удержание результата.

Аналогичные результаты в отношении инертности врачей были выявлены при опросах о применяемых ими методах лечения ожирения. В анонимном анкетировании в рамках Всероссийского образовательного проекта для врачей «Сахарный диабет 2-го типа и ожирение – пандемия XXI века» приняли участие 107 врачей-эндокринологов. Каждый 3-й эндокринолог редко назначает (а 5 % врачей никогда не рекомендуют) медикаментозную терапию больным с ожирением, при этом основными ограничивающими факторами являются боязнь побочных эффектов препаратов, высокая стоимость лекарств. Назначали сибутрамин 24,3 %, орлистат – 20,6 %, лираглутид – лишь 3,7 % врачей. Большинство специалистов начинают медикаментозное лечение ожирения только при $\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$, продлевая его не менее чем на полгода [11]. Результаты социологического опроса 404 врачей (терапевтов, эндокринологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов и других терапевтических специальностей) продемонстрировали, что препараты для лечения ожирения назначают преимущественно эндокринологи, а врачи других специальностей, как правило, для снижения массы тела рекомендуют своим пациентам различные БАД [12]. Среди лекарственных препаратов наиболее популярным назначением был метформин (24 %), 2-е место среди назначений занял орлистат [12].

Ограничения исследования

Исследование было одномоментным наблюдательным. Несмотря на преимущества регистра (последовательное включение пациентов), в опросе приняло участие не очень большое число больных с ожирением. Используемый оригинальный опросник не был валидизирован, имея преимущественно описательный характер.

Заключение

По результатам проведенного анкетирования медикаментозное лечение ожирения назначается врачами неоправданно редко. По-видимому, этим обусловлены и крайне низкая информированность пациентов о возможностях медикаментозной терапии в лечении ожирения, опасение побочных эффектов лекарственных препаратов, популярность БАД, самостоятельно применяемых больными для снижения массы тела. Большинство же больных считают финансовые затраты на лекарственные препараты, способствующие лечению ожирения, излишними.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization. Prevalence of obesity among adults, BMI ≥ 30 , age-standardized. Estimates by WHO region. Available at: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.REGION2480A?lang=en>.
2. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(6):4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014;13(6): 4–11. (In Russ.)].
3. World Health Organization. 2018. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):766–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. Пересмотр 3-й (Лечение морбидного ожирения у взрослых). Ожирение и метаболизм 2018;15(1):53–70. DOI: 10.14341/OMET2018153-70. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism* 2018;15(1):53–70. (In Russ.)].
6. Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Захарова А.В. и др. Нежелательные явления лекарственной терапии (первые результаты исследования по данным амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(3):306–13. Lukina Y.V., Dmitrieva N.A., Zakharova A.V. et al. Adverse event of drug therapy (the first results of the study according to the PROFILE outpatient register). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(3):306–13. (In Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-306-313.
7. Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Кутишенко Н.П. и др. Взаимосвязь и взаимовлияние аспектов безопасности лекарственной терапии и приверженности терапии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным амбулаторного регистра «ПРОФИЛЬ»). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2018;17(5):72–8. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-5-72-78. [Lukina Yu.V., Dmitrieva N.A., Kutishenko N.P. et al. The relationship and interinfluence of aspects of therapy safety and compliance in patients with cardiovascular diseases (by the data from outpatient registry "PROFILE"). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention* 2018;17(5):72–8. (In Russ.)].
8. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и др. Оценка приверженности к лечению и факторов, влияющих на нее, у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при назначении никорандила. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13(6):776–86. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-776-786. [Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Kutishenko N.P. et al. Assessment of adherence to treatment and factors affecting it in patients with stable ischemic heart disease during therapy with nicorandil. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):776–86. (In Russ.)].
9. Zolnierec K.B., Dimatteo M.R. Physician communication and patient adherence to treatment a meta-analysis. *Med Care* 2009;47(8):826–34. DOI: 10.1097/MLR.0b013e31819a5acc.
10. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014;311(1):74–86. DOI: 10.1001/jama.2013.281361.
11. Халимов Ю.Ш., Улупова Е.О. Тактика лечения ожирения (по данным опроса эндокринологов Санкт-Петербурга). В сб.: Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. М.: УП Принт, 2015. С. 260. [Khalimov Y. Sh., Ulupova E.O. Tactics of obesity treatment (according to the survey of endocrinologists of St. Petersburg). In: *Diabetes mellitus in the XXI century is a time of joint efforts. Abstracts of the VII Russian diabetes Congress*. Moscow: UP Print, 2015. P. 260. (In Russ.)].
12. Лобыкина Е.Н. Организация профилактики и лечения ожирения и избыточной массы тела взрослого населения крупного промышленного центра. Международный эндокринологический журнал 2011;(7):11–8. [Lobykina E.N. Organization of prevention and treatment of obesity and overweight of the adult population of a large industrial center. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal = International Journal of Endocrinology* 2011;(7):11–8. (In Russ.)].

ORCID авторов/ORCID of authors:

О.В. Лерман/O.V. Lerman: <https://orcid.org/0000-0002-3299-1078>

Ю.В. Лукина/Yu.V. Lukina: <https://orcid.org/0000-0001-8252-3099>

Н.П. Кутишенко/N.P. Kutishenko: <https://orcid.org/0000-0001-6395-2584>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 29.04.2019. Принята в печать: 27.06.2019.

Article received: 29.04.2019. Accepted for publication: 27.06.2019.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТБОРА ЖЕНЩИН ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КОРОНАРОГРАФИИ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Н.В. Изможерова¹, А.А. Попов¹, В.Е. Шерстобитов²

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

²ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1»;
Россия, 620102 Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

Контакты: Надежда Владимировна Изможерова nadezhda_izm@mail.ru

Цель исследования — оценка эффективности отбора на коронарографическое исследование женщин, обратившихся к кардиологу по поводу торакалгии и дорсалгии и расцененных первично как имевших клинику стабильной стенокардии.

Материалы и методы. В одномоментном исследовании проанализированы результаты коронарографического обследования 108 женщин, обратившихся за консультацией к кардиологу с жалобами на боли в грудной клетке, требующими подтверждения или исключения ишемической болезни сердца. Медиана возраста 59,5 года. Проведен сравнительный анализ группы женщин с выявленным атеросклеротическим поражением коронарных сосудов и неизменными артериями.

Результаты. Клинически значимое одно-, двух- и трехсосудистое поражение диагностировано соответственно у 15,74; 20,37 и 25,93 % обследованных. Неизмененные коронарные артерии обнаружены у 37,04 % женщин. Среди лиц с неизменной структурой коронарных артерий у 17 из 40 выявлен спазм коронарных артерий. Отношение шансов развития атеросклеротического поражения коронарных артерий при наличии сахарного диабета 2-го типа составило 7,91 (1,74–36,00), а при наличии артериальной гипертензии — 4,79 (1,52–15,01). Тяжелую стенокардию (III и IV функциональных классов) статистически значимо чаще диагностировали у женщин с выявленным атеросклерозом коронарных артерий. В группе с достоверным атеросклерозом практически отсутствовали отрицательные и сомнительные результаты пробы с дозированной физической нагрузкой, тогда как при интактных коронарных сосудах отрицательные и сомнительные результаты выявлены более чем у 50 % женщин. Полученные данные отражают актуальность разработки более эффективных алгоритмов диагностики ишемической болезни сердца у женщин, поскольку гендерные особенности формирования коронарного атеросклероза четко были подтверждены в целом ряде крупных исследований.

Заключение. При решении вопроса о целесообразности проведения коронарографии следует ориентироваться на результаты комплексной оценки анамнестических данных, результаты теста с дозированной физической нагрузкой, учитывая особенности эмоционального статуса пациенток.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, атеросклероз, торакалгия, диагностика, сердечно-сосудистое заболевание, коронароангиография, женщина, постменопауза, тест с дозированной физической нагрузкой

Для цитирования: Изможерова Н.В., Попов А.А., Шерстобитов В.Е. Анализ эффективности отбора женщин для проведения коронарографии в условиях реальной клинической практики. Клиницист 2019;13(1–2):34–40.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-34-40

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF SELECTION OF WOMEN FOR CORONAROGRAPHY IN REAL CLINICAL PRACTICE

N. V. Izmozherova¹, A. A. Popov¹, V. E. Sherstobitov²

¹Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Ekaterinburg 620028, Russia;

²Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 185 Volgogradskaya St., Ekaterinburg 620102, Russia

Objective: evaluation of the effectiveness of selection for coronary angiography of women who have applied to a cardiologist for thoracalgia and dorsalgia and regarded primarily as having a clinic of stable angina.

Materials and methods. 108 women (median age 59.5) applying to cardiologist due to chest pain were included in a cross-sectional study and underwent coronary angiography. Subjects with identified clinically significant atherosclerotic coronary lesions were compared to persons with intact coronary arteries.

Results. One-, two- and three-vessel lesions were diagnosed in accordingly 16; 21 and 26 % of patients. Intact coronary arteries were detected in 37 % subjects. In 17 of 40 persons with intact structure of the coronary arteries spasm of the coronary arteries was diagnosed. Odds

ratio for atherosclerotic coronary arteries lesions in type 2 diabetic persons were 7.91 (1.74–36.00), for hypertension odds ratio 4.79 (1.52–15.01). Severe angina (3 and 4 functional class) was significantly more often diagnosed in women with identified coronary atherosclerosis. Severe coronary atherosclerosis was associated with absence of negative or doubtful results, whereas intact coronary vessels, negative and questionable results revealed more than half of the women. The obtained data reflect the relevance of the development of more effective algorithms for diagnosis of coronary artery disease in women, since the gender peculiarities of the formation of coronary atherosclerosis have been clearly confirmed in a number of large studies.

Conclusion. Medical history, physical load tests results, and subject's emotional status should be evaluated to assess the feasibility of coronary angiography.

Key words: coronary heart disease, stable angina pectoris, atherosclerosis, cardiovascular disease, thoracalgia, diagnosis, coronary angiography, female, postmenopausal, exercise test

For citation: Izmozherova N. V., Popov A. A., Sherstobitov V. E. Analysis of the effectiveness of selection of women for coronarography in real clinical practice. *Klinitsist = The Clinician* 2019; 13(1–2):34–40.

Введение

Наличие болевого синдрома в грудной клетке требует проведения целого ряда диагностических мероприятий, направленных на верификацию его причины и исключение ишемической болезни сердца (ИБС), распространенность которой у женщин существенно возрастает после наступления менопаузы [1–3].

В реальной клинической практике корректная диагностика обсуждаемой патологии у женщин значительно затруднена. Считается, что болевой синдром у данной группы пациенток не всегда является типичным, нередко стенокардия возникает на фоне существующей патологии пищеварительной системы (гастроэзофагеальный рефлюкс, холелитиаз и др.) или опорно-двигательного аппарата (постменопаузальный остеопороз и остеоартроз), существенно модифицирующей болевой синдром [1–4]. Дополнительный вклад в трудности диагностического поиска вносят психоэмоциональные проблемы: депрессия, тревога, панические атаки [4]. Вследствие наличия указанной коморбидной патологии тесты с дозированной физической нагрузкой нередко оказываются незавершенными, или в ходе их проведения не удается получить надежные электрокардиографические критерии положительной пробы [5, 6]. В связи с указанными причинами гипердиагностика ИБС у женщин остается крайне актуальной проблемой. В качестве «золотого стандарта» диагностики можно рассматривать коронароангиографию (КАГ), но, поскольку этот метод является инвазивным и, кроме того, достаточно затратным, необходимо оптимизировать отбор лиц, подлежащих обследованию [7–9].

Цель исследования — оценка эффективности отбора на коронарографическое исследование женщин, обратившихся к кардиологу по поводу торакалгии и дорсалгии и расцененных первично как имевших клинику стабильной стенокардии.

Материалы и методы

В одномоментном исследовании проведен анализ эффективности отбора женщин, имеющих торакалгию

и дорсалгию на коронарографическое исследование. Проанализированы результаты обследования 108 женщин, обратившихся за консультацией к кардиологу областной клинической больницы № 1 по направлению кардиологов лечебных учреждений первичного звена. Медиана возраста составила 59,5 года. С учетом всей совокупности клинических проявлений, множественных факторов риска атеросклероза, наличие как минимум 2 из 3 признаков, типичных для стенокардии, на амбулаторном этапе или при госпитализации кардиологом было принято решение о проведении КАГ [6, 7].

Коронарографическое исследование выполнено на базе рентгенохирургического отделения Свердловской областной клинической больницы № 1 на ангиографических установках Philips Integris Allura, Siemens Coroscor Nicor по стандартной методике [9]. Для оценки атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) по данным исходной КАГ использовали классификацию Ю.С. Петросяна, Л.С. Зингермана [10].

Первичную обработку коронарограмм проводили с помощью лицензированной программы цифрового компьютерного анализа коронарографического изображения (CAASII System, Pie Medical, Maastricht, The Netherlands). Процедуру выполняли под местной анестезией с использованием контрастов «Ультравист-300» (Schering) или «Омнипак 350» (Amershamhealth).

В процессе отбора врачи-кардиологи проводили пробу с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре по методике непрерывно ступенеобразно возрастающих нагрузок [5]. Решение о проведении данной пробы принимал врач амбулаторного звена. Помимо этого, определяли уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, глюкозы. Учитывали возраст наступления менопаузы, курение, наличие артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД), индекс массы тела. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ Statistica 5,0 (StatSoft Inc., США).

После проверки характера распределения использован критерий Манна–Уитни, данные приведены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Значимость различий частот в группах оценивали с помощью критерия χ^2 [10]. Отношение шансов рассчитывали с помощью программного продукта WINPEPI.

Результаты

Для анализа эффективности отбора все пациентки были разделены на группы в зависимости от степени поражения КА. На рис. 1 приведена частота выявления одно-, двух- и трехсосудистого поражения, а также нормальных коронарограмм среди обследованных женщин.

Одно-, двух- и трехсосудистые поражения диагностированы соответственно у 15,74; 20,37 и 25,93 % обследованных. Неизмененные КА обнаружены у 37,04 % женщин, у 1 пациентки при неизменных проксимальных коронарных сосудах выявлено поражение дистального русла. Все обследованные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли женщины

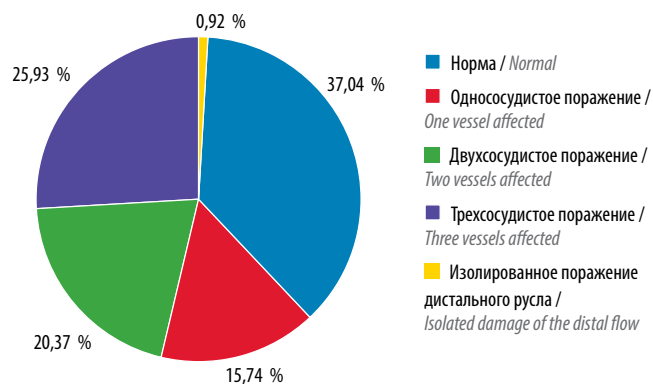


Рис. 1. Распределение пациенток по характеру поражения коронарных артерий

Fig. 1. Patient distribution per the type of damage of the coronary arteries

с атеросклеротическим поражением сосудов, во 2-ю — с интактными КА.

В таблице представлены данные о возрасте, индексе массы тела, длительности и возрасте наступления менопаузы. Статистически значимых различий по этим

Общая характеристика участниц исследования, Me (25–75-й процентили)

General characteristics of the female participants in the study, Me (25–75th percentiles)

Показатель Characteristic	Атеросклеротическое поражение коронарных артерий (n = 68) Atherosclerotic damage of the coronary arteries (n = 68)	Интактные коронарные артерии Intact coronary arteries			P ₁₋₂	P ₃₋₄
		Всего (n = 40) Total (n = 40)	Без спазма (n = 23) No spasm (n = 23)	Со спазмом (n = 17) With spasm (n = 17)		
Возраст, лет Age, years	66,0 (33,0–74,0)	58,0 (53,0–64,0)	60,0 (51,0–64,0)	54,0 (51,0–63,0)	0,385	0,741
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	29,4 (26,2–31,2)	29,3 (26,2–32,7)	29,8 (24,9–32,7)	28,8 (26,5–33,0)	0,878	0,790
Возраст наступления менопаузы, лет Age at menopause, years	50,0 (45,0–52,0)	50,0 (46,0–52,0)	50,0 (47,0–52,5)	50,0 (46,0–52,0)	0,441	0,520
Длительность менопаузы, лет Menopause duration, years	13,5 (5,0–16,0)	9,0 (4,0–15,5)	10,0 (5,0–15,0)	9,0 (4,0–16,5)	0,254	0,987
Уровень общего холестерина, ммоль/л Total cholesterol level, mmol/l	5,50 (4,90–6,30)	5,50 (4,90–6,25)	5,40 (4,90–6,10)	5,70 (4,80–6,80)	0,782	0,847
ХС ЛПВП, ммоль/л Ch in HDL, mmol/l	1,40 (0,98–1,60)	1,36 (1,00–1,91)	1,30 (1,00–1,92)	1,40 (0,98–1,60)	0,475	0,433
ХС ЛПНП, ммоль/л Ch in LDL, mmol/l	3,4 (2,2–4,0)	3,5 (2,6–4,3)	3,6 (2,3–4,0)	3,0 (1,7–5,0)	0,621	0,941
Уровень триглицеридов, ммоль/л Triglyceride level, mmol/l	2,0 (1,5–2,7)	1,8 (1,2–2,2)	1,6 (1,2–1,9)	2,2 (1,4–3,3)	0,096	0,076
Уровень глюкозы, ммоль/л Glucose level, mmol/l	4,9 (4,4–6,0)	4,8 (4,5–5,4)	4,0 (4,0–5,0)	4,9 (4,0–5,0)	0,585	0,243

Примечание. ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Note. Ch in LDL stands for cholesterol in low density lipoproteins; Ch in HDL — cholesterol in high density lipoproteins.

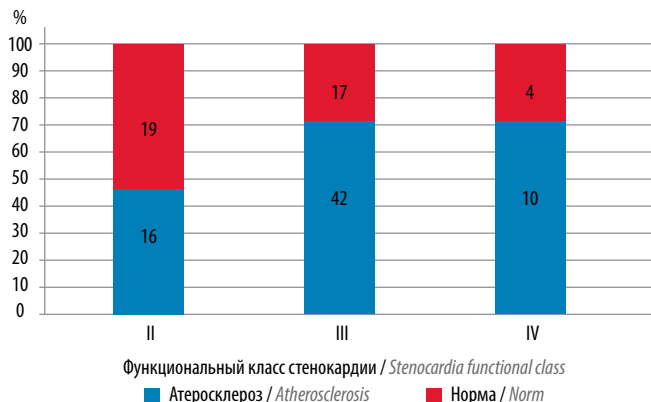


Рис. 2. Частота выявления атеросклеротического поражения коронарных артерий в зависимости от функционального класса стенокардии ($\chi^2 = 6,607$, $df = 2$; $p = 0,037$)

Fig. 2. The rate of atherosclerotic damage of the coronary arteries depending on stenocardia functional class ($\chi^2 = 6.607$, $df = 2$; $p = 0.037$)

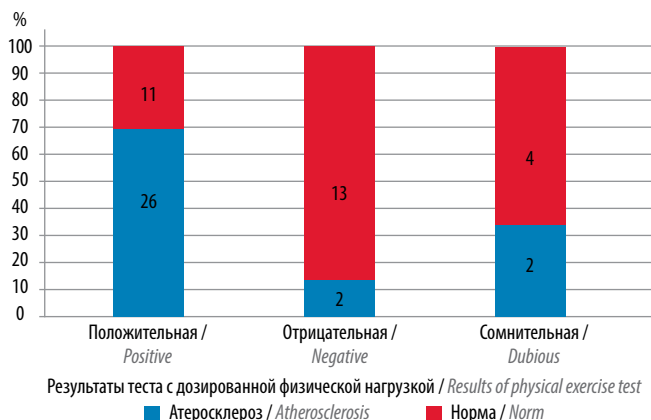


Рис. 3. Частота выявления атеросклеротического поражения коронарных артерий в зависимости от результатов пробы с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре ($\chi^2 = 14,763$, $df = 2$; $p < 0,001$)

Fig. 3. The rate of detection of atherosclerotic damage of the coronary arteries depending on the results of graduated exercise examination on an exercise bike ($\chi^2 = 14.763$, $df = 2$; $p < 0.001$)

показателям не выявлено. Не было значимых различий между группами и по уровням общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, глюкозы. Однако уровень триглицеридов имел тенденцию к увеличению в группе лиц с атеросклеротическим поражением КА.

В ходе обследования у 20 из 68 пациенток с подтвержденным атеросклеротическим поражением КА был выявлен СД 2-го типа, тогда как при отсутствии атеросклероза СД наблюдался только у 2 из 40 ($\chi^2 = 7,81$; $p = 0,005$) пациенток. Частота выявления АГ также была значимо выше у лиц с атеросклеротическим поражением сосудов. АГ выявлена соответственно у 63 из 68 пациенток с атеросклерозом КА и у 29 из 40 при неизмененных артериях ($\chi^2 = 6,58$; $p = 0,010$). Отношение шансов развития атеросклеротического поражения КА при наличии СД 2-го типа составило 7,91

(1,74–36,00), а при наличии АГ – 4,79 (1,52–15,01). Поскольку частота курения среди обследованных женщин была небольшой, она не оказывала влияния на частоту атеросклероза ($\chi^2 = 0,78$; $p = 0,38$).

Среди лиц с неизменной структурой КА особый интерес представляет группа женщин (17 из 40) с выявленным спазмом КА. Следует отметить, что коронарографию назначали женщинам, которые первично кардиологом были расценены как пациентки с ИБС: стабильной стенокардией напряжения. По своим характеристикам данная подгруппа существенно не отличалась от пациенток без спазма КА (см. таблицу).

На рис. 2 представлена частота диагностических заключений лечащих врачей при обследовании пациенток.

Стенокардию III и IV функционального класса значимо чаще диагностировали у женщин с выявленным атеросклерозом КА. Проба с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре была проведена только в 58 случаях (рис. 3). Анализ диагностических заключений внутри группы с интактными коронарными сосудами не выявил значимых различий между подгруппами со спазмом и без него ($\chi^2 = 1,557$, $df = 2$; $p = 0,459$).

Обращает на себя внимание практически полное отсутствие отрицательных и сомнительных результатов пробы в группе с достоверным атеросклерозом, тогда как при выявлении интактных коронарных сосудов отрицательные и сомнительные результаты выявлены более чем у 50 % женщин. При наличии спазма КА также значимо чаще фиксировали положительные результаты пробы с физической нагрузкой (рис. 4).

Обсуждение

Проведенный анализ результатов КАГ еще раз подтверждает наличие проблем в диагностике ИБС у женщин в клинической практике. Диагноз стенокардии основывается преимущественно на данных анамнеза и жалоб [4, 11, 12]. Однако действующие рекомендации требуют обязательного подтверждения медицинского заключения с помощью методов инструментального обследования, позволяющих выявить транзиторную ишемию миокарда или стенозирование КА [7, 12, 13]. При отборе кандидатов для проведения КАГ проба с дозированной физической нагрузкой должна быть выполнена у всех пациенток, не имеющих противопоказаний, однако в условиях реальной клинической практики, как показывают результаты нашего исследования, проба была выполнена лишь в 54 % случаев. При выполнении пробы в каждом 10-м случае не была достигнута максимальная частота сердечных сокращений, а следовательно, проба оказалась неинформативной. В указанных ситуациях необходим тщательный анализ причины досрочного прекращения пробы и возможности повторного ее проведения [5, 6]. При отсутствии достаточного опыта прохождения нагрузочных проб



Рис. 4. Частота выявления спазма коронарных артерий в зависимости от результатов пробы с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре ($\chi^2 = 6,61$, $df = 2$; $p = 0,037$)

Fig. 4. The rate of detection of coronary artery spasm depending on the results of graduated exercise examination on an exercise bike ($\chi^2 = 6.61$, $df = 2$; $p = 0.037$)

именно у женщин, в большинстве своем не имеющих навыков езды на велосипеде, часто причиной прекращения пробы являются чувство усталости и одышка. К сожалению, в реальной клинической практике ни в одном случае не проводили пробу с нагрузкой на тредмиле, хотя ходьба является более привычной по сравнению с ездой на велосипеде физической активностью для большинства женщин [5, 6, 8]. Кроме того, поскольку указанные симптомы не являются положительными критериями пробы, получить достоверные для диагноза стабильной стенокардии напряжения данные относительно сложно [5, 11, 13]. В то же время наличие стенокардии III или IV функционального класса указывает на выраженное поражение коронарных сосудов.

Диагностика стабильной стенокардии требует проведения тщательного расспроса пациента. Существенный вклад в адекватность оценки вносит учет наиболее распространенных факторов риска, особенно значимо увеличение частоты и роли расстройств углеводного обмена в развитии ИБС [1, 2, 14]. Наряду с этим независимым фактором риска ИБС является повышение уровня триглицеридов [15, 16]. Полученные данные подтверждают важное прогностическое значение СД 2-го типа, наличие которого является маркером высокого риска развития ИБС [14, 16]. Кроме того, в последние годы широко обсуждаются генетические маркеры неблагоприятного жизненного прогноза у лиц без обструкции коронарных сосудов, страдающих стенокардией напряжения и перенесших инфаркт миокарда [17–23].

Ограниченность времени амбулаторного приема, а также наличие психоэмоциональных расстройств у пациента может существенно затруднить адекватную оценку риска ИБС [4]. Ретроспективный характер данного исследования не позволил оценить психоэмоциональное состояние больных, хотя в предыдущих

работах мы выявляли высокую частоту тревожных и депрессивных расстройств у полиморбидных женщин в постменопаузе [16].

Следовательно, чем менее тяжелая клиническая картина ИБС наблюдается у пациентки, тем больше внимания должно быть уделено обследованию, предшествующему КАГ [20, 21]. Причем критерии направления на это обследование закономерно могут иметь ряд особенностей в условиях различных регионов, определяясь как медико-биологическими характеристиками популяции, так и техническими и экономическими условиями. Оптимизация отбора на КАГ может осуществляться путем организации специализированного консультативного приема терапевта и кардиолога для женщин в постменопаузе с увеличением времени продолжительности визита [3].

Следует учитывать, что отсутствие атеросклеротических изменений КА не всегда означает отсутствие ИБС как таковой [17, 20, 22, 23]. Спазм КА был выявлен у 17 из 40 пациенток без видимого атеросклеротического поражения, что может указывать на иные механизмы развития приступа стенокардии. Наличие верифицированного спазма КА ассоциировалось с получением положительного результата в тесте с физической нагрузкой, что может оказать влияние на тактику лечения данных пациентов [6, 17, 18, 21].

Для улучшения качества первичной диагностики ИБС могут быть использованы математические модели [24], преимущество которых заключается в доступности для практикующего врача. Несмотря на наличие гендерных особенностей, следует четко руководствоваться показаниями к проведению КАГ, важнейшими из которых являются неоднозначные или противоречивые результаты неинвазивных тестов при наличии среднего или высокого риска коронарной болезни сердца [7].

Ограничением проведенного исследования является его ретроспективный характер. Обследованная группа, таким образом, представляет собой когорту дожития, т. е. часть пациенток с наиболее выраженными проявлениями ИБС могла не попасть в исследование. Поскольку возраст женщин существенно варьировал, нам не удалось продемонстрировать наличие связи между дефицитом эстрогенов, типичным для ранней постменопаузы, и развитием атеросклеротического процесса в КА.

Полученные данные отражают актуальность разработки более эффективных алгоритмов диагностики ИБС у женщин, поскольку гендерные особенности формирования коронарного атеросклероза четко были подтверждены в целом ряде крупных исследований, включенных в метаанализ [17, 21, 25].

Заключение

Коронарографическое исследование, проведенное в условиях реальной клинической практики, выявило

поражение КА у 63 % женщин с болевым синдромом в грудной клетке, требующим исключения ИБС. При отсутствии гемодинамически значимых изменений коронарного русла существенно чаще клиническая картина трактовалась как стенокардия низких функциональных классов, реже выявлялись расстройства углеводного обмена и АГ. При решении вопроса

о целесообразности проведения КАГ следует ориентироваться на результаты комплексной оценки анамнестических данных и корректно проведенного теста с дозированной физической нагрузкой. Необходима дополнительная подготовка врачей-терапевтов и кардиологов по современным аспектам ведения пациентов в постменопаузе [1].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Российский кардиологический журнал 2008;4:61–78. DOI: 10.15829/1560-4071-2008-4-61-78. [Chazova I.E., Smetnik V.P., Balan V.E. Management of peri- and post-menopausal women with cardiovascular risk: consensus of Russian cardiologists and gynecologists. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2008;4:61–78. (In Russ.)].
2. Лопатина О.В., Балан В.Е. Ткачева О.Н., и др. Факторы женского здоровья с точки зрения старения репродуктивной системы и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Альманах клинической медицины 2015;(37):111–7. [Factors of women's health from the point of view of aging of the reproductive system and the risk of developing cardiovascular disease. Lopatina O.V., Balan V.E., Tkacheva O.N. et al. Almanakh Klinicheskoy Meditsiny = Almanac of clinical medicine 2015;37:111–7. (In Russ.)].
3. Eaker E.D., Chesebro J.H., Sacks F.M. et al. Cardiovascular disease in women. Circulation 1993;88(4 Pt 1):1999–2009. DOI: 10.1161/01.CIR.88.4.1999.
4. Майчук Е.Ю., Гумина О.Л. Оценка болевого восприятия и психологического статуса пациенток с различной длительностью течения ишемической болезни сердца. Проблемы женского здоровья 2013;8(2):36–45. [Maichuk E.Yu., Gumina O.L. Assessment of pain perception and psychological status of patients with different length current CHD. Problemy zhenskogo zdorovia = Women's Health Issues 2013;8(2):36–45. (In Russ.)].
5. Карпов Р.С., Мордовин В.Ф., Федоров А.Ю. Диагностическая информативность изменений нагрузочной ЭКГ у женщин с различными формами ишемической болезни сердца. Кардиология 1991;31(9):21–4. [Karpov R.S., Mordovin V.F., Fedorov A.Yu. Diagnostic informativeness of changes in stress ECG in women with various forms of coronary heart disease. Kardiologia = Cardiology 1991;31(9):21–4. (In Russ.)].
6. Лупанов В.П. Алгоритм диагностики и лечения больных с болью в грудной клетке и нормальной коронарной ангиограммой (кардиальным синдромом X). Медицина неотложных состояний 2015;(7):26–30. [Lupanov V.P. The Algorithm of diagnostics and treatment of patients with chest pain and normal coronary angiogram (cardiac X syndrome). Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Medicine of Emergency 2015;(7):26–30. (In Russ.)].
7. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. 2013 ESC. Российский кардиологический журнал 2014;19(7):7–79. [2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2014;19(7):7–79. (In Russ.)].
8. Garber A.M., Solomon N.A. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. Ann Intern Med 1999;130(9):719–28. DOI: 10.7326/0003-4819-130-9-199905040-00003.
9. Judkins M.P. Selective coronary arteriography. I. A Percutaneous transfemoral technic. Radiology 1967;89(5):815–24. DOI: 10.1148/89.5.815.
10. Петросян Ю.С., Зингерман Л.С. Коронарография. М.: Медицина, 1974. [Petrosian Yu.S., Zingerman L.S. Coronary Angiography. Moscow: Meditsina, 1974. (In Russ.)].
11. Коряков А.И. Эффективность оценки болевого синдрома в распознавании стенозирующего коронарного атеросклероза. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова 2005;6(2):95–7. [Koryakov A.I. Efficiency of pain syndrome evaluation in recognition of stenosing coronary atherosclerosis. Vestnik Sankt-Petersburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikov = Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 2005;6(2):95–7. (In Russ.)].
12. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные возможности улучшения прогноза больных стабильной стенокардией. Сердце: журнал для практикующих врачей 2010;9(4):203–10. [Perepetch N.B., Mikhailov I.E. Modern possibilities of improving the prognosis of patients with stable angina. Serdtse: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey = Heart: Journal for Practitioners 2010;9(4):203–10. (In Russ.)].
13. Свистов А.С., Галлиулина Р.Х., Обрезан А.Г. Особенности факторов риска ишемической болезни сердца, данных велоэргометрических проб, суточного мониторирования ЭКГ и коронарографии у женщин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология 2003;43(3):54–8. [Svistov A.S., Galliulina R.H., Obrezan A.G. The Features of risk factors of coronary heart disease, data of Bicycle tests, 24-hour ECG monitoring and coronary angiography in young female myocardial infarction survivors. Cardiology 2003;43(3):54–8. (In Russ.)].
14. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2013;34(39):3035–87. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi108.
15. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А., Масенко В.П. и др. Триглицериды, но не С-реактивный белок независимо связаны с наличием коронарной болезни у женщин 45–55 лет. Кардиология 2001;41(4):12–9. [Doborjginidze L.M., Gratsianskiy N.A., Masenko V.P. et al. Triglycerides, but not C-reactive protein is independently associated with the presence of coronary disease in women aged 45–55. Kardiologia = Cardiology 2001;41(4):12–9. (In Russ.)].
16. Изможерова Н.В., Попов А.А. Оценка факторов риска атеросклероза у женщин с ишемической болезнью сердца, развившейся до шестидесяти пяти лет. Российский кардиологический журнал 2008;1(69):61–4. DOI: 10.15829/1560-4071-2008-1-61-64. [Izmozherova N.V., Popov A.A. Atherosclerosis risk factors in women

- with coronary heart disease developed before the age of 65 years. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2008;1(69):61–4. (In Russ.).
17. Mygind N.D., Michelsen M.M., Pena A. et al. Coronary microvascular function and myocardial fibrosis in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study. J Cardiovasc Magn Reson 2016;18(1):76. DOI: 10.1186/s12968-016-0295-5.
 18. Dewey M., Rief M., Martus P. et al. Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial. BMJ 2016;355:6420. DOI: 10.1136/bmj.i6420.
 19. Radico F., Zimarino M., Fulgenzi F. et al. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2018;39(23):2135–46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy185.
 20. Lüscher T.F. Revisiting angina pectoris with and without obstructive coronary artery disease. Eur Heart J 2018;39(23):2119–22. DOI:10.1093/eurheartj/ehy335.
 21. Ouellette M.L., Löffler A.I., Beller G.A. et al. Clinical characteristics, sex differences, and outcomes in patients with normal or near-normal coronary arteries, non-obstructive or obstructive coronary artery disease. J Am Heart Assoc 2018;7(10):007965. DOI: 10.1161/JAHA.117.007965.
 22. Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. Eur Heart J 2015;36(8):475–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu469.
 23. Montone R.A., Niccoli G., Fracassi F. et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. Eur Heart J 2018;39(2):91–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx667.
 24. Изможерова Н.В., Попов А.А. Математическая модель развития ишемической болезни сердца у женщин моложе 65 лет. Клиническая физиология кровообращения 2008;(1):49–53. [Izmozherova N.V., Popov A.A. Mathematical model of coronary heart disease in women under 65 years. Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Circulation 2008;(1):49–53. (In Russ.).]
 25. Ten Haaf M.E., Rijndertse M., Cheng J.M. et al. Sex differences in plaque characteristics by intravascular imaging in patients with coronary artery disease. EuroIntervention 2017;13(3):320–8. DOI: 10.4244/EIJ-D-16-00361.

ORCID авторов/ORCID of authors:

Н.В. Изможерова/N.V. Izmozherova: <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

А.А. Попов/A.A. Popov: <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

В.Е. Шерстобитов/V.E. Sherstobitov: <https://orcid.org/0000-0001-5995-0180>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 03.04.2019. Принята в печать: 02.05.2019.

Article received: 03.04.2019. Accepted for publication: 02.05.2019.

БИОХИМИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ГИПЕРТРОФИИ ОРГАНОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

О.П. Донецкая¹, Н.В. Шульдешова¹, В.А. Тулупова¹, Г.В. Сукоян²

¹ФГБУ «Клиническая больница № 1» (Вольнская) Управления делами Президента РФ;

Россия, 121352 Москва, ул. Старовольнская, 10;

²ООО «ЕГВ-Фарма»; Россия, 109382 Москва, ул. Армавирская, 3

Контакты: Ольга Петровна Донецкая odonetskaya@rambler.ru

Цель исследования — разработать биохимический алгоритм ранней диагностики для оценки степени тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и ишемической болезнью сердца (ИБС) и провести анализ взаимосвязи между уровнем редокс-потенциала плазмы как маркера нарастания метаболического ремоделирования тканей и гипертрофии миокарда с показателями прогрессирования СД 2 и нейрогормональным маркером прогноза ХСН, а также частотой развития нарушений ритма сердца.

Материалы и методы. В когортное исследование включены 172 больных в возрасте от 45 до 65 лет, которым при поступлении в клинику был поставлен диагноз ИБС в сочетании с СД 2 (гликированный гемоглобин (HbA1c) — $7,4 \pm 1,9$ %). Длительность СД 2 составляла от 3 до 15 лет, ХСН — I–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (НУНА).

Результаты. Средний ФК ХСН по НУНА в исследуемой когорте больных СД 2 и ИБС составил $2,4 \pm 1,2$, средний балл по шкале оценки клинического состояния — $6,7 \pm 0,6$, среднее проходное расстояние в тесте 6-минутной ходьбы — 212 ± 26 м, концентрация нейрогормонального маркера миокардиальной дисфункции N-терминального участка мозгового натрийуретического пептида — 178 ± 26 фмоль/л при уровне HbA1c = $7,8 \pm 1,0$ %, средний уровень редокс-потенциала плазмы, отношение никотинамидадениндинуклеотида (НАД) к восстановленной форме НАД (НАДН) — $НАД/НАДН = 0,71 \pm 0,06$ при сумме пиридиновых нуклеотидов $15,1 \pm 1,2$ мкмоль/мг плазмы. Впервые показана динамика изменения редокс-потенциала и суммы пиридиновых нуклеотидов в зависимости от ФК ХСН, установлена взаимосвязь $НАД/НАДН$ с HbA1c, N-терминальным участком мозгового натрийуретического пептида, скоростью клубочковой фильтрации и повышением фактора некроза опухоли α ($r = -0,73$; $p < 0,001$). Одновременное стойкое снижение редокс-потенциала $НАД/НАДН$ и суммы пиридиновых нуклеотидов в плазме крови больных ИБС в сочетании с СД 2 сопряжено с увеличением среднего количества парных суправентрикулярных экстрасистол и количества желудочковых экстрасистол за сутки.

Заключение. У больных СД 2 и ХСН с дисфункцией левого желудочка снижение уровня редокс-потенциала в плазме крови рекомендуется рассматривать как маркер нарастания метаболического ремоделирования, прогрессирования гипертрофии миокарда и риска развития нарушений ритма сердца.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия сердца, редокс-потенциал, метаболическое ремоделирование, мозговой натрийуретический пептид, нарушения ритма, фактор некроза опухоли α , скорость клубочковой фильтрации

Для цитирования: Донецкая О.П., Шульдешова Н.В., Тулупова В.А., Сукоян Г.В. Биохимический алгоритм ранней диагностики метаболического ремоделирования и гипертрофии органов у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Клиницист 2019; 13(1–2):41–54.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-3-4-41-54

BIOCHEMICAL ALGORITHMS OF EARLY DIAGNOSTIC OF METABOLIC REMODELING AND CARDIAC HYPERTROPHY IN PATIENTS WITH DIABETIC MELLITUS AND CHRONIC HEART FAILURE CAUSE BY ISCHEMIC HEART DISEASE

O. P. Donetskaya¹, N. V. Shuldesheva¹, V. A. Tulupova¹, G. V. Sukoyan²

¹Clinical Hospital № 1 (Volyn) of the office of the President of the Russian Federation; 10 Starovolynskaya St., Moscow 121352, Russia;

²Scientific Research Company "EGV-Pharma"; 3 Armavirskaya St., Moscow 109382, Russia

The aims of study – a development of biochemical algorithms of early diagnostic of severity of CHF in patients with DM and IHD and analyze interrelationships between plasma redox-potential, as a marker of progressive of tissues metabolic remodeling and cardiac hypertrophy and markers of progressive of DM, neurohumoral markers of severity of CHF, and frequency of heart rhythm disturbances.

Materials and methods. 172 patients, male/female (45–65 years), with diagnosis of DM (metabolic decompensation of carbohydrate metabolism, HbA1c – 7.4 ± 1.9 %) during 3–15 years, accompanied with IHD and symptoms of CHF I–IV NYHA functional class (FC). The first point of investigation was examined markers of DM progression HbA1c, changes in FC of HCHF and evidenced prognostic neurohumoral markers of myocardial dysfunction NT-proBNP, and as a second (surrogate) point – changes in redox-potential NAD/NADH and total pool of pyridine nucleotides.

Results. Mean NYHA FC CHF in cohort of DM patients and IHD was 2.4 ± 1.2 , mean point of CHF estimated by scale of symptoms of CHF was 6.7 ± 0.6 , mean distance in 6-minute test was 212 ± 26 m, concentration of neurohumoral markers of myocardial dysfunction NT-proBNP 178 ± 26 fmol/l at the level of HbA1c = 7.8 ± 1.0 %, mean redox-potential of plasma, НАД/НАДН, 0.71 ± 0.06 and total pool of pyridine nucleotide 15.1 ± 1.2 μ mol/mg protein of plasma. For the first time was shown that changes in redox-potential and sum of pyridine nucleotide coupled with severity of CHF (FC of CHF), eliminated the correlation between NAD/NADH and HbA1c ($r = -0.79$, $p < 0.001$), and NTproBNP ($r = -0.73$; $p < 0.001$), and increasing of tumor necrosis factor alpha (TNF- α , $r = -0.73$; $p < 0.001$). Simultaneously maintenance decreasing of NAD/NADH and sum of pyridine nucleotide in plasma of patients with DM and IHD coupled with increasing of daily mean values of paired supraventricular and ventricular extrasystoles.

Conclusions. In patients with DM and CHF with left ventricular dysfunction the decreasing of redox-potential level in plasma could be recommended as a markers of increasing of metabolic remodeling and progression of cardiac hypertrophy.

Key words: diabetic mellitus type 2, ischemic heart disease, chronic heart failure, cardiac hypertrophy, metabolic remodeling, brain natriuretic peptide, cardiac arrhythmias, tumor necrosis factor alpha, velocity of glomerular filtration

For citation: Donetskaya O. P., Shuldesheva N. V., Tulupova V. A., Sukoyan G. V. Biochemical algorithms of early diagnostic of metabolic remodeling and cardiac hypertrophy in patients with diabetic mellitus and chronic heart failure cause by ischemic heart disease. *Klinitsist – The Clinician* 2019; 13(1–2):41–54.

Введение

Разработка современных алгоритмов диагностики и лечения, а также выявление биомаркеров интегральной оценки эффективности профилактических мероприятий и прогноза хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) на фоне современных стандартов кардиальной терапии и возвращения к персонализированной медицине имеют большое значение для превенции развития множества коморбидных состояний СД 2. Наиболее часто встречающиеся осложнения СД 2 – кардиомиопатии, нарушение систолической и диастолической функции в ответ на стрессорное воздействие – нарушение доступности субстрата естественного метаболизма миокарда. Здоровое сердце – орган, хорошо адаптированный к использованию различных субстратов (единственный орган, способный утилизировать лактат). Высокий уровень глюкозы и жиров при СД 2, преобладание окисления жирных кислот (ЖК) негативно влияют на степень окисления глюкозы при СД 2. Диабетическое сердце почти полностью переключается на окисление ЖК в митохондриях (Мх) для продукции аденозинтрифосфата при резком снижении инсулин-зависимого поглощения глюкозы – состояние, получившее название «метаболическая жесткость», интимные патогенетические механизмы развития которой остаются неизвестными [1–3]. Было показано, что гипергликемия *per se* может быть триггером клеточного

поражения независимо от утилизации ЖК, например в эндотелиальных клетках [4]. Постоянная диабетическая гипергликемия как состояние с нарушением метаболизма глюкозы прежде всего ведет к нарушению редокс-баланса и подачи электронов для синтеза аденозинтрифосфата в дыхательной цепи Мх и в процессах гликолиза, а снижение редокс-потенциала, отношения никотинамидадениндинуклеотида (НАД) к восстановленной форме (НАДН) – НАД/НАДН – вследствие накопления НАДН, является триггерным механизмом окислительного стресса и развития многих метаболических синдромов [2, 5–9]. Имеется очень мало данных о взаимосвязи между гипергликемией, утилизацией ЖК, уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и состоянием систем редокс-гомеостаза крови, миокарда, почек при СД 2. Получены доказательства критической роли редокс-потенциалов в нарушении клеточно-митохондриального потенциала, сдвигающего биоэнергетику Мх и повышающего уровень и активность активных форм кислорода, что в итоге является основным триггером снижения сократимости миокарда при СД 2 [2, 7]. Дисфункция миокарда при СД 2 может развиваться независимо от диабетиндуцированных, сопутствующих состояний (гипертензия, атеросклероз сосудов). Было показано, что в предсердиях человека при СД 2 резко снижается способность Мх окислять генерируемое субстратами НАДН в комплексе I дыхательной цепи, что формирует

стойкое снижение редокс-потенциала НАД/НАДН, ингибирует активность НАД-зависимой деацетилазы (SIRT 3) и повышает степень ацетилирования белков Мх по лизиновому остатку [4–9]. Здесь следует отметить, что нарушение микроокружения, например лизинового остатка-61 (одна из 9 незаменимых аминокислот в организме, в основном белке тонкой нити миофибрилл миокарда — актине), связанное с изменением конформации актина, лежит в основе снижения сократительной способности исполнительного аппарата при ХСН у человека [10]. При этом нарушение сократительной способности и изменение конформационной подвижности лизинового остатка-61 в актине миофибрилл миокарда восстанавливается под воздействием β-ацетилдигоксина *in vitro* и аденоцина *in situ*. И, наконец, дисфункция Мх при ХСН, нарушение активности комплекса I дыхательной цепи Мх, даже при терминальной ХСН у человека, может быть не связана с поражением ДНК Мх и нарушением экспрессии митохондриальных генов [6–7, 9, 11]. Заместительная терапия экзогенным НАД+ купирует развитие ишемически-реперфузионных поражений миокарда [10, 12–15], оказывает мощный нейропротекторный эффект [16], в том числе превентивное воздействие на дофаминергическую регуляцию [17]. Снижение редокс-потенциала НАД/НАДН, постулированное как развитие состояния псевдогипоксии (возрастание цитозольного уровня НАДН даже в отсутствие реальной гипоксии), является ключевым патогенетическим триггерным механизмом развития диабета и его осложнений [11]. Псевдогипоксия, индуцированная высоким уровнем глюкозы (переключением на полиольный путь превращения глюкозы в сорбитол и далее сорбитола во фруктозу), гиперлактатемией, ожирением или накоплением неэтерифицированных ЖК, вызывает идентичные сосудистые нарушения, связанные со снижением редокс-потенциала НАД/НАДН, повышением НАДН в цитозоле и, как следствие, ингибированием активности НАД-зависимой сиртуин-протеинкиназы [9, 11, 13–15]. В печени (LKB1) АМФ-зависимая протеинкиназа (АМРК) сигнального каскада вызывает супрессию активности транскрипционного фактора, отвечающего за продолжительность жизни, FOXO3 [5–6, 9–15]. Супрессия активности FOXO3 приводит к нарушению регуляции системы антиоксидантной защиты и запускает инсулинзависимый сигнальный механизм, а его полиморфизм связан с чувствительностью к инсулину у отдельного индивидуума. Предполагается, что этот механизм лежит в основе недостаточной активности и запуска порочного круга прогрессирования метаболического ремоделирования, эпигенетических сдвигов и генной нестабильности. Установлено, что фосфорилированный белок протеинкиназа печени В1 (LKB1) активирует аденозинмонофосфат-(АМФ)-зависимую протеинкиназу и тем самым угнетает скорость метаболизма

жиров. На выведенных с нокаутированным геном LKB1 Шванновских клетках мышей показано развитие периферической нейропатии — преимущественно сенсорных нервов и малых волокон, аналогичной диабетической нейропатии, с прогрессированием аксонопатии невоспалительного генеза и снижением редокс-потенциала и соотношения АМФ/аденозинтрифосфат [4–6, 9, 11]. На линии мышей с мутацией (делецией) гена LKB1 в β-клетках поджелудочной железы показано увеличение размера и числа β-клеток в железе, а также количества запасаемого и секретируемого клетками инсулина. У мышей, имеющих в β-клетках мутацию этого гена, при высококалорийной диете наблюдалось пониженное содержание глюкозы в крови. Важно подчеркнуть, что повышенная функциональная активность β-клеток сохранялась на протяжении не менее 5 мес, даже если мыши получали пищу с высоким содержанием жиров согласно диете, разработанной для моделирования высококалорийного питания, имеющего место при метаболическом синдроме или СД 2 [1–9, 11]. Это позволило предположить, что LKB1-зависимые сигнальные процессы прямо связаны с ослаблением функциональной активности клеток различных органов, и, если результаты этого наблюдения подтвердятся на людях, они, возможно, откроют новый нестандартный путь лечения этого дорогостоящего и серьезного заболевания.

С другой стороны, ранее показано, что введение экзогенного НАД блокирует переход гипертрофии миокарда из адаптационной в патологическую при агонистиндуцированном поражении сердца [13–15], а при гипертрофии мезангиального слоя почек, индуцированной высоким уровнем глюкозы, — гипертрофию почечной ткани путем ингибирования активации SIRT3-LKB1-AMPK-mTOR (мишени рифампицина млекопитающих) сигнального пути и поражения ДНК, активации гиперобразования активных форм кислорода и синтеза провоспалительных цитокинов [18]. Таким образом, потеря клеткой НАД является общим ключевым звеном развития и прогрессирования осложнений СД 2 и выраженности ХСН, а определение и стратификация уровня редокс-потенциала НАД/НАДН как маркера метаболического ремоделирования и гипертрофии в плазме имеет большое значение для ранней диагностики развития осложнений СД 2 и прогрессирования гипертрофии миокарда, диабетической нефропатии и нейропатии при СД 2 и ХСН.

Целями исследования были разработка алгоритма ранней диагностики оценки степени тяжести ХСН у больных СД 2 и ИБС и проведение анализа взаимосвязи между уровнем редокс-потенциала плазмы как маркера нарастания метаболического ремоделирования тканей и гипертрофии миокарда с показателями прогрессирования СД 2, нейрогормональным маркером прогноза ХСН.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ с 2014 по 2017 г. В когортное исследование были включены 172 больных в возрасте от 45 до 65 лет, у которых при поступлении в клинику поставлен диагноз ИБС в сочетании с СД 2 (метаболическая субкомпенсация углеводного обмена, $HbA1c\ 7,4 \pm 1,9\ \%$) длительностью от 3 лет до 15 лет, а также отмечено наличие симптомов ХСН I–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), отсутствие острых респираторных заболеваний, обострений болезней желудочно-кишечного тракта. Все пациенты подписали информированное согласие о включении в исследование. Исследователи строго соблюдали требования, предъявленные к клиническим исследованиям, в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека (1964 г.), конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики, Конвенцией о правах человека в биомедицине, законодательством и нормативными актами РФ. Контроль безопасности терапии и регистрация нежелательных явлений лекарственной терапии в период лечения осуществлялись каждым больным в «Дневнике самоконтроля» с использованием метода открытого стандартного опроса. Мониторинг развития нежелательных лекарственных реакций осуществлялся на основании лабораторных и инструментальных показателей. Программа и протокол исследования рассмотрены и одобрены локальным этическим комитетом.

Отбор пациентов для исследования проводился методом случайной выборки, отвечающим требованиям репрезентативности по отношению к изучаемой совокупности.

Критериями исключения были нестабильное клиническое состояние, инфаркт миокарда в предшествующие 2 мес, нестабильная стенокардия, систолическое артериальное давление >100 мм рт. ст., инсульт в предшествующие 3 мес, развитие декомпенсации ХСН в последний месяц, острые респираторные заболевания, клинически значимое хроническое обструктивное заболевание легких, тяжелые соматические заболевания, острые цереброваскулярные расстройства, онкологическое заболевание в анамнезе, перенесенное в ближайшие 6 мес оперативное вмешательство, почечная недостаточность. Симптомы ХСН I ФК наблюдались у 12, II ФК — у 102, III ФК — у 32 и IV ФК по NYHA — у 26 больных. Все больные имели верифицированные диагнозы ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии II–III степени, у 65 больных в анамнезе был инфаркт миокарда, в 9 (5,2 %) случаях сформировалась постинфарктная аневризма левого желудочка (ЛЖ) (табл. 1). На момент включения в исследование все больные находились на антиатерогенной диете с пониженной калорийно-

стью и постоянно принимали комбинацию пероральных гипогликемических препаратов (производные сульфонилмочевины, бигуаниды, глитазоны), современную терапию ИБС, гипертензии и ХСН. Венозную кровь из локтевой вены забирали по стандартной методике утром натощак не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Богатую тромбоцитами плазму получали путем дифференциального центрифугирования. Исследование содержания пиридиновых нуклеотидов, НАД, НАДН, никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ), его восстановленной формы (НАДФН) проводили с использованием НАД (Ф)/НАД (Ф) Н-экстракционных буферов (BioVision, Mountain View, CA, USA), как описано [15], редокс-потенциал, НАД/НАДН — с использованием тест-системы Sigma-Aldrich. Определение маркера миокардиальной дисфункции N-терминального участка мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) выполнялось с использованием коммерчески доступных наборов BIOMEDICA (Словакия), а фактора некроза опухоли α (ФНО- α) — коммерчески апробированной тест-системой RayBiotech Inc. (США) методом иммуноферментного анализа. Для определения $HbA1c$ забор венозной крови проводили через 2 ч после завтрака (до инсулиновой инъекции у больных, получающих инъекции примерно за 8 ч) в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой и сразу после забора отделяли лейкоцитарную фракцию и тромбоциты.

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета компьютерных программ SPSS 23.0, корреляционный анализ — методами наименьших квадратов. Результаты представлены в виде средней арифметической величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$), для детальной оценки ряда рассчитывали медиану и квартили. Для сравнения количественных данных использовали t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости различий и корреляционных взаимосвязей принимали равным 0,05.

Результаты

Средний ФК ХСН по NYHA в исследуемой когорте больных СД 2 и ИБС составил $2,4 \pm 1,2$, средний балл по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) — $6,7 \pm 0,6$, среднее проходимое расстояние в тесте 6-минутной ходьбы — 212 ± 26 м, концентрация нейрогормонального маркера миокардиальной дисфункции NT-proBNP в крови 178 ± 26 фмоль/л при $HbA1c = 7,8 \pm 1,0\ \%$, средний уровень редокс-потенциала плазмы $0,71 \pm 0,06$ при сумме пиридиновых нуклеотидов $15,1 \pm 1,2$ мкмоль/мг плазмы ($p < 0,001$, у практически здорового человека — $18,5 \pm 1,4$ мкмоль/мг плазмы). В течение года зарегистрировано 17 смертельных случаев из которых 8 обусловлены прогрессированием ХСН, 4 — внезапной смертью (аритмогенного генеза) и 5 — вследствие острой почечной недостаточности. Кроме того, 92 больных были

Таблица 1. Общая характеристика анамнестических и демографических данных больных, вошедших в исследование

Table 1. Characteristics of medical history and demography of the patients included in the study

Показатель Characteristic	Общая группа, <i>n</i> = 172 Total group, <i>n</i> = 172
Возраст, лет (М + m) Age, years (M + m)	59,7 ± 6,3
Пол: муж. (%) / жен. (%) Sex: male (%) / female (%)	76 (44) / 96 (56)
Сахарный диабет 2-го типа, <i>n</i> (%) Diabetes mellitus type 2, <i>n</i> (%)	172 (100)
Продолжительность болезни, лет Disease duration, years	6,3 ± 2,5
Гликированный гемоглобин >7,0 %, <i>n</i> (%) Glycated hemoglobin >7.0 %, <i>n</i> (%)	159 (92,5)
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	31,9 ± 7,5
ИБС, <i>n</i> (%) BMI, (%)	154 (89,5)
Продолжительность, лет Duration, years	7,2 ± 3,4
Дислипидемия, <i>n</i> (%) Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	130 (76)
В анамнезе History	
Стенокардия напряжения, <i>n</i> (%) Stable angina, <i>n</i> (%)	75 (43,6)
Стенокардия напряжения и покоя, <i>n</i> (%) Stable and unstable angina, <i>n</i> (%)	32 (18,6)
Безболевая ишемия, <i>n</i> (%) Painless ischemia, <i>n</i> (%)	12 (6,8)
Инфаркт миокарда, <i>n</i> (%) Myocardial infarction, <i>n</i> (%)	65 (37,7)
Артериальная гипертензия II–III стадии, <i>n</i> (%) Stage II–III arterial hypertension, <i>n</i> (%)	172 (100)
Продолжительность, лет Duration, years	5,4 ± 2,1
ХСН, <i>n</i> (%) CHF, <i>n</i> (%)	172 (100)
Продолжительность ХСН, лет CHF duration, years	3,1 ± 1,7
Средний ФК по NYHA: Mean FC per NYHA:	2,4 ± 1,2
I	12
II	102
III	32
IV	26
ШОКС, баллы CCS, points	6,7 ± 0,6
Приверженность курению, <i>n</i> (%) Smoking, <i>n</i> (%)	61 (43)
Сопутствующие заболевания Concomitant disorders	
Пневмосклероз, хроническая дыхательная недостаточность, <i>n</i> (%) Pulmonary fibrosis, chronic respiratory failure, <i>n</i> (%)	44 (25)

Окончание табл. 1

End of table 1

Показатель Characteristic	Общая группа, <i>n</i> = 172 Total group, <i>n</i> = 172
Ожирение II–III степени, <i>n</i> (%) Grade II–III obesity, <i>n</i> (%)	79 (45)
Тромбозы и тромбоэмболии, <i>n</i> (%) Thrombosis and thromboembolism, <i>n</i> (%)	10 (5,6)
Гипо-/гипертиреоз, <i>n</i> (%) Hypo-/hyperthyroidism, <i>n</i> (%)	26 (15)
Заболевания печени и желчных путей, <i>n</i> (%) Liver and bile duct disorders, <i>n</i> (%)	32 (18)
Мочекаменная болезнь, хроническая почечная недостаточность, <i>n</i> (%) Kidney stone disease, chronic renal failure, <i>n</i> (%)	60 (35)
Лечение (амбулаторное, до госпитализации) Treatment (outpatient, prior to hospitalization)	
Сахароснижающие препараты, <i>n</i> (%) Anti-diabetic medications, <i>n</i> (%)	172 (100)
Пероральные/инсулин*/(инсулин + пероральные), % Peroral/insulin*/(insulin + peroral), %	86/48/38
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, <i>n</i> (%) Inhibitor of angiotensin-converting enzyme, (%)	104 (60)
β -адреноблокаторы, <i>n</i> (%) β -blockers, <i>n</i> (%)	48 (30)
Антагонисты кальция, <i>n</i> (%) Calcium antagonists, <i>n</i> (%)	16 (9,7)
Ацетилсалициловая кислота, <i>n</i> (%) Acetylsalicylic acid, <i>n</i> (%)	60 (35)
Нитраты, <i>n</i> (%) Nitrates, <i>n</i> (%)	24 (13,9)
Антагонисты альдостерона, <i>n</i> (%) Aldosterone antagonists, <i>n</i> (%)	24 (13,9)
Диуретики, <i>n</i> (%) Diuretics, <i>n</i> (%)	112 (65,5)
Сердечные гликозиды, <i>n</i> (%) Cardiac glycosides, <i>n</i> (%)	40 (24)

*В качестве инсулинотерапии использовались инсулины короткого и пролонгированного действия.

*Short-acting and long-acting insulin was used as insulin therapy.

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

Note. IHD – ischemic heart disease, CHF – chronic heart failure, FC – functional class, CCS – clinical condition scale.

госпитализированы повторно в связи с декомпенсацией СД 2 и/или ХСН.

Распределение редокс-потенциала на квартили (медиана, межквартильный интервал): квартиль I – 1,09 (1,2–0,95) мкмоль/мл, II – 0,88 (0,94–0,77) мкмоль/мл, III – 0,68 (0,76–0,51) мкмоль/мл и IV – 0,41 ($\leq 0,5$) мкмоль/мл – позволило выявить, что в квартиле I было 11 больных с I ФК ХСН и 3 больных со II (средний ФК ХСН $1,3 \pm 0,4$), во II квартиле преобладали

больные со II ФК ХСН (средний ФК ХСН $2,1 \pm 0,2$), в III – пациенты с III ФК ХСН (средний ФК ХСН $2,0 \pm 0,20$) и в IV – с IV ФК ХСН (средний ФК ХСН $3,9 \pm 0,3$). При этом у больных с уровнем редокс-потенциала 0,68 (0,76–0,51) мкмоль/мл (квартиль III) отмечалось существенное повышение уровня глюкозы натощак и HbA1c на 24 и 18 % соответственно, а с уровнем редокс-потенциала, соответствующим IV квартилю, – на 42 и 30 % соответственно (табл. 2). Существенный

рост нейрогормонального маркера ХСН, NT-proBNP также наблюдается у больных с уровнем редокс-потенциала ниже 0,68: в III (657 %) и IV (1057 %) квартилях. Существенных различий по полу, анамнестическим показателям среди больных в зависимости от квартиля значения редокс-потенциала не выявлено. Однако в группах с низким значением суммы пиридиновых нуклеотидов отмечается тенденция к повышению числа больных старше 60 лет. Особо следует отметить, что в диапазоне изменения НАД/НАДН 0,76–0,5 и менее мкмоль/мл при оценке тяжести состояния больного необходимо учитывать уровень суммы пиридиновых нуклеотидов (табл. 3). Среди больных с уровнем редокс-потенциала плазмы НАД/НАДН 0,76–0,51 и $\leq 0,5$ и значимом снижении суммы пиридиновых нуклеотидов $\leq 13,5 \pm 3,6$ мкмоль (на 36 % относительно наблюдаемого у практически здорового человека $18,6 \pm 3,8$ мкмоль/мл) чаще отмечается развитие ХСН III–IV ФК, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), повышение уровня креатинина, NT-proBNP, высокочувствительного С-реактивного белка и общего холестерина. Не выявлено взаимосвязи между уровнем NT-proBNP, с одной стороны, и HbA1c ($r = 0,18$, недостоверно), уровнем глюкозы натощак ($r = 0,09$, недостоверно) – с другой.

С утяжелением ФК ХСН регистрируется рост числа больных со сниженной СКФ до <60 мл/мин/м²: ФК II – 28 %, ФК III – 45 % и ФК IV – на 58 % ($p < 0,05$). Проведенный корреляционный анализ подтвердил связь между тяжестью ФК ХСН и сниженной СКФ ($r = 0,64$, $p < 0,05$). Также была выявлена умеренной силы корреляционная связь между СКФ и систолической функцией ЛЖ, снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ ($r = 0,67$, $p < 0,01$). При анализе корреляционных связей у больных СД 2 и ХСН и сохраненной ФВ установлено снижение уровня редокс-потенциала в зависимости от ФК (NYHA) – коэффициент корреляции $r = 0,78$ ($p < 0,001$). Установлена прямая обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем НАД/НАДН у больных СД 2 и увеличением HbA1c – $r = -0,52$ ($p = 0,003$). При нормальном уровне HbA1c у больных СД 2 и ИБС со II ФК ХСН NYHA среднее значение НАД/НАДН в плазме составляет $0,89 \pm 0,05$, при повышении до 7,1 – снижается на 22,0 %, а при повышении до 9,2 – до 0,49 ($p = 0,008$). Статистически значимых гендерных отличий уровня НАД/НАДН у больных независимо от ФК ХСН не выявлено – $0,78 \pm 0,06$ у женщин, $0,74 \pm 0,05$ у мужчин (недостоверно).

По данным эхокардиографии в группе больных с умеренно сниженным редокс-потенциалом (0,85–0,51) при одновременном снижении суммы пиридиновых нуклеотидов в плазме значительно чаще развивается концентрическая гипертрофия (69 %) по сравнению с группой без снижения общего пула пиридиновых нуклеотидов. Разница становится еще более наглядной в группе с редокс-потенциалом $\leq 0,5$. В группе со сни-

женным уровнем общих пиридиновых нуклеотидов отмечается увеличение среднего количества парных суправентрикулярных экстрасистол (СВЭ) за сутки, среднего количества пробежек желудочковых экстрасистол за сутки более чем в 6 раз (табл. 4). Уровень ФНО- α у больных в данной когорте повышается с возрастанием ФК ХСН и слабо отрицательно коррелирует с ФВ ЛЖ ($r = -0,51$; $p < 0,05$), слабо положительно – с суммой баллов по ШОКС ($r = 0,52$; $p < 0,05$), с NT-proBNP ($r = 0,53$; $p < 0,05$), и проявляется сильная отрицательная взаимосвязь с редокс-потенциалом ($r = -0,73$; $p < 0,001$) в общей группе и еще более усиливается в группе больных с низким редокс-потенциалом и существенным снижением суммы пиридиновых нуклеотидов ($r = -0,81$; $p < 0,0002$).

Обсуждение

Рациональная терапия ХСН, обусловленной ИБС и АГ, у больных СД 2 остается нерешенной проблемой во многом из-за отсутствия способов и средств адекватной коррекции прогрессирования метаболического ремоделирования. Показано, что снижение редокс-потенциала, основного маркера метаболического ремоделирования в плазме крови, опережает изменения в общем содержании пиридиновых нуклеотидов в миокарде [19] и происходит уже при скрытой сердечной недостаточности, и что его падение в зоне ишемии в 10 раз происходит уже в первые 10–30 с нарушения кровотока в зоне ишемии и снижения сократимости миокарда на 60 % [2, 5–10, 12]. Снижение редокс-потенциала и повышение уровня НАДН в 1,7 раза лежит в основе 2-кратного увеличения продукции активных форм кислорода в Мх, депрессии выброса Са саркоплазматическим ретикуломом и нарушения работы рианидинзависимых каналов ретикулула в миокарде желудочков сердца [9–10, 20–21]. При этом повышение уровня редокс-потенциала восстанавливает работу потенциалзависимых натриевых каналов (Nav1,5) [21–23]. Полученные результаты подтверждают гипотезу, согласно которой изменение редокс-потенциала, НАД/НАДН рассматривается в качестве аритмогенного субстрата сердечных аритмий различного генеза. С другой стороны, НАД-медируемые сиртуинзависимые сигнальные системы отвечают за развитие инсулинорезистентности и независимо от чувствительности к инсулину регулируют инсулиновую секрецию в β -клетках поджелудочной железы [8–9, 11, 18]. Установлена взаимосвязь уровня редокс-потенциала с ФК ХСН, обусловленной ИБС без СД 2 [24], ИБС с фибрилляцией предсердий [25]. В настоящем исследовании впервые показано, что у больных СД 2 и ИБС, осложненными ХСН, снижение редокс-потенциала и суммы пиридиновых нуклеотидов тесно взаимосвязано с утяжелением симптомов ХСН, маркерами декомпенсации СД 2, и эти корреляции более выражены, чем

Таблица 2. Клиническая характеристика больных сахарным диабетом типа 2 с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью с дисфункцией левого желудочка в зависимости от уровня редокс-потенциала плазмы

Table 2. Clinical characteristics of patients with diabetes mellitus type 2, ischemic heart disease complicated by chronic heart failure with dysfunction of the left ventricle depending on the level of plasma redox potential

Показатель Characteristic	НАД/НАДН плазмы Plasma NAD/NADH				
	Общая груп- па, <i>n</i> = 172 Total group, <i>n</i> = 172	<i>n</i> = 14	<i>n</i> = 102	<i>n</i> = 36	<i>n</i> = 20
	0,79 1,02–0,56	1,09 1,2–0,95	0,88 0,94–0,77	0,68 0,76–0,51	0,41 ≤0,5
Средний ФК ХСН Mean CHF FC	2,4 ± 1,2	1,3 ± 0,4	2,1 ± 0,2	3,0 ± 0,2	3,9 ± 0,3
I ФК ХСН, <i>n</i> CHF FC I, <i>n</i>	12	11	1		
II ФК ХСН, <i>n</i> CHF FC II, <i>n</i>	102	3	90	9	
III ФК ХСН, <i>n</i> CHF FC III, <i>n</i>	32		9	20	3
IV ФК ХСН, <i>n</i> CHF FC IV, <i>n</i>	26		1	7	18
Тест 6-мин., м 6-min. test, m	220 ± 32	535 ± 78 ⁺⁺⁺	306 ± 46 ^{**#}	205 ± 39 ^{**#}	86 ± 21 ^{+++***##xxx}
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	34,1 ± 3,2	43,5 ± 2,1 ⁺⁺	41,6 ± 2,1 ^{***}	33,5 ± 2,0 ^{***}	24,6 ± 2,1 ^{+++***##x}
СрДЛА, мм рт. ст. mPAP, mmHg	39 ± 5	20 ± 3 ⁺⁺	24 ± 3 ⁺⁺	36 ± 5 ^{**#}	48 ± 6 ^{***##x}
ИМТ, кг/м ³ BMI, kg/m ³	30,3 ± 3,4	29,3 ± 2,4	20,9 ± 2,1	29,9 ± 2,1	29,6 ± 2,6 ^{+++***##x}
Глюкоза натощак, ммоль/л Fasting glucose, mmol/l	7,6 ± 1,0	7,1 ± 0,9	7,2 ± 1,2	8,9 ± 1,4	10,1 ± 1,4 ⁺⁺
HbA1c, %	7,8 ± 1,0	7,1 ± 0,9	7,5 ± 1,1	8,4 ± 0,9	9,2 ± 1,1 ⁺
NTproBNP, фмоль/л NTproBNP, fmol/l	178 ± 26	21 ± 7 ⁺⁺	36 ± 9 ⁺⁺	159 ± 29 ^{+++***##}	243 ± 45 ^{+++***##}
НАД + НАДН + НАДФ + НАДФН, мкмоль/мг белка плазмы NAD + NADH + NADP + NADPH, μmol/mg plasma protein	14,5 ± 1,3	17,9 ± 1,4 ⁺	16,4 ± 0,9	12,3 ± 1,3 ^{***}	10,1 ± 0,8 ^{+++***##x}
С-реактивный белок, мг/дл C-reactive protein, mg/dl	11,5 ± 2,2	7,5 ± 1,2	9,4 ± 1,1	10,3 ± 1,1	12,4 ± 1,2
ФНО-α, пг/мл TNF-α, pg/ml	2,4 ± 1,2	4,3 ± 0,2 ⁺	12,4 ± 2,1 ^{***}	32,5 ± 3,1 ^{+++***##}	52 ± 6 ^{+++***##x}

⁺Сравнение с общей группой, ^{*}сравнение с группой со значением редокс-потенциала I квантиля, [#]II квантиля, ^xIII квантиля. Один символ – значимость различий *p* < 0,05, два – < 0,01, три – < 0,001.

Примечание. ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; ИМТ – индекс массы тела; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АДФ – аденозиндифосфат; ФНО-α – фактор некроза опухоли α.

Difference comparison: ⁺comparison to the total group; ^{*}comparison to the group with redox potential in the I quartile; [#]II quartile; ^xIII quartile. One symbol corresponds to significance level *p* < 0.05; two symbols – < 0.01, three – < 0.001.

Note. FC – functional class; CHF – chronic heart failure; mPAP stands for mean pulmonary arterial pressure; BMI – body mass index; LVEF – left ventricular ejection fraction; CHF – chronic heart failure; ADP – adenosine diphosphate; TNF-α – tumor necrosis factor α.

Таблица 3. Изменение редокс-потенциала в зависимости от величины суммы пиридиновых нуклеотидов у больных сахарным диабетом типа 2 и ишемической болезнью сердца

Table 3. Changes in redox potential depending on the value of the sum of pyridine nucleotides in patients with diabetes mellitus type 2 and ischemic heart disease

Показатель Characteristic	НАД/НАДН NAD/NADH			
	1,09–0,68		≤0,68	
	Σ ПН >13,5 мкмоль/мг Σ PN >13.5 μmol/mg	Σ ПН ≤13,5 мкмоль/мг Σ PN ≤13.5 μmol/mg	Σ ПН >13,5 мкмоль/мг Σ PN >13.5 μmol/mg	Σ ПН ≤13,5 мкмоль/мг Σ PN ≤13.5 μmol/mg
Средний ФК ХСН Mean CHF FC	2,0 ± 0,1	2,38 ± 0,12	2,89 ± 0,12	3,71 ± 0,14
I ФК ХСН, n CHF FC I, n	12			
II ФК ХСН, n CHF FC II, n	68	25	9	
III ФК ХСН, n CHF FC III, n	5	4	9	14
IV ФК ХСН, n CHF FC IV, n		1	8	17
Тест 6-мин., м 6-min. test, m	535 ± 78	306 ± 46	205 ± 39	86 ± 21***
ФВ ЛЖ, % LVEF, %	47,8 ± 2,1	41,4 ± 2,9*	35,4 ± 3,1	24,6 ± 2,1**
СрДЛА, мм рт. ст. mPAP, mmHg	18 ± 3	28 ± 3**	38 ± 5	54 ± 6**
Гипертрофия миокарда (%) Норма: Hypertrophic cardiomyopathy (%) Norm: Концентр.: Conc.: Эксцентр.: Eccen.: Концентр. ремоделирование Conc. remodeling	5 (14,7) 19 (55,9) 5 (14,7) 5 (14,7)	2 (7,7) 18 (69) 3 (11,5) 3 (11,5)	2 (7,1) 19 (67,8) 4 (14,3) 3 (10,7)	21 (100)
Глюкоза натощак, ммоль/л Fasting glucose, mmol/l	7,1 ± 2,4	7,2 ± 2,2	8, ± 3,1	10,1 ± 3,4
HbA1c, %	7,1 ± 0,9	7,5 ± 1,1	8,4 ± 0,9	9,2 ± 1,1
NTproBNP, фмоль/л NTproBNP, fmol/l	21 ± 7	36 ± 9	159 ± 29	243 ± 45
ФНО-α, пг/мл TNF-α, pg/ml	7,3 ± 0,2	12,4 ± 2,1	32 ± 3	52 ± 6
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	79 ± 6	86 ± 7	88 ± 4	92 ± 5
СКФ, 1,73 мл/мин/м ² MGF, 1.73 ml/min/m ²	82 ± 4	80 ± 3	80 ± 4	71 ± 3
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	6,4 ± 0,2	6,4 ± 0,4	6,5 ± 0,3	6,7 ± 0,6
Холестерин ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/l	2,9 ± 0,3	3,7 ± 0,4	3,6 ± 0,4	4,2 ± 0,4

Окончание табл. 3

End of table 3

Показатель Characteristic	НАД/НАДН NAD/NADH			
	1,09–0,68		≤0,68	
	Σ ПН >13,5 мкмоль/мг Σ PN >13.5 μmol/mg	Σ ПН ≤13,5 мкмоль/мг Σ PN ≤13.5 μmol/mg	Σ ПН >13,5 мкмоль/мг Σ PN >13.5 μmol/mg	Σ ПН ≤13,5 мкмоль/мг Σ PN ≤13.5 μmol/mg
Холестерин ЛПВП, ммоль/л HDL cholesterol, mmol/l	1,08 ± 0,09	0,90 ± 0,06	0,92 ± 0,08	0,79 ± 0,07
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,9 ± 0,3	2,1 ± 0,3	2,1 ± 0,3	3,2 ± 0,4

*Различия между суммой ПН в одном интервале редокс-потенциала, один символ – $p < 0,05$, два – $< 0,01$, три – $< 0,001$.

Примечание. ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СрДЛА – среднее давление в легочной артерии; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; СКФ – средняя клубочковая фильтрация; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ПН – пиридиновые нуклеотиды.

*Differences between sum of PN at the same interval of redox-potential, one symbol corresponds to significance level $p < 0.05$; two – < 0.01 , three – < 0.001 .

Note. FC – functional class; CHF – chronic heart failure; LVEF – left ventricular ejection fraction; mPAP stands for mean pulmonary arterial pressure; TNF-α – tumor necrosis factor α; MGF stands for mean glomerular filtration; LDL – low-density lipoproteins, HDL – high-density lipoproteins; PN – pyridine nucleotides.

с уровнем нейрогормонального маркера тяжести ХСН, NTproBNP. При анализе корреляционных связей у больных СД 2 и ХСН и сохраненной ФВ установлено снижение уровня редокс-потенциала в зависимости от ФК (NYHA) – коэффициент корреляции $r = 0,78$ ($p < 0,001$). Установлена прямая обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем НАД/НАДН у больных СД и увеличением HbA1c – $r = -0,52$ ($p = 0,003$). При нормальном уровне HbA1c у больных СД и ИБС со II ФК ХСН NYHA среднее значение редокс-потенциала в плазме составляет $0,89 \pm 0,05$, при повышении HbA1c до 7,1 % – снижается на 22,0 %, а до 9,2 % – до $0,49 \pm 0,05$ ($p = 0,008$). Статистически значимых гендерных отличий уровня НАД/НАДН у больных независимо от ФК ХСН не выявлено – $0,78 \pm 0,06$ у женщин, $0,74 \pm 0,05$ у мужчин.

По данным эхокардиографии в группе больных с умеренно сниженным редокс-потенциалом ($0,85–0,51$) при одновременном снижении суммы пиридиновых нуклеотидов в плазме значительно чаще развивается концентрическая гипертрофия миокарда (69 %) по сравнению с группой без снижения общего пула пиридиновых нуклеотидов. Разница становится еще более наглядной в группе с редокс-потенциалом $\leq 0,5$. В отличие от NTproBNP, редокс-потенциал НАД/НАДН коррелирует с маркером выраженности аутоиммунного процесса, ассоциированного с СД 2 и ХСН, что подтверждается сильной обратной корреляционной взаимосвязью между уровнем редокс-потенциала и гиперобразованием ФНО-α ($r = -0,81$; $p < 0,0002$). Редокс-потенциал является прямым регулятором посттранскрипционного процесса синтеза данного

провоспалительного цитокина [26–27]. Снижение уровня НАД/НАДН, определяемое в плазме крови, не является селективным маркером для повреждения миокарда, а скорее может рассматриваться как интегральный показатель нарушения редокс-баланса органов-мишеней развития СД 2 и ХСН: поджелудочной железы, миокарда, почек, мозга. Например, снижение редокс-потенциала эндотелия может рассматриваться как медиатор воспалительного ответа в сосудистой стенке, миокарде, о чем свидетельствует тесная корреляционная взаимосвязь между уровнем НАД/НАДН и уровнем провоспалительного цитокина ФНО-α и ее полное отсутствие между уровнем NTproBNP, высокочувствительного С-реактивного белка, креатинина, глюкозы натощак, HbA1c.

Редокс-потенциал НАД/НАДН – первый интегральный маркер метаболического ремоделирования при СД 2 и ИБС, осложненной ХСН, который отражает ключевой патогенетический механизм развития СД 2, ИБС, почечных осложнений СД 2 и гипертрофии миокарда. Прогностическая ценность этих исследований заключается не только в определении механизмов прогрессирования ХСН у больных СД 2, но и открывает новые направления для рационального терапевтического вмешательства.

Заключение

У больных СД 2 и ХСН с гипертрофией ЛЖ и сниженной насосной функцией сердца снижение уровня редокс-потенциала НАД/НАДН в плазме крови рекомендуется рассматривать как маркер нарастания метаболического ремоделирования, прогрессирования

Таблица 4. Клиническая характеристика больных со сниженным редокс-потенциалом со снижением общего содержания пиридиновых нуклеотидов и без снижения

Table 4. Clinical characteristics of patients with decreased redox potential with and without decreased total pyridine nucleotides

Показатель Characteristic	Всего больных, n = 98 Total patients, n = 98	
	НАД/НАДН 0,88–0,68 NAD/NADH 0.88–0.68	НАД/НАДН ≤0,68 NAD/NADH ≤0.68
Возраст, лет Age, years	58,4 ± 5,8	61,9 ± 6,6
Длительность СД, лет DM duration, years	6,7 ± 2,7	6,3 ± 2,3
Длительность ИБС, лет IHD duration, years	5,0 ± 2,2	5,4 ± 2,8
Перенесенный ИМ в анамнезе, n (%) History of MI, n (%)	37 (76)	44 (90)
Гликированный гемоглобин, % Glycated hemoglobin, %	7,6 ± 0,6	9,1 ± 0,9
Диабетическая нейропатия, n (%) Diabetic neuropathy, n (%)	18 (37)	45
Диабетическая ретинопатия, n (%) Diabetic retinopathy, n (%)	26 (53)	47
Периферическая полинейропатия, n (%) Peripheral polyneuropathy, n (%)	24 (49)	23
Автономная кардиоваскулярная нейропатия, n (%) Cardiac autonomic neuropathy, n (%)	21 (43)	39 (80)
Диабетическая нефропатия, n (%) Diabetic nephropathy, n (%)	20 (40)	38 (79)
Дисфункция ЛЖ (ФВ <40 %), n (%) LV dysfunction (EF <40 %), n (%)	16 (39)	30 (61)
Инсулинотерапия, n (%) Insulin therapy, n (%)	12 (20)	25 (51)
Максимальная ЧСС, уд/мин Maximal HR, bpm	122 ± 12	148 ± 12
Минимальная ЧСС, уд/мин Minimal HR, bpm	49,8 ± 9,2	52,9 ± 6,2
Наличие ФП по данным ХМ ЭКГ, n (%) Presence of AF per HM ECG, n (%)	20 (41,7)	14 (29)
Среднее количество СВЭ за сутки одиночные: парные, n (%) Mean number of SVEs a day isolated: pairs, n (%)	34 (71) : 4 (8,3)	39 (81,3) : 27 (56,3)
Среднее количество ЖЭ за сутки (одиночные) Mean number of VEs a day (isolated)	40 (83)	48 (100)
ЖЭ высоких градаций High-grade VEs	29 (60,4)	43 (89,6)
Пароксизмы СВЭ за сутки SVE paroxysms a day	2 (4,2)	10 (21)
Пароксизмы желудочковой тахикардии Ventricular tachycardia paroxysms	8 (16,6)	22 (46)

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; ФП – фибрилляция предсердий; ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиографии; СВЭ – суправентрикулярные экстрасистолы; ЖЭ – желудочковые экстрасистолы; ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет.

Note. HR stands for heart rate; AF – atrial fibrillation; HM ECG – Holter monitoring electrocardiography; SVE – supraventricular extrasystoles; VE – ventricular extrasystoles; LV – left ventricle; EF – ejection fraction; MI – myocardial infarction; IHD – ischemic heart disease; DM – diabetes mellitus.

гипертрофии миокарда и аутоиммунного воспаления. Присоединение к снижению редокс-потенциала уменьшения общего пула пиридиновых нуклеотидов сопряжено с утяжелением симптомов СД 2, большой частотой развития концентрической гипертрофии, снижением насосной функции сердца и желудочковых нарушений ритма.

Выявленный комплекс корреляционных взаимосвязей и регрессионных зависимостей между редокс-потенциалом плазмы и их значениями HbA1c и ФК ХСН, маркерами нарушений в иммунной системе, свидетельствует о значимом взаимообусловленном влиянии нарушений метаболизма и воспаления на развитие и прогрессирование СД и ХСН.

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

1. Cannata A., Camparini L., Sinagra G. et al. Pathways for salvage and protection of the heart under stress: novel routes for cardiac rejuvenation. *Cardiovasc Res* 2016;111(2):42–53. DOI: 10.1093/cvr/cvw106.
2. Walker A.M., Patel P.A., Rajwani A. et al. Diabetes mellitus is associated with adverse structural and functional cardiac remodelling in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Diab Vasc Dis Res* 2016;13(5):331–40. DOI: 10.1177/1479164116653342.
3. Shah M.S., Brownlee M. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes. *Circ Res* 2016;118(11):808–29. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306249.
4. Ido J., Kilo C., Williamson J.R. Cytosolic NADH/NAD⁺, free radicals, and vascular dysfunction in early diabetic mellitus. *Diabetologia* 1997;40(Suppl 2): 115–7. DOI: 10.1007/s001250051422.
5. Wu J., Jin Z., Zheng H., Yan L.J. Sources and implications of NADH/NAD⁺ redox imbalance in diabetes and its complications. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016;9:145–53. DOI: 10.2147/DMSO.S106087.
6. Scheubel R.J., Tostlebe M., Simm A. et al. Dysfunction of mitochondrial respiratory chain complex 1 in human failing myocardium is not due to disturbed mitochondrial gene expression. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(12):2174–81. DOI: 10.1016/S0735-1097(02)02600-1.
7. Karamanlidis G., Lee C.F., Garcia-Menendez L. et al. Mitochondrial complex I deficiency increases protein acetylation and accelerates heart failure. *Cell Metab* 2013;18(2):239–50. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.07.002.
8. Bhatt N.M., Aon M.A., Tocchetti C.G. et al. Restoring redox balance enhances contractility in heart trabeculae from type 2 diabetic rats exposed to high glucose. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;308(4):H291–302. DOI: 10.1152/ajpheart.00378.2014.
9. Elhassan Y.S., Philp A.A., Lavery G.G. Targeting NAD⁺ in metabolic disease: New Insights Into an Old Molecule. *J Endocrinol Society* 2017;1(7):816–35. DOI: 10.1210/js.2017-00092.
10. Карсанов Н.В., Галенко-Ярошевский П.А., Сукоян Г.В., Карсанов В.Н. Молекулярные механизмы действия сердечных гликозидов при недостаточности сердца. В кн.: Сердечные гликозиды. М.: Медицина, 2004. [Karsanov N.V., Galenko-Iaroshevsky P.A., Sukoyan G.V., Karsanov V.N. Molecular mechanism of cardiac glycoside action. In: *Cardiac glycosides*. Moscow: Meditsina, 2004. (In Russ.)].
11. Ido Y. Diabetic complications within the context of aging: Nicotinamide adenine dinucleotide redox, insulin C-peptide, sirtuin 1-liver kinase B1-adenosine monophosphate-activated protein kinase positive feedback and forkhead box O3. *J Diabetes Investig* 2016; 7(4):448–58. DOI: 10.1111/jdi.12485.
12. Sukoyan G.V., Kavazde I.K. Effect of nadcin on energy supply system and apoptosis in ischemia-reperfusion injury to the myocardium. *Bull Exp Biol Med* 2008;146(3):321–4. DOI: 10.1007/s10517-008-0268-2.
13. Pillai J.B., Isbatan A., Imai S-I., Gupta M.P. Poly(ADP-ribose)polymerase-1-dependent cardiac myocyte cell death during heart failure is mediated by NAD⁺ depletion and reduced Sir2a deacetylase activity. *Biol Chem* 2005;280:43121–130. DOI: 10.1074/jbc.M506162200.
14. Pillai V.B., Sundaresan N.R., Kim G. et al. Exogenous NAD blocks cardiac hypertrophic response via activation of the SIRT3-LKB1-AMP-activated kinase pathway. *J Biol Chem* 2010;285(5): 3133–44. DOI: 10.1074/jbc.M109.077271.
15. Sukoyan G.V., Golovach S.V., Dolidze N.M. et al. Hypertrophic and Inflammatory Markers in Isoproterenol-Induced Cardiac Hypertrophy and its Pharmacological Correction. *Cardiovasc Pharmacol Open Access* 2017;6:225–30. DOI: 10.4172/2329-6607.1000225.
16. Wang S., Xing Z., Vosler P.S. et al. Cellular NAD replenishment confers marked neuroprotection against ischemic cell death role of enhanced DNA repair. *Stroke* 2008;39(9):2587–95. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.509158.
17. Caito S.W., Aschner M. NAD⁺ Supplementation Attenuates Methylmercury Dopaminergic and Mitochondrial Toxicity *Caenorhabditis Elegans*. *Toxicol Sci* 2016; 151(1):139–49. DOI: 10.1093/toxsci/kfw030.
18. Zhuo L., Fu B., Bai X. et al. NAD blocks high glucose induced mesangial hypertrophy via activation of the sirtuins-AMPK-mTOR pathway. *Cell Physiol Biochem* 2011;27:681–90. DOI: org/10.1159/000330077.
19. Палеев Н.Р., Санина Н.П., Сукоян Г.В. и др. Действие нового кардиотропного препарата рефрактерина и антигипоксического, антиишемического средства энергостима на некоторые биохимические показатели крови и биоптатов в процессе лечения сердечной недостаточности. Всерос. конф. «Прикладные аспекты исследования скелетных, сердечных и гладких мышц». Пушкино, 1996. [Paleev N.R., Sanina N.P., Sukoyan G.V. et al. Effect of new cardiotropic drug refracterin and antihypoxic, antiischemic preparation energostim on the biochemical parameters of bloods and biopsies in the process of heart failure treatment. All-Russian conference “Applied aspects of skeletal, cardiac and smooth muscle investigations”. Pushino. 1996. (In Russ.)].
20. Сукоян Г.В., Оганов Р.Г. Сигнальные механизмы кардиопротекции и новые стратегии профилактики и лечения сердечной недостаточности. Профилактическая медицина 2012;11(2):23–32. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-2. [Sukoyan G.V., Oganov R.G. Signal mechanisms of cardioprotection and new strategies for heart failure prevention and treatment. *Profilakticheskaya meditsina = Profilactic Medicine* 2012;11(2):23–32. (In Russ.)].
21. Kilfoil P.J., Tipparaju S.M., Barski O.A., Bhatnagar A. Regulation of ion channels by pyridine nucleotides. *Circ Res* 2013;112(4):721–41. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247940.
22. Liu M., Sanyal S., Gao G. et al. Cardiac Na⁺ current regulation by pyridine nucleotides. *Circ Res* 2009;105(8):737–45. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.197277.
23. Jeong E.M., Liu M., Sturdy M. et al. Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *J Mol Cell Cardiol*

- 2012;52(2):454–63.
DOI: 10.1016/j.ujmcc.2011.09.018.
24. Донецкая О.П., Тулупова В.А., Шульдешова Н.В., Федорова М.М. Фармакоррекция редокс-потенциала плазмы и дисфункции эндотелия при сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012;(1):54–8. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-1. [Donetskaya O.P., Tulupova V.A., Shuldesova N.V., Fedorova M.M. Pharmacological correction of plasma redox-potential and endothelial dysfunction in ischemic heart failure. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovasc Ther Prev 2012;11(1):54–8. (In Russ.)].
 25. Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Кавадзе И.К. и др. Эндотелиальная дисфункция, редокс-потенциал системы энергетического обеспечения и синтез альдостерона при хронической сердечной недостаточности с мерцательной аритмией и без нее. Российский кардиологический журнал. 2003;(4):28–31. DOI: 10.15829/1560-4071-2003-4-28-31. [Karsanov N.V., Sukoyan G.V., Kavadze I.K. et al. Endothelial dysfunction, redox-potential systems of energy supply and aldosterone synthesis in chronic heart failure with and without atrial fibrillation. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian J Cardiology 2003;4:28–31. (In Russ.)].
 26. Haag F., Adriouch S., Brab A. et al. Extracellular NAD and ATP: Partners in immune cell modulation. Purinergic Signal 2007;3(1–2):71–81. DOI: 10.1007/s11302-006-9038-7.
 27. Galenko-Iaroshevsky P.A., Sukoyan G.V., Ionov D.I. et al. Possibility of Inhibition of TNF- α /NF- κ B Signaling Pathway Activation in Myocardium and Reverse Cardiac Hemodynamics in Chronic Ischemic Heart Disease. J Clin Exp Pathol 2017;7:3. DOI: 10.4172/2161-0681.1000310.

ORCID авторов/ORCID of authors:

О.П. Донецкая/O.P. Donetskaya: <https://orcid.org/0000-0001-0014-36XX>
 Н.В. Шульдешова/N.V.Shuldesova: <https://orcid.org/0000-0001-8316-2985>
 В.А. Тулупова/V.A. Tulupova: <https://orcid.org/0000-0001-5632-2218>
 Г.В. Сукоян/G.V.Sukoyan: <https://orcid.org/0000-0002-2259-5901>

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

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

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ. ДИАГНОСТИКА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

А.А. Андержанова, Ю.А. Мелёшкина

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

Контакты: Анастасия Александровна Андержанова anderzhanova@bk.ru

В статье представлены современные данные о распространенности и этиологии внебольничной пневмонии, показан вклад каждого из возможных возбудителей в структуру заболевания. Приведены диагностические критерии пневмонии. Описаны основные алгоритмы оценки тяжести пневмонии и прогноза заболевания с применением различных шкал: CURB-65/CRB-65, PORT (PSI), целью которых является определение места лечения: амбулаторно или в стационаре, в отделении общего профиля или реанимации. Рассмотрены критерии IDSA/ATS (Американского торакального общества/Американского общества инфекционных болезней), а также шкалы SMART-COP/SMR-CO для определения необходимости нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии госпитализированных пациентов. Приведены шкалы Aliberti и PES, оценивающие риск наличия резистентных патогенов при внебольничной пневмонии. Представлены современные рекомендации по эмпирическому выбору антибактериальных препаратов в зависимости от индивидуальных факторов пациента: анамнестических указаний на лечение антимикробными препаратами в течение предшествовавших 3 мес, факта госпитализации в течение полугода до возникновения пневмонии, наличия сопутствующей патологии, тяжести течения заболевания, риска наличия резистентных возбудителей. Указаны среднетерапевтические дозы антибактериальных препаратов для лечения внебольничной пневмонии у пациентов с нормальной функцией почек. Рассмотрены вопросы оптимальной длительности лечения пневмонии в зависимости от этиологии, представлены критерии достаточности антибактериальной терапии. Описаны причины возможной неэффективности проводимой эмпирической антибактериальной терапии внебольничной пневмонии. Подчеркнута важность выделения особой формы заболевания — тяжелой внебольничной пневмонии, описаны препараты для ее лечения. Обсуждены вопросы профилактики пневмоний, подчеркнута ее важность в стратегии сокращения смертности по данным Всемирной организации здравоохранения.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, пневмококк, полирезистентные возбудители, факторы риска резистентных возбудителей, шкала риска наличия резистентной флоры, шкала оценки тяжести пневмонии, лечение амбулаторных пациентов, лечение госпитализированных пациентов, эмпирическая антибактериальная терапия, антибактериальные препараты, критерии достаточности антибактериальной терапии

Для цитирования: Андержанова А.А., Мелёшкина Ю.А. Внебольничная пневмония. Диагностика, подходы к лечению. Клиницист 2019; 13(1–2):55–64.

DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-3-4-55-64

COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA. DIAGNOSIS, TREATMENT APPROACHES

A.A. Anderzhanova, Yu.A. Meleshkina

City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov of the Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Av., Moscow 119049, Russia

The article presents current data on the prevalence and etiology of community-acquired pneumonia, shows the contribution of each of the possible pathogens to the structure of the disease. The diagnostic criteria for pneumonia are given. The main algorithms for assessing the severity of pneumonia and the prognosis of the disease using different scales: CURB-65/CRB-65, PORT (PSI), are described. The purpose of the test is to determine the place of treatment: outpatient or in the in-patient department, in the general department or in the intensive care unit. The criteria for IDSA/ATS (American Thoracic Society/American Society of Infectious Diseases), as well as the SMART-COP/SMR-CO scale to determine the need for hospitalized patients in the intensive care unit, are reviewed. The Aliberti and PES scales are given, assessing the risk of the presence of resistant pathogens in community-acquired pneumonia. Modern recommendations on the empirical choice of antibacterial drugs depending on individual patient factors are presented: anamnestic indications for treatment with antimicrobials during the preceding three months, hospitalization within six months before the onset of pneumonia, the presence of comorbidities, the severity of the disease, the risk of resistant pathogens. The average therapeutic doses of antibacterial drugs for the treatment of community-acquired pneumonia in patients with normal renal function are indicated. The questions of the optimal duration of treatment of pneumonia depending on the etiology are considered, the criteria of sufficiency of antibacterial therapy are presented. The reasons for the possible ineffectiveness of the empirical antibiotic therapy of community-acquired pneumonia are described. The importance of identifying a particular form of community-acquired pneumonia — severe community-acquired pneumonia is emphasized. Described drugs for the treatment of severe community-acquired pneumonia. The issues of prevention of pneumonia were discussed, its importance in the strategy of reducing mortality according to the World Health Organization was emphasized.

Key words. Community-acquired pneumonia, pneumococcus, multiresistant pathogens, risk factors for resistant pathogens, risk scale for the presence of resistant flora, scale for assessing the severity of pneumonia, treatment of outpatients, treatment of hospitalized patients, empirical antibacterial therapy, antibacterial drugs, criteria for the adequacy of antibacterial therapy

For citation: Anderzhanova A.A., Meleshkina Yu.A. Community-acquired pneumonia. Diagnosis, treatment approaches. *The Clinician* 2019;13(1–2):55–64.

Введение

В настоящее время пневмонии являются актуальной медицинской и социальной проблемой, особенно среди пожилых людей, поскольку занимают 3-е по частоте место по причинам смерти во всем мире, уступая только ишемической болезни сердца и cerebrovasкулярным заболеваниям [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015 г. 3,2 млн из 56,4 млн случаев смерти во всем мире были вызваны инфекциями нижних дыхательных путей. В последнее десятилетие заболеваемость и потребность в госпитализации по причине тяжелого течения пневмонии растет. Факторами, способствующими росту заболеваемости пневмониями, являются увеличение продолжительности жизни, наличие хронических заболеваний и иммуносупрессия [2, 3].

Определение

Пневмонии — это группа острых инфекционных, преимущественно бактериальных, заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации и имеющих различные этиологию, патогенез, морфологическую характеристику [2].

В клинической практике принято выделять внебольничные (ВП) и нозокомиальные пневмонии. ВП — это пневмония, развившаяся вне стационара или в первые 48 ч с момента госпитализации.

Особой формой пневмонии, требующей отдельного обсуждения, является тяжелая ВП, характеризующаяся выраженной дыхательной недостаточностью, как правило, в сочетании с признаками сепсиса и органной дисфункции. ВП считается тяжелой в случае высокого риска летального исхода, необходимости госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), декомпенсации (или ее высокой вероятности) сопутствующей патологии, а также неблагоприятного социального статуса больного [4].

Этиология

Среди этиологических факторов ВП преобладают бактерии, однако и другие возбудители — вирусы, грибы, простейшие — могут послужить причиной заболевания. Самым частым возбудителем во всем мире независимо от возраста и сопутствующей патологии является *S. pneumoniae* (пневмококк), на долю которого приходится от 30 до 50 % случаев ВП установленной этиологии. Внутриклеточные патогены (микоплазмы,

хламидии) и гемофильная палочка являются 2-й по частоте причиной пневмонии (20–30 % случаев верифицированной этиологии) [5], респираторные вирусы занимают 3-е место (2–15 % случаев) [2, 5, 6]. Примерно 6 % случаев ВП вызваны полирезистентными возбудителями (ПРВ), среди них часто выделяются *S. aureus* и *P. aeruginosa* [7].

Данные научно-методического центра Минздрава России по мониторингу антибиотикорезистентности и научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии (г. Смоленск) свидетельствуют о неуклонном росте штаммов пенициллинорезистентных, а также устойчивых к макролидным антибиотикам, хлорамфениколу, тетрациклинам и ко-тримоксазолу пневмококков. При этом в некоторых регионах резистентность к макролидам превалирует над устойчивостью к пенициллину.

В табл. 1 представлены основные предикторы резистентности пневмококка к различным классам антибиотиков (АБ) [3].

Эффективность эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) зависит от корректного выбора препарата с учетом риска наличия резистентных возбудителей.

В 2012 г. S. Aliberti и соавт. [8, 9] предложили шкалу, оценивающую риск наличия резистентных патогенов при ВП (табл. 2). Распространенность резистентных возбудителей составила 38 % у пациентов с оценкой ≥ 3 баллов по сравнению с 8 % у пациентов с оценкой $\geq 0,5$ (по шкале Aliberti).

В 2015 г. E. Prina и соавт. [10] предложили шкалу PES, оценивающую риск наличия наиболее частых ПРВ: *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* — продуцентов β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и метициллинрезистентных *S. aureus* (MRSA) (табл. 3). Пациенты с 5 баллами и выше по шкале PES считались подверженными повышенному риску наличия нечувствительных к АБ возбудителей.

Диагностика пневмонии

Задачами диагностики при ВП являются верификация диагноза, идентификация возбудителя, оценка тяжести течения и прогноза заболевания, а также выявление осложнений.

Критериями диагноза пневмонии являются остро возникшая в начале заболевания лихорадка (температура тела $>38^\circ\text{C}$), кашель с отделением мокроты, выявление крепитации или мелкопузырчатых хрипов, бронхиального дыхания, укорочения перкуторного

Таблица 1. Факторы риска резистентности *S. pneumoniae*

Table 1. Risk factors of *S. pneumoniae* resistance

Резистентность Resistance	Факторы риска Risk factors
К пенициллинам To penicillins	- Использование β-лактамов в предыдущие 3–6 мес Use of β-lactams in previous 3–6 months - Предшествующая госпитализация в течение 3 мес Prior hospitalization in the last 3 months - Аспирация Aspiration - Пневмония в анамнезе в течение последнего года History of pneumonia in the last year - Возраст <5 или >65 лет Age <5 or >65 years - Посещение дневного стационара Attendance in day care - ХОБЛ COPD
К макролидам To macrolides	- Недавнее лечение макролидами в предыдущие 1–3 мес Recent treatment with macrolides in the previous 1–3 months - Возраст <5 или >65 лет Age <5 or >65 years - Посещение дневного стационара Attendance in day care - Недавняя госпитализация Recent hospitalization
К фторхинолонам To fluoroquinolones	- Предшествующее лечение фторхинолонами Prior exposition to fluoroquinolones - Нахождение в домах престарелых Living in a nursing home - Нозокомиальная инфекция Nosocomial infection - Резистентность к пенициллинам Penicillin resistance - ХОБЛ COPD

Примечание. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Note. COPD — chronic obstructive pulmonary disease.

звука при физикальном обследовании. При проведении лабораторно-инструментальных исследований характерны такие явления, как лейкоцитоз $>10 \times 10^9/\text{л}$ и/или палочкоядерный сдвиг $>10\%$, выявление очаговой инфильтрации легочной ткани при рентгенологическом исследовании органов грудной полости.

При наличии рентгенологических изменений и любых двух других признаков диагноз пневмонии считается определенным, тогда как при отсутствии рентгенологических изменений или невозможности проведения исследования такой диагноз считается неточным (неопределенным).

Если у пациента не выявлено изменений при физикальном обследовании и нет рентгенологических признаков свежих очаговых и инфильтративных

Таблица 2. Шкала Aliberti

Table 2. Aliberti score

Показатели Characteristics	Баллы Points
Нет факторов риска наличия ПРВ (включая коморбидность) No risk factors for MDR (including comorbidity)	0
Наличие более 1 из следующих: ЦВБ, сахарный диабет, ХОБЛ, АБ в предшествовавшие 90 дней, иммуносупрессия, лечение ран в домашних условиях, инфузионная терапия в домашних условиях (включая введение АБ) Presence of one of the following: CVD, diabetes mellitus, COPD, AB in previous 90 days, immunosuppression, wound treatment at home, infusion therapy at home (including administration of AB)	0,5
Нахождение в «домах ухода», в том числе длительно Staying in nursing homes, including long-term	3
Госпитализация ≥ 2 дней в течение предшествовавших 90 дней Hospitalization ≥ 2 days in previous 90 days	4
ХБП CKD	5
Интерпретация: низкий риск наличия ПРВ: 0,5 балла; высокий риск наличия ПРВ: 3–12,5 балла Interpretation: low risk of MDR: 0.5 points; high risk of MDR: 3–12.5 points	

Примечание. ПРВ — полирезистентные возбудители; ЦВБ — цереброваскулярная болезнь; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; АБ — антибиотики; ХБП — хроническая болезнь почек.

Note. MDR — multi drug resistant pathogens; CVD — cerebrovascular disease; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; AB — antibacterials; CKD — chronic kidney disease.

изменений легочной ткани, то диагноз пневмонии маловероятен.

Оценка тяжести состояния пациента и прогноза заболевания

Важнейшим моментом ведения больных ВП является адекватная оценка тяжести состояния больного и прогноза заболевания, определяющих выбор места лечения (на дому, в отделении общего профиля, в ОРИТ) и тактику АБТ.

Для своевременной диагностики высокого риска осложнений и необходимости госпитализации в настоящее время используются различные шкалы прогноза ВП: CURB-65/CRB-65 [11, 12], PORT (PSI) [13] (табл. 4–7).

Цель применения шкал оценки тяжести пневмонии — выделить группу больных ВП с нетяжелым течением заболевания, имеющих низкий риск неблагоприятного прогноза и не нуждающихся в госпитализации.

Таблица 3. Шкала PES

Table 3. PES score

Показатели Characteristics	Баллы Points
Возраст <40 лет Age <40 years	0
40–65 лет 40–65 years	1
>65 лет >65 years	2
Мужской пол Male sex	1
Предшествовавшее использование АБ Previous use of antibiotics	2
Хронические заболевания легких Chronic lung disease	2
Хроническая болезнь почек Chronic kidney disease	3
В ОРИТ In ICU	
Нарушение сознания Impaired consciousness	2
Лихорадка Fever	–1
Интерпретация: низкий риск ПРВ: ≤1 балла; средний риск ПРВ: 2–4 балла; высокий риск ПРВ: ≥5 баллов Interpretation: low risk of MDR: ≤1 point; intermediate risk of MDR: 2–4 points; high risk of MDR: ≥5 points	

Примечание. АБ – антибиотики; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ПРВ – полирезистентные возбудители.

Note. AB – antibacterials; ICU – stands for intensive care unit; MDR – multi drug resistant pathogens.

К ним относятся пациенты 1-й группы по шкалам CURB-65/CRB-65 и I–II класса риска по шкале PORT (PSI) [13].

При наличии более 3 баллов по шкале CURB/CRB-65 или принадлежности больных к классу риска V по шкале PORT (PSI) прогноз является неблагоприятным. Такие пациенты требуют обязательной и неотложной госпитализации.

Указанные шкалы не являются идеальным оценочным инструментом, так как проведение большого количества лабораторных исследований трудно выполнимо в амбулаторных условиях. Например, в шкале PORT/PSI необходимо определять 20 клинических и лабораторных параметров, на основании которых устанавливается индекс тяжести пневмонии. Наряду с этим шкала CURB/CRB-65 может широко использоваться в амбулаторной практике.

Таким образом, наиболее практически ценными являются шкалы, требующие выполнения наимень-

Таблица 4. Шкала CURB-65

Table 4. CURB-65 score

Клинические признаки Clinical characteristics	Баллы Points
Нарушение сознания (C) Impaired consciousness (C)	1
Азот мочевины* >7 ммоль/л (U) Blood urea nitrogen* >7 mmol/l (U)	1
ЧДД ≥30 в минуту (R) RR ≥30 per minute (R)	1
АД <90/60 мм рт. ст. (B) BP <90/60 mmHg (B)	1
Возраст >65 лет (65) Age >65 years (65)	1
<i>*Не оценивается в шкале CRB-65</i> <i>*Not evaluated in the CRB-65 score</i>	

Примечание. ЧДД – частота дыхательных движений; АД – артериальное давление.

Note. RR stands for respiration rate; BP – blood pressure.

Таблица 5. Интерпретация шкал CURB-65/CRB-65

Table 5. Interpretation of the CURB-65/CRB-65 score

Группа Group	CURB-65	CRB-65
	Место лечения пациента с пневмонией Treatment location for patients with pneumonia	
I	0–1 балл – амбулаторное лечение 0–1 point – outpatient treatment	0 баллов – амбулаторное лечение 0 points – outpatient treatment
II	2 балла – госпитализация (кратковременно) или амбулаторное лечение под наблюдением 2 points – hospitalization (short-term) or outpatient treatment under observation	1–2 балла – госпитализация 1–2 points – hospitalization
III	≥3 баллов – неотложная госпитализация ≥3 points – emergency hospitalization	3–4 балла – неотложная госпитализация 3–4 points – emergency hospitalization

шего количества дополнительных лабораторных исследований.

Шкалы CURB/CRB-65 и PORT оценивают риск наличия у пациента тяжелого течения пневмонии и необходимость госпитализации в стационар в целом. Для оценки же необходимости нахождения в ОРИТ у госпитализированных пациентов используют критерии IDSA/ATS (Американского торакального общества/Американского общества инфекционных болезней) [14, 15], а также шкалы SMART-COP/SMR-CO [16], с помощью которых выявляют пациентов,

Таблица 6. Шкала PORT

Table 6. PORT score

Параметр Parameter	Оценка в баллах = Возраст, лет Score = Age, years
Демографические характеристики Demographic characteristics	
Мужчина Male	50
Женщина Female	–10
Пребывание в доме престарелых, учреждении длительного ухода Residence at a nursing home, assisted-living facility	+10
Сопутствующие заболевания Concomitant disorders	
Злокачественные новообразования Malignant neoplasms	+30
Серьезные хронические заболевания Severe chronic disorders	+20
Застойная сердечная недостаточность Congestive heart failure	+10
Цереброваскулярные заболевания Cerebrovascular disorders	+10
Серьезные заболевания почек Severe kidney disorders	+30
Физикальные признаки Physical signs	
Нарушение сознания Impaired consciousness	+20
ЧДД ≥30 в минуту RR ≥30 per minute	+20
Систолическое АД <90 мм рт. ст. Systolic BP <90 mmHg	+20
Температура <35 °C или ≥40 °C Temperature <35 °C or ≥ 40 °C	+15
ЧСС ≥125 уд./мин HR ≥125 bpm	+10
Лабораторные и рентгенологические данные Lab and X-ray data	
pH артериальной крови <7,35 Arterial blood pH <7.35	+30
Мочевина сыворотки крови >10,7 ммоль/л Serum urea >10.7 mmol/l	+20
Натрий сыворотки крови <130 ммоль/л Serum sodium <130 mmol/l	+20
Глюкоза сыворотки крови <14 ммоль/л Serum glucose <14 mmol/l	+10
Гематокрит <30 % Hematocrit <30 %	+10
PaO ₂ <60 мм рт. ст. или SaO ₂ <90 % PaO ₂ <60 mmHg or SaO ₂ <90 %	+10
Плевральный выпот Pleural effusion	+10

Примечание. ЧДД – частота дыхательных движений; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.
Note. RR – respiration rate; BP – blood pressure; HR – heart rate.

Таблица 7. Интерпретация шкалы PORT

Table 7. Interpretation of the PORT score

Класс риска Risk class	I	II	III	IV	V
Число баллов Points	<51	51–70	71–90	91–130	>130
Леталь- ность, % Mortality, %	0,1–0,4	0,6–0,7	0,9–2,8	8,5–9,3	27–31,1
Место лечения Treatment location	Амбу- латорно Outpa- tient	Амбула- торно Outpa- tient	Кратко- временная госпита- лизация Short- term hospita- lization	Стацио- нар Hospital	Стаци- онар (ОРИТ) Hos- pital (ICU)

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. ICU – intensive care unit.

нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров для поддержания адекватного уровня артериального давления (АД) (табл. 8–10).

Существуют и другие шкалы (например, SCAP, CORB, REA-ICU), которые, однако, менее изучены и требуют дополнительной валидации.

Принципы лечения пневмонии

Основой лечения пневмоний является назначение системной АБТ. Адекватный выбор препарата и своевременное его назначение улучшает прогноз заболевания [2].

В амбулаторных условиях целесообразно назначение пероральных лекарственных форм, так как преимущество парентерального введения препаратов не доказано, кроме того, создается угроза возникновения постинъекционных осложнений. В условиях стационара необходимо внутривенное введение препаратов, поскольку данный путь доставки обеспечивает наиболее высокую и предсказуемую биодоступность, не зависящую от полноты и скорости всасывания вещества в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). При стабилизации состояния пациента возможен переход на пероральный прием АБ – ступенчатая терапия. Цель ее заключается в уменьшении длительности парентеральной АБТ, что обеспечивает сокращение сроков пребывания пациента в стационаре, снижение риска осложнений, уменьшение стоимости лечения при сохранении высокой клинической эффективности [2, 4, 17]. Возможность перехода на пероральный способ введения АБ появляется в среднем через 2–4 дня с момента начала лечения. При принятии решения о возможности приема таблетированных форм АБ целесообразно использовать следующие критерии:

Таблица 8. IDSA/ATS критерии тяжелой ВП

Table 8. IDSA/ATS criteria of severe CAP

«Большие» критерии “Major” criteria	- Выраженная дыхательная недостаточность (потребность в ИВЛ) Respiratory failure (need for mechanical ventilation) - Септический шок (необходимость введения вазопрессоров) Septic shock (need for vasopressors)
«Малые» критерии “Minor” criteria	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ - Инфильтрация более чем в 1 доле Infiltrates more than in 1 lobe - Нарушение сознания Impaired consciousness - Уремия (азот мочевины ≥ 20 мг/дл) Uremia (blood urea nitrogen ≥ 20 mg/dl) - Лейкопения $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ Leukopenia $< 4.0 \times 10^9/\text{l}$ - Тромбоцитопения $< 100 \times 10^{12}/\text{л}$ Thrombocytopenia $< 100 \times 10^{12}/\text{l}$ - Гипотермия $< 36^\circ\text{C}$ Hypothermia $< 36^\circ\text{C}$ - Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation
Наличие 1 большого и 3 малых критериев является показанием для госпитализации в ОРИТ Presence of 1 major or 3 minor criteria is an indication for ICU hospitalization	

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Note. FiO_2 — fraction of inspired oxygen; ICU — intensive care unit.

снижение температуры тела до субфебрильных цифр, отсутствие тахипноэ, тахикардии (частота сердечных сокращений < 100 уд./мин), гипотензии (систолическое АД > 90 мм рт. ст.), сатурации кислорода (SpO_2) > 90 % или парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) > 60 мм рт. ст., отсутствие нарушений всасывания в ЖКТ.

При выборе препаратов для стартовой эмпирической АБТ необходимо учитывать локальные данные о резистентности потенциальных возбудителей заболевания, фармакокинетические и фармакодинамические свойства АБ.

С учетом факта предшествующего приема антибиотиков, наличия или отсутствия хронических заболеваний, анамнеза обращения за медицинской помощью, места оказания медицинской помощи пациентов разделяют на несколько групп:

- амбулаторные пациенты с ВП без факторов риска наличия резистентной флоры;
- амбулаторные пациенты с ВП с сопутствующими заболеваниями, имеющие факторы риска наличия резистентной флоры;
- госпитализированные в отделения общего профиля пациенты с ВП;

Таблица 9. Шкала SMART-COP/SMRT-CO

Table 9. SMART-COP/SMRT-CO score

	Значение показателя Characteristic value	Баллы Points
S	Систолическое АД < 90 мм рт. ст. Systolic AP < 90 mmHg	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной полости Multilobar infiltrates at chest X-ray	1
A	Содержание альбумина в плазме крови < 35 г/л* Plasma albumin < 35 g/l*	1
R	ЧДД > 25 в минуту в возрасте до 50 лет и > 30 в минуту в возрасте старше 50 лет RR > 25 per minute at age < 50 y.o. and > 30 per minute at age > 50 y.o.	1
T	ЧСС > 125 уд./мин HR > 125 bpm	1
C	Нарушение сознания Impaired consciousness	1
O	Оксигенация: $\text{PaO}_2^* < 70$ мм рт. ст. или $\text{SpO}_2 < 94$ %, или $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 333$ в возрасте < 50 лет; Oxygenation: $\text{PaO}_2^* < 70$ mmHg or $\text{SpO}_2 < 94$ %, or $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 333$ at age < 50 years; $\text{PaO}_2^* < 60$ мм рт. ст. или $\text{SpO}_2 < 90$ %, или $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ в возрасте > 50 лет $\text{PaO}_2^* < 60$ mmHg or $\text{SpO}_2 < 90$ %, or $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ at age > 50 years	2
P	pH* артериальной крови $< 7,35$ Arterial blood pH < 7.35	2

*Не оценивается в SMRT-CO.

*Not evaluated in SMRT-CO.

Примечание. АД — артериальное давление; ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. BP — blood pressure; RR — respiration rate; HR — heart rate.

- пациенты с ВП, госпитализированные в ОРИТ.

В табл. 11 представлены принципы выбора препарата для эмпирической АБТ на основе современных российских рекомендаций [2, 17], дополненные актуальными данными иностранной литературы по тактике ведения пациентов, госпитализированных с тяжелой пневмонией [18].

У госпитализированных пациентов, особенно при тяжелом течении пневмонии, необходимо максимально рано провести микробиологическое исследование крови и мокроты для установления этиологии ВП и назначения наиболее активных в отношении выявленного возбудителя препаратов [2]. Антимикробную терапию у таких больных целесообразно начинать с парентеральных форм препаратами широкого спектра

Таблица 10. Интерпретация шкал SMART-COP/SMRT-CO

Table 10. Interpretation of the SMART-COP/SMRT-CO scores

Риск возникновения потребности в ИВЛ, введении вазопрессоров Risk of requirement for mechanical ventilation, vasopressor administration	
0–2 балла — низкий риск 0–2 points — low risk	0 баллов — очень низкий риск; 1 балл — низкий риск 0 points — very low risk; 1 point — low risk
3–4 балла — средний риск 3–4 points — moderate risk	2 балла — средний риск 2 points — moderate risk
5–6 баллов — высокий риск 5–6 points — high risk	3 балла — высокий риск 3 points — high risk
>7 баллов — очень высокий риск >7 points — very high risk	>4 баллов — очень высокий риск >4 points — very high risk
Место лечения пациентов Treatment location	
<5 баллов — отделение общего профиля <5 points — general care facility	<3 баллов — отделение общего профиля <3 points — general care facility
≥5 баллов — тяжелая ВП, госпитализация в ОРИТ ≥5 — severe CAP, ICU hospitalization	≥3 баллов — тяжелая ВП, госпитализация в ОРИТ ≥3 — severe CAP, ICU hospitalization

Примечание. ВП — внебольничная пневмония.

Note. CAP — community-acquired pneumonia.

действия с последующей деэскалацией по мере стабилизации состояния (ступенчатая терапия).

Выбор АБ в случае выявления конкретного возбудителя ВП осуществляется с учетом данных антибиотикограммы, фармакокинетических и фармакодинамических свойств препарата, тяжести состояния пациента и наличия сопутствующих заболеваний. При лечении тяжелой ВП в настоящее время препаратами

выбора могут являться цефтаролина фосамил или эртапенем.

Наиболее существенным преимуществом цефтаролина (цефалоспориин из группы анти-MRSA-цефемов) является высокая активность в отношении *S. pneumoniae*, в том числе штаммов, резистентных к аминопеницилинам, цефтриаксону, макролидам и фторхинолонам, а также действие на MRSA, этиологическая роль которого возрастает при развитии ВП у пациентов с гриппом.

У пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза, наличием аспирации, у резидентов домов престарелых предпочтительно назначение эртапенема как препарата, обладающего высокой активностью в отношении большинства «типичных» бактериальных возбудителей (за исключением MRSA и *P. aeruginosa*) и БЛРС-продуцирующих энтеробактерий.

Через 48–72 ч после начала лечения необходимо оценить эффективность и безопасность стартового режима АБТ: снижение температуры, уменьшение выраженности интоксикационного синдрома и клинических признаков пневмонии.

Если интоксикация и лихорадка сохраняются, симптомы пневмонии прогрессируют или развиваются осложнения, АБТ расценивается как неэффективная, и в таком случае требуется ее коррекция.

Причинами неэффективности лечения пациентов с ВП при прогрессировании заболевания в первые 72 ч от начала лечения являются исходно тяжелое течение пневмонии с развитием осложнений (парапневмонический выпот, эмпиема плевры) и генерализацией инфекции (эндокардит, менингит), антибиотикорезистентность возбудителей ВП либо ошибочный диагноз (тромбоэмболия легочной артерии, эндокардит трикуспидального клапана, аспирация, острый респираторный дистресс-синдром, васкулит).

В случае отсутствия улучшения спустя 72 ч от начала лечения причинами неэффективности терапии наряду с антибиотикорезистентностью возбудителей и развитием осложнений пневмонии могут быть

Таблица 11. Выбор препарата для эмпирической антибактериальной терапии

Table 11. Selection of a drug for empirical antibacterial therapy

Диагноз Diagnosis	Этиология Etiology	АБ выбора, режим введения* AB of choice, administration regimen*	Альтернатива Alternative	Комментарий Comments
ВП у амбулаторных пациентов без факторов риска резистентной флоры CAP in outpatient patients without resistant flora risk factors	<i>S. pneumoniae</i> ; до 30 % <i>Mycoplasma</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella</i> Респираторные вирусы <i>S. pneumoniae</i> ; up to 30 % <i>Mycoplasma</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella</i> Respiratory viruses	Амоксициллин 500 мг 3 раза в сутки внутрь Amoxicillin 500 mg 3 times a day per os	Азитромицин 500 мг 1 раз в сутки внутрь или кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки внутрь Azithromycin 500 mg once a day or clarithromycin 500 mg 2 times a day per os	Макролиды активны против атипичных патогенов Резистентность пневмококков к макролидам составляет 20–30 % Macrolides are active against atypical pathogens Pneumococcal resistance to macrolides is 20–30 %

Окончание табл. 11

The end of table 11

Диагноз Diagnosis	Этиология Etiology	АБ выбора, режим введения* AB of choice, administration regimen*	Альтернатива Alternative	Комментарий Comments
ВП у амбулаторных пациентов с факторами риска резистентной флоры CAP in outpatient patients with resistant flora risk factors	<i>S. pneumoniae</i> ; до 30 % <i>Mycoplasma</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Респираторные вирусы <i>S. pneumoniae</i> ; up to 30 % <i>Mycoplasma</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i> Respiratory viruses	Амоксициллин + клавулановая кислота (875 + 125) мг 2 раза в сутки внутрь Амоксициллин + сульбактам (500 + 500) мг 2 раза в сутки внутрь ± Азитромицин 500 мг 1 раз в сутки внутрь или кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки внутрь Amoxicillin + clavulanic acid (875 + 125) mg 2 times a day per os Amoxicillin + sulbactam (500 + 500) mg 2 times a day per os ± Azithromycin 500 mg 1 time a day per os or clarithromycin 500 mg 2 times a day per os	Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки внутрь, или левофлоксацин 750–1000 мг 1 раз в сутки внутрь, или цефдиторен 200–400 мг 2 раза в сутки внутрь, или цефиксим 400 мг 2 раза в сутки внутрь Moxifloxacin 400 mg once a day per os, or levofloxacin 750–1000 mg once a day per os, or cefditoren 200–400 mg 2 times a day per os, or cefixime 400 mg 2 times a day per os	Моксифлоксацин имеет антианаэробную активность; при аспирации или постобструктивной пневмонии (частота выделения до 20 % как в монокультурах, так и в ассоциациях) следует предпочесть его левофлоксацину** Moxifloxacin has anti-anaerobic activity; in aspiration or postobstructive pneumonia (recovery rate 20 % both in monocultures and associations) it is preferable to levofloxacin**
ВП у госпитализированных пациентов (не ОРИТ)** AP in hospitalized patients (not in ICU)**	Те же + <i>Legionella</i> , Грамотрицательные патогены, <i>S. Aureus</i> Same + <i>Legionella</i> , Gram-negative pathogens, <i>S. aureus</i>	Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки внутривенно Левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутривенно Цефтаролин 600 мг 2 раза в сутки внутривенно + Азитромицин 500 мг внутривенно Moxifloxacin 400 mg once a day IV Levofloxacin 500 mg 2 times a day IV Ceftaroline 600 mg 2 times a day IV + Azithromycin 500 mg IV	Цефепим 2000 мг × 2 раза в сутки внутривенно Эртапенем 1000 мг × 1 раз в сутки внутривенно Cefepime 2000 mg × 2 times a day IV Ertapenem 1000 mg once a day IV	Рекомендуется микробиологическое исследование мокроты и крови. В период сезонного подъема заболеваемости гриппом — антигенный тест на вирусы гриппа. Анализ мочи на антигены пневмококка, легионеллы Microbiological examination of the sputum and blood are recommended. During flu season: antigen test for flu viruses. Urine test for pneumococcus, legionella antigens
ВП у пациентов, госпитализированных в ОРИТ** CAP in ICU patients**	Те же Same	Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки внутривенно Левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки внутривенно Цефалоспорины III поколения*** + Ванкомицин 1000 мг 2 раза в сутки внутривенно или Линезолид 600 мг 2 раза в сутки внутривенно Moxifloxacin 400 mg once a day IV Levofloxacin 500 mg 2 times a day IV 3rd generation cephalosporins*** + vancomycin 1000 mg 2 times a day IV or Linezolid 600 mg 2 times a day IV	Цефепим 2000 мг 2 раза в сутки внутривенно или Эртапенем 1000 мг 1 раз в сутки внутривенно + Ванкомицин 1000 мг 2 раза в сутки внутривенно или Линезолид 600 мг 2 раза в сутки Cefepime 2000 mg × 2 times a day IV Ertapenem 1000 mg once a day IV + vancomycin 1000 mg 2 times a day IV or Linezolid 600 mg 2 times a day IV	Добавить ванкомицин или линезолид для воздействия на MRSA при ВП после гриппа и у пациентов — внутривенных наркоманов Add vancomycin or linezolid for affecting MRSA in CAP after flu and in patients taking intravenous drugs

*Указаны среднетерапевтические дозы у пациентов с нормальной функцией почек. **По данным The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2018, 48th Edition. ***Цефтриаксон 1000–2000 мг 1 раз в сутки внутривенно, или цефотаксим 1000 мг 3 раза в сутки внутривенно, или цефоперазон/сульбактам (1000 + 1000) мг 2 раза в сутки внутривенно.

*Mean therapeutic doses for patients with normal renal function are indicated. **Per the Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2018, 48th Edition data. ***Ceftriaxone 1000–2000 mg once a day IV or cefotaxime 1000 mg 3 times a day IV, or cefoperazone/sulbactam (1000+1000) mg 2 times a day IV.

Примечание. ВП — внебольничная пневмония; MRSA — метициллинрезистентный *S. aureus*.

Note. CAP — community-acquired pneumonia; MRSA — methicillin-resistant *S. aureus*.

Таблица 12. Продолжительность антибактериальной терапии

Table 12. Duration of antibacterial therapy

Возбудитель Causative agent	Длительность лечения Treatment duration
<i>S. pneumoniae</i>	2–3 сут после нормализации температуры 2–3 days after temperature normalization
<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>	21–42 сут 21–42 days
<i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i>	Не менее 14 сут 14 days or more
<i>S. aureus</i>	21–28 сут 21–28 days
<i>P. jirovecii (carinii)</i>	21 сут 21 days

присоединение нозокомиальной суперинфекции или обострение сопутствующих заболеваний, а также наличие синдромосходных неинфекционных заболеваний.

К факторам риска неэффективности эмпирической АБТ относят: пневмонию, вызываемую *Legionella spp.* и грамотрицательными микроорганизмами, проживание в домах престарелых, сопутствующие заболевания печени и ЖКТ, лейкопению, мультилобарное поражение легочной ткани, осложнения пневмонии (абсцедирование, плевральный выпот), тяжелое течение или недооценку тяжести пневмонии, задержку с началом АБТ более 4 ч, неадекватную АБТ (без учета локальных данных по резистентности), некомплаентность пациентов [19, 20].

Длительность АБТ определяется индивидуально; при решении вопроса об отмене АБ-препарата руководствуются критериями достаточности АБТ: стойким снижением температуры тела $<37,2^{\circ}\text{C}$ в течение не менее 48 ч, отсутствием интоксикации, тахипноэ, гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией), отсутствием лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы до юных форм.

Обычно длительность АБТ не превышает 7 дней. Однако короткие курсы АБТ могут быть недостаточно эффективными у пациентов пожилого и старческого возраста, с хроническими сопутствующими заболеваниями, при медленном клиническом «ответе» на терапию, а также в случаях ВП, вызванной *S. aureus* или *P. aeruginosa*. Сохранение отдельных клинических, лабораторных симптомов и признаков пневмонии (стойкий субфебрилитет, кашель, астенический синдром, остаточные рентгенологические изменения) не является абсолютным показанием к продолжению АБТ или ее коррекции.

Длительность лечения ВП составляет не менее 5 дней и может увеличиваться в зависимости от этиологического фактора (табл. 12) [2, 18].

Профилактика

По данным Всемирной организации здравоохранения, предупреждение пневмонии является одним из основных компонентов стратегии сокращения смертности. Иммунизация против пневмококковой инфекции и гриппа является наиболее эффективным способом профилактики пневмонии [21]. Вакцинация пневмококковой вакциной особенно показана лицам старше 65 лет, пациентам старше 2 лет с заболеваниями внутренних органов (хроническая обструктивная болезнь легких, алкоголизм, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, печени), иммунодефицитными состояниями, с функциональной или органической аспенией. Вакцинация проводится 1 раз в 5 лет.

Показаниями к вакцинации гриппозной вакциной являются: проживание в домах длительного ухода за престарелыми, возраст старше 50 лет, наличие хронических бронхо-легочных и сердечно-сосудистых заболеваний, иммуносупрессия, беременность во II–III триместре (в период сезонного подъема заболеваемости), работа в лечебно-профилактических учреждениях. Вакцинация проводится ежегодно, оптимальное время для проведения вакцинации – сентябрь–октябрь.

По данным исследований, обе вакцины (пневмококковая и гриппозная) могут вводиться в один день без увеличения риска развития нежелательных побочных реакций и снижения иммунного ответа [2, 18, 22, 23].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388(10053):1459–544. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
- Проект Федеральных клинических рекомендаций «Внебольничная пневмония», 2018. [Project of Federal guidelines. Vnebolnichnaya pnevmoniya = Community-acquired pneumonia. 2018. (In Russ.)].
- Cillóniz C., Cardozo C., García-Vidal C. Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of community-acquired pneumonia. *Ann Res Hosp* 2018;2:1. DOI: 10.21037/arh. 2017.12.03.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М.: М-Вести. 2014. [Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S. et al. Clinical recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. Moscow: M-Vesti, 2014. (In Russ.)].
- Cillóniz C., Ewig S., Polverino E. et al. Microbial aetiology of community-

- acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011;66(4):340–6. DOI: 10.1136/thx.2010.143982.
6. Cillóniz C., Polverino E., Ewig S. et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest* 2013;144(3):999–1007. DOI: 10.1378/chest.13–0062.
 7. Рачина С.А., Козлов Р.С., Дехнич Н.Н. и др. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры. Архив внутренней медицины 2015;(3):63–74. [Rachina S.A., Kozlov R.S., Dekhnich N.N. et al. Antibacterial therapy of severe community-acquired pneumonia in adults: a review of recommendations and clinical examples. *Arkhiv vnutrennej meditsiny* = *Archive of internal medicine* 2015;(3):63–74. (In Russ.)].
 8. Aliberti S., Cilloniz C., Chalmers J.D., Zanaboni A.M. Multidrug-resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: a European perspective. *Thorax* 2013;68(11):997–9. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203384.
 9. Aliberti S., Di Pasquale M., Zanaboni A.M. et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012;54(4):470–8.
 10. Prina E., Ranzani O.T., Polverino E. Risk factors associated with potentially antibiotic resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(2):153–60.
 11. McNally M., Curtain J., O'Brien K.K. Validity of British Thoracic Society guidance (the CRB-65 rule) for predicting the severity of pneumonia in general practice: systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2010;60(579): e423–33. DOI: 10.3399/bjgp10X532422.
 12. Barlow G., Nathwani D., Davey P. The CURB65 pneumonia severity score outperforms generic sepsis and early warning scores in predicting mortality in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2007;62(3):253–9. DOI: 10.1136/thx.2006.067371.
 13. Aujesky D., Fine M.J. The pneumonia severity index: a decade after the initial derivation and validation. *Clin Infect Dis* 2008;47(Suppl 3):133–9. DOI: 10.1086/591394.
 14. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):27–72. DOI: 10.1086/511159.
 15. Salih W., Schembri S., Chalmers J.D. Simplification of the IDSA/ATS criteria for severe CAP using meta-analysis and observational data. *Eur Respir J* 2014;43(3):842–51. DOI: 10.1183/09031936.00089513.
 16. Patrick G.P. Charles, Rory Wolfe, Michael Whitby et al. SMART-COP: A Tool for Predicting the Need for Intensive Respiratory or Vasopressor Support in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 47(3):375–84. DOI: 10.1086/589754.
 17. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: методические рекомендации. М., 2016. [The SCAT program (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) in the provision of inpatient medical care: guidelines. Moscow, 2016. (In Russ.)].
 18. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2018.
 19. Menendez R., Torres A., Zalacain R. et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004;59:960–5.
 20. Roson B., Carratala J., Fernandez-Sabe N. et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164(5):502–8. DOI: 10.1001/archinte.164.5.502.
 21. World Health Organization(WHO). 10 Facts On Immunization. Available at URL: <http://www.who.int/features/factfiles/immunization/facts/en/>
 22. Streptococcus Pneumoniae. In.: Mandell G., Bennett J., Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data; p. 2623–42.
 23. Ewig S., Birkner N., Strauss R. et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388,406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009;64(12):1062–9. DOI: 10.1136/thx.2008.109785.

ORCID авторов/ORCID of authors:

А.А. Андержанова/D.A. Anderzhanova: <https://orcid.org/0000-0001-7463-8603>

Ю.А. Мелешкина/Yu.A. Meleshkina: <https://orcid.org/0000-0003-3768-6731>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ПЕРВИЧНЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ С ИЗОЛИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КЛАПАНА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ, НЕ СВЯЗАННЫЙ С НАРКОМАНИЕЙ

Н.С. Чипигина¹, Н.Ю. Карпова¹, М.М. Тулинов², Е.В. Головко²,
Л.М. Голоухова², В.С. Корниенко², А.Ю. Костин², В.А. Барсегян¹

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

²ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы», филиал №1; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А

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

Цель исследования — описать редкий случай инфекционного эндокардита (ИЭ) с изолированной локализацией на клапане легочной артерии (ЛА).

Материалы и методы. Мы наблюдали первичный ИЭ с изолированной локализацией на клапане ЛА у 27-летней больной без факторов риска ИЭ правых отделов сердца.

Результаты. Заболевание было вызвано *Streptococcus gordonii* и протекало остро с типичными проявлениями ИЭ правых отделов сердца: лихорадкой выше 38 °С, ознобами, клинической картины двусторонней септической эмболической абсцедирующей пневмонии, а также вторичной анемией, вторичной тромбоцитопенией и гломерулонефритом. При эхокардиографическом исследовании были выявлены крупные вегетации на клапане ЛА, пролабирующие в правый желудочек и ЛА.

Заключение. ИЭ с локализацией на клапане ЛА следует предполагать у лихорадящих пациентов с клинической картиной септической эмболической пневмонии при отсутствии других эмболических ситуаций.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит клапана легочной артерии, инфекционный эндокардит правых отделов сердца, факторы риска инфекционного эндокардита, первичный инфекционный эндокардит, вторичный септический инфекционный эндокардит, эмболическая пневмония, *Streptococcus gordonii*, зеленящий стрептококк, врожденный порок сердца, гломерулонефрит

Для цитирования: Чипигина Н.С., Карпова Н.Ю., Тулинов М.М. и др., Первичный инфекционный эндокардит с изолированным поражением клапана легочной артерии, не связанный с наркоманией. Клиницист 2019;13(1–2):65–71.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-65-71

PRIMARY INFECTIVE ENDOCARDITIS WITH ISOLATED INVOLVEMENT OF THE PULMONARY VALVE NOT ASSOCIATED WITH DRUG ADDICTION

N.S. Chipigina¹, N. Yu. Karpova¹, M. M. Tulinov², E. V. Golovko², L. M. Goloukhova², V. S. Kornienko², A. Yu. Kostin², V. A. Barsegyan¹

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

²City Clinical Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Healthcare Department, branch No. 1; 18 A Zagorodnoe Highway, Moscow 117152, Russia

Objective: to describe a rare case of infective endocarditis (IE) with isolated localization in the pulmonary valve (PV).

Materials and methods. We observed primary IE with isolated localization in the PV in a 27-year-old female patient without risk factors of right-side IE.

Results. The disease was caused by *Streptococcus gordonii* and proceeded acutely with typical signs of right-side IE: fever above 38 °C, chills, clinical picture of bilateral septic embolic abscess pneumonia, as well as secondary anemia, secondary thrombocytopenia, and glomerulonephritis. Echocardiography showed large vegetations in the PV prolapsing in the right ventricle and pulmonary artery.

Conclusion. IE with localization in the PV should be suspected in patients with fever and clinical picture of septic embolic pneumonia in absence of other embolic situations.

Key words: infective endocarditis of the pulmonary valve, right-side infective endocarditis, infective endocarditis risk factors, primary infective endocarditis, secondary septic infective endocarditis, embolic pneumonia, *Streptococcus gordonii*, alpha-hemolytic streptococcus, congenital heart disease, glomerulonephritis

For citation: Chipigina N.S., Karpova N. Yu., Tulinov M. M. et al. Primary infective endocarditis with isolated involvement of the pulmonary valve not associated with drug addiction. The Clinician 2019;13(1–2):65–71.

Введение

При инфекционном эндокардите (ИЭ) наиболее часто поражаются левые отделы сердца — митральный клапан у 22,7–44,2 % и аортальный клапан у 41,1–48,7 % больных [1, 2, 3]. Поражение правых отделов сердца встречается значительно реже (у 10–16 % больных) и преобладает только у инъекционных наркоманов (до 92,3 %) или при ИЭ электрокардиостимулятора (ЭКС) [4, 5]. Доля наркоманов среди больных ИЭ правых отделов сердца варьирует от 46 до 86 % и отражает локальные различия в распространенности наркомании [4, 6, 7]. Кроме того, вовлечение правых отделов сердца изредка наблюдается в рамках многоклапанного ИЭ в сочетании с поражением митрального или аортального клапанов у пациентов, не злоупотребляющих наркотиками, либо развивается вторично у больных с врожденными пороками сердца, в том числе после хирургической коррекции [8]. По данным M.R. Lee и соавт. (2014), у взрослых больных, не употреблявших наркотики, более чем в 1/3 случаев ИЭ правых отделов сердца были предрасполагающие врожденные пороки сердца: дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, тетрада Фалло, открытый артериальный проток, — и у 21 % заболевших имелись центральные венозные катетеры [5].

Чаще всего при ИЭ правых отделов сердца поражается трикуспидальный клапан — до 100 % при ИЭ наркоманов [4, 9, 10] и у 56,4–82 % больных, не применявших наркотики [5, 11]. Другие возможные локализации ИЭ в правых отделах: электроды ЭКС, клапан легочной артерии (ЛА), Евстахиев клапан, Тебезиев клапан, другие малые врожденные аномалии правого предсердия и пристеночное расположение [3, 12]. Вовлечение клапана ЛА наблюдается в 0,5–2,9 % всех случаев ИЭ у взрослых [2, 3, 9] и в 3–20,5 % случаев ИЭ правых отделов сердца, обычно в комбинации с поражением трикуспидального клапана [3, 5, 9, 13].

Изолированный ИЭ нативного клапана ЛА у взрослых ненаркоманов наблюдается очень редко, в литературе описываются отдельные случаи и представлены лишь единичные малые серии наблюдений. При поиске в англоязычной литературе с 1979 по 2013 г. M.A. Chowdhury и G.V. Moukarbel (2016) выявили всего 70 описаний случаев изолированного поражения клапана ЛА при ИЭ [14]. K. Nakamura и соавт. (1983) описали 8 случаев ИЭ клапана ЛА, не связанного с наркоманией, в двух из которых наблюдалось изолированное поражение клапана ЛА, у 7 (88 %) больных ИЭ возник на фоне врожденных пороков сердца и только в 1 (12 %) случае был первичным [15]. M.R. Lee и соавт. (2014) при ретроспективном анализе 8 случаев ИЭ клапана ЛА у ненаркоманов выявили изолированное поражение клапана у 6 (75 %) пациентов; только у 2 (25 %) больных ИЭ был первичным, а у остальных больных имелись врожденные пороки сердца [5]. Аналогичные результаты получены

P. Vaideeswar и соавт. (2009) при анализе секционных данных у 9 умерших с изолированным ИЭ клапана ЛА: у 7 (77,8 %) больных были предшествующие врожденные пороки сердца, и у 2 (22,2 %) ранее заболеваний сердца не было; при этом у 1/3 пациентов были также выявлены врожденные аномалии клапана ЛА — двустворчатое или одностворчатое строение [16]. В клинике Мэйо за 14 лет наблюдалось 9 случаев ИЭ клапана ЛА, изолированное поражение ЛА было у 7 (78 %) из них; предрасполагающими состояниями были врожденные пороки у 1/3 больных, катетеризация центральной вены, имплантированные внутрисердечные электронные устройства, длительная иммуносупрессивная терапия [17]. Другие описанные в литературе предрасполагающие к изолированному ИЭ клапана ЛА у ненаркоманов состояния включают хронический алкоголизм, сахарный диабет, внесердечные инфекции с бактериемией, хронический гемодиализ, инфицированный катетер в периферической вене, стоматологические процедуры [18–21]. В 28 % случаев изолированного ИЭ клапана ЛА выявить предрасполагающие факторы не удается [22]. Редкость развития изолированного ИЭ нативных клапанов ЛА предположительно может быть связана с более низкими градиентами давления, воздействующими на клапаны правых отделов сердца, и малой частотой врожденных пороков правых отделов сердца у взрослых.

Нами наблюдался случай первичного ИЭ с изолированным поражением клапана ЛА у больной без явных предрасполагающих факторов риска.

Клинический случай

Пациентка К., 27 лет, поступила в стационар с жалобами на инспираторную одышку до степени удушья при малейшей нагрузке, повышение температуры тела до 38 °C с ознобом, кашель с гнойной мокротой, появление отеков на ногах. За 2 нед до поступления отметила указанные симптомы, слабость, потливость. Самостоятельно принимала отхаркивающие средства. За несколько дней до госпитализации одышка резко усилилась и присоединились отеки на ногах. Госпитализирована экстренно с подозрением на внебольничную пневмонию.

С детства у пациентки умственная отсталость легкой степени, кроме того, она сообщила, что у нее предполагался врожденный порок сердца, но в последние годы у кардиолога не наблюдалась, хорошо переносила физические нагрузки.

При поступлении общее состояние тяжелое. Температура тела 37,4 °C. Положение ортопноэ. Пониженно-го питания. Кожные покровы и видимые слизистые бледные. Выраженные отеки голеней и стоп. Суставы внешне не изменены. Сознание ясное, интеллект снижен. В легких дыхание жесткое, справа в заднеподмышечной области — ослабленное, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 24 в минуту. SpO₂ — 93 %. Тоны сердца удовлетворительной громкости, расщепление 2-го тона

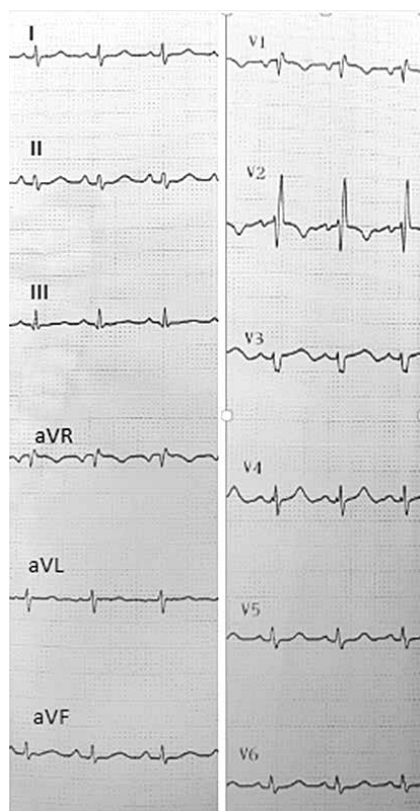


Рис. 1. Электрокардиография больной К. Ритм синусовый, частота сердечных сокращений 140 уд/мин, признаки перегрузки правого предсердия, неполная блокада правой ножки предсердно-желудочкового пучка

Fig. 1. Electrocardiography of female patient K. Sinus rhythm, heart rate of 140 bpm, signs of the right atrium overload, partial blockage of the right bundle branch block

во всех точках, систолический шум на 1/2 систолы во всех точках с максимумом над ЛА. Ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений — 124 уд/мин. Артериальное давление 120/90 мм рт. ст. Печень на 2 см выступает из-под реберной дуги. Пальпируется нижний полюс селезенки.

При рентгенографии грудной клетки в день поступления: легочный рисунок усилен, деформирован; слева за 2-м ребром — группа мелких очаговых теней, справа — множественные мелкие воздушные полости во всех отделах, в нижней доле — более крупные кистовидные полости; корни расширены; синусы свободны; поперечник сердца расширен влево. В анализе крови при поступлении лейкоцитоз $14,8 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 9 %, сегментоядерные нейтрофилы 70 %, токсогенная зернистость нейтрофилов, гемоглобин 75,0 г/л, гипохромия, анизоцитоз с преобладанием микроцитов, тромбоциты $151,0 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 54 мм/ч; креатинин 150,11 ммоль/л (скорость клубочковой фильтрации 46 мл/мин по формуле СКД-ЕРІ), альбумин 21,6 г/л, железо 3,7 мкмоль/л, С-реактивный белок 169,87 мг/л. В анализе мочи относительная плотность 1,018, белок 2,560 г/л, эритроциты 30–40 в п/зр, лейкоциты до 100 в п/зр, цилиндры

гиалиновые — 1–2 в п/зр; нитриты — реакция отрицательная, бактериурии нет. При ультразвуковом исследовании брюшной полости и забрюшинного пространства подтверждена спленомегалия, патологии почек не отмечено. На электрокардиограмме ритм синусовый, частота сердечных сокращений 140 уд/мин, признаки перегрузки правого предсердия, неполная блокада правой ножки предсердно-желудочкового пучка (рис. 1). С учетом рентгенологических изменений в легких была заподозрена двусторонняя эмбологенная пневмония, обусловленная ИЭ правых отделов сердца, назначены эхокардиография (ЭхоКГ) и посев крови. Дифференциальный диагноз проводился с неспецифической пневмонией на фоне врожденных бронхогенных кист, а также метастатическим поражением легких. При консультации с фтизиатром были исключены туберкулез и саркоидоз органов дыхания.

При ЭхоКГ в 1-е сутки госпитализации митральный и аортальный клапаны без патологии; размеры левого предсердия и левого желудочка сердца не изменены; правые отделы сердца расширены, диаметр ствола ЛА 2,6 см, R_{max} (сист.) ЛА 87 мм рт. ст.; клапан ЛА утолщен, рыхлый, регургитация на клапане ЛА I степени, увеличение V_{max} до 2,35 м/с (что послужило основанием для подозрения на стеноз ЛА), на створках клапана ЛА — вегетации $1,2 \times 1,4$ см; трикуспидальная регургитация II степени; следы жидкости в полости перикарда (рис. 2).

Диагностирован «вторичный острый ИЭ на клапане ЛА, врожденный порок сердца, стеноз ЛА; двусторонняя септическая эмбологенная пневмония с дыхательной недостаточностью II степени, легочная гипертензия, вторичный острый гломерулонефрит с нефротическим синдромом и острым повреждением почек I степени, вторичная железодефицитная анемия средней тяжести, вторичная тромбоцитопения».

Больной была начата эмпирическая антибактериальная терапия ванкомицином по 1 г 2 раза в сутки



Рис. 2. Эхокардиография больной К. Вегетации на клапане легочной артерии (указаны стрелкой); парастеральный доступ по короткой оси на уровне клапана легочной артерии

Fig. 2. Echocardiography of female patient K. Vegetations of the pulmonary valve (arrow); parasternal short axis access at the level of the pulmonary valve

внутривенно капельно и рифампицином 0,9 г/сут внутрь. После получения результата бактериологического исследования крови (рост *Streptococcus gordonii*, чувствительного к амоксициллину/клавуланату, линкомицину, левофлоксацину, эритромицину, пенициллину G, цефтриаксону) лечение проводилось амоксиклавом 3,6 г и цефтриаксоном 2 г/сут внутривенно капельно. Больная была проконсультирована кардиохирургом, из-за высокого риска оперативного лечения было рекомендовано продолжить антибактериальную терапию.

Несмотря на проводимую терапию, состояние больной прогрессивно ухудшалось, усилились явления дыхательной недостаточности, периодически отмечалось повышение температуры. В анализе крови нарастал лейкоцитоз $17,8 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин снизился до 71 г/л, тромбоциты — до $72 \times 10^9/\text{л}$. В формуле крови появились миелоциты 3 %, СОЭ увеличилась до 90 мм/ч. В анализе мочи нарастала протеинурия до 4,210 г/л, сохранялась азотемия. При повторной ЭхоКГ через 1 нед антибиотикотерапии на створках клапанов ЛА определялись крупные подвижные изоэхогенные рыхлые образования, пролабирующие в выносящий тракт правого желудочка и ствол ЛА. Рентгенологически в легких наблюдалась отрицательная динамика — новые очаговые тени слева в проекции верхней доли (рис. 3). На 7-е сутки лечения больная была переведена в отделение реанимации, где через 6 дней наступил летальный исход при явлениях нарастающей дыхательной и сердечной недостаточности.

При вскрытии у больной — ИЭ (полипозно-язвенный с микробными колониями в тромботических наложениях) на клапане ЛА; множественные тромбоэмболы с наличием колоний микроорганизмов в просвете субсегментарных ветвей ЛА обоих легких, множественные геморрагические субсегментарные инфаркты различной степени давности во всех долях обоих легких, двусторонняя субтотальная периинфарктная, абсцедирующая пневмония

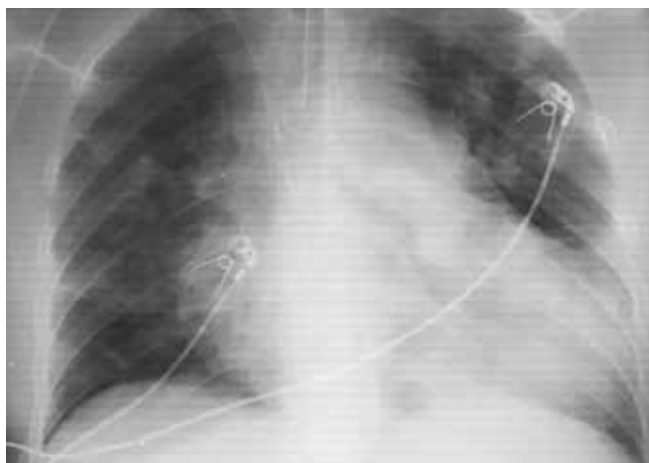


Рис. 3. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции (лежа) больной К. Двусторонняя септическая эмболическая пневмония

Fig. 3. Chest X-ray in the frontal projection (lying down) of female patient K. Bilateral septic embolic pneumonia

всех долей двух легких с фибринозным плевритом, отек легких; спленомегалия, очаговый гломерулонефрит, застойное полнокрое и дистрофия внутренних органов, отек вещества головного мозга. Диагноз врожденного порока сердца на секции был исключен, поэтому ИЭ на клапане ЛА расценен как первичный.

Обсуждение

Изолированное поражение клапана ЛА — исключительно редкая локализация ИЭ, наблюдающаяся менее чем в 2 % случаев ИЭ у взрослых, очевидно, разделяет многие демографические, клинические и микробиологические характеристики с более частым ИЭ трикуспидального клапана. В обоих случаях заболевание чаще встречается у мужчин, обычно ассоциировано с инъекционной наркоманией, ЭКС или врожденными пороками сердца [2, 5, 14, 20]. У нашей пациентки, которая не была наркоманкой, при ЭхоКГ-исследовании в стационаре предполагался стеноз ЛА, который, хотя и не относится к типичным факторам риска развития ИЭ на клапане ЛА, может иметь неблагоприятное влияние на течение ИЭ на клапане ЛА [23, 24]. Однако этот предполагавшийся врожденный порок не был подтвержден на секции и, таким образом, ИЭ с изолированным поражением клапана ЛА был первичным. Каких-либо других факторов риска ИЭ у пациентки также не было.

Клинические симптомы ИЭ с изолированной локализацией на клапане ЛА в нашем наблюдении и по данным литературы соответствуют типичным проявлениям ИЭ правых отделов сердца, обусловленным рецидивирующими тромбоэмболиями ЛА с развитием септической эмболической пневмонии. ИЭ правых отделов сердца в дебюте обычно имеет «легочную» маску: проявляется лихорадкой, кашлем с гнойной мокротой, кровохарканьем, нарастающей одышкой, реже — плевральными болями, влажными хрипами в легких [2, 4, 16, 18]. Рентгенологически обычно наблюдается двустороннее поражение легких с множественными небольшими нечеткими округлыми или овальными тенями различных размеров, очаговыми инфильтратами и реже клиновидными тенями преимущественно в периферических зонах легких или субплеврально; характерна быстрая динамика с распадом инфильтратов и возникновением абсцессоподобных полостей и тонкостенных кист [4]. Дифференциальный диагноз в таких случаях проводится в первую очередь с двусторонней пневмонией, а также с метастатическим поражением легких, туберкулезом легких и более редкими заболеваниями (поражением легких при гранулематозе с полиангиитом, узелковым поражением легких при ревматоидном артрите, хроническим некротизирующим аспергиллезом легких и другими) [25]. Хотя причинами септической эмболической пневмонии, помимо ИЭ правых отделов сердца, могут быть также инфицированные тромбы

периферических вен, вен малого таза и поллой вены, инфекции мягких тканей, остеомиелит, абсцессы полости рта, периферические абсцессы и синдром Lemierre (септический тромбоз вены при инфекции полости рта и глотки), появление множественных быстро меняющихся инфильтратов и абсцессов в легких у больных с лихорадкой — показание к безотлагательному ЭхоКГ-исследованию с подозрением на ИЭ правых отделов сердца [26]. В нашем наблюдении ЭхоКГ была сделана в 1-е сутки лечения в стационаре и диагноз ИЭ клапана ЛА был установлен своевременно.

Однако, по данным литературы, клинические проявления и течение ИЭ клапана ЛА могут быть атипичными, что нередко способствует поздней диагностике. Приводятся описания малосимптомного, и даже бессимптомного, течения со случайным выявлением вегетаций на клапане ЛА у пациента с абсцессом в мягких тканях [27]. А с другой стороны, заболевание может протекать бурно с интоксикацией, быстрой потерей массы тела, многие больные, как и в наблюдавшемся нами случае, поступают в стационар в тяжелом состоянии с респираторным дистресс-синдромом, гипоксией, тахикардией, падением артериального давления и перегрузкой правых отделов сердца по данным электрокардиографии, легочной гипертензией [18]. Возможно развитие плеврального выпота, легочного кровотечения, пиопневмоторакса [28].

Как и при ИЭ другой локализации, у больных ИЭ клапана ЛА могут быть внесердечные проявления, обусловленные системным воспалением, бактериемией или иммунокомплексными механизмами, описываются железодефицитная анемия, тромбоцитопения, спленомегалия, гематурия, нефротический синдром [13]. Триада с сочетанием двустороннего поражения легких, гематурии и анемии у лихорадящих больных, так называемый трикуспидальный синдром, который считается маркером ИЭ трикуспидального клапана, по нашему наблюдению, может возникать и при ИЭ с изолированной локализацией на клапане ЛА и требует обязательного ЭхоКГ-поиска вегетаций и на клапанах ЛА при отсутствии другого объяснения.

Важный клинический признак ИЭ клапана ЛА — затихающий диастолический шум во II–III межреберье слева от грудины, указывающий на формирование клапанной регургитации, — отмечается только в 50 % случаев заболевания [2, 28]. У наблюдавшейся нами пациентки диастолический шум в сердце не выслушивался (имевшийся систолический шум с максимумом над ЛА, который связывали с предполагавшимся стенозом ЛА, по-видимому, был вызван турбулентностью кровотока из-за крупных вегетаций на клапане ЛА). Поэтому решающее значение для выявления поражения сердца имеют визуализирующие исследования, своевременно проведенные при подозрении на ИЭ правых отделов сердца. Принято считать, что чреспи-

щеводное ЭхоКГ-исследование более чувствительно для выявления вегетаций, в том числе и на клапане ЛА, по сравнению с трансторакальной ЭхоКГ [29]. Однако, по данным W.R. Miranda и соавт. (2015), трансторакальное ЭхоКГ-исследование лучше выявляло вегетации на клапане ЛА, чем чреспищеводное ЭхоКГ, которое обеспечивало дополнительную информацию о состоянии других структур сердца [17]. Кроме того, дополнительная информация о состоянии правых отделов сердца может быть получена при компьютерной томографии сердца [30].

У наркоманов этиология ИЭ клапана ЛА, по-видимому, не отличается от этиологии ИЭ трикуспидального клапана, и чаще всего возбудителем заболевания является *Staphylococcus aureus* [28]. При ИЭ клапана ЛА, не связанном с наркоманией, спектр возбудителей шире и зависит от предрасполагающих ситуаций: описаны случаи заболевания, вызванные стрептококками зеленышей группы, *Streptococcus pneumoniae*, *S. agalactiae*, *Staph. aureus*, коагулазонегативными стафилококками, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Haemophilus species*, *Gemella morbillorum*, гистоплазма и другими возбудителями [18, 19, 27, 31, 32], но чаще всего сообщается об инфицировании стрептококками зеленышей группы, *Enterococcus faecalis* и *Staph. aureus* [5, 15, 17, 18]. У наблюдавшейся нами пациентки ИЭ был вызван *S. gordonii* — типичным возбудителем ИЭ на естественных клапанах, стрептококком зеленышей группы с хорошей чувствительностью к пенициллинам, колонизирующим первично полость рта.

При известном возбудителе антибактериальная терапия ИЭ с изолированной локализацией на клапане ЛА проводится в соответствии с чувствительностью возбудителя в дозах, соответствующих лечению ИЭ. Эмпирическая терапия должна быть ориентирована на метициллинрезистентный золотистый стафилококк: оправдана комбинация ванкомицина с гентамицином или даптомицин, продолжительность терапии должна составлять 6 нед [28, 33]. Хирургическое лечение проводится в соответствии с общепринятыми рекомендациями при ИЭ [33]. По данным литературы, хирургическое лечение требуется у 33 % больных первичным ИЭ с изолированным поражением клапана ЛА, включает замену клапана или вальвулотомию и благоприятно влияет на прогноз [28, 34]. У наблюдавшейся нами пациентки, несмотря на наличие показаний к раннему хирургическому лечению для предотвращения повторных эмболий в малый круг кровообращения (крупные подвижные пролабирующие вегетации), в связи с тяжелой дыхательной, сосудистой, почечной недостаточностью и интоксикацией, определявшими высокий риск оперативного вмешательства, хирургическое лечение не проводилось. Неблагоприятный исход заболевания был обусловлен множественными рецидивирующими эмболиями субсегментарных ветвей ЛА.

Заключение

ИЭ с локализацией на клапане ЛА встречается реже, чем в 2 % случаев ИЭ. Большинство случаев связано с наркоманией и сочетается с поражением трикуспидального клапана, а если нет наркомании, обычно возникает у больных с врожденными пороками сердца, а также с присутствием кардиостимулятора и такими предрасполагающими ситуациями, как катеризация сосудов и сердца, хронический алкоголизм,

сахарный диабет. Первичный ИЭ с изолированной локализацией на естественном клапане ЛА, не связанный с наркоманией, наблюдается крайне редко. Заболевание следует предполагать у лихорадящих пациентов с клинической картиной септической эмбологенной пневмонии при отсутствии других эмбологических ситуаций. Для диагностики ключевое значение имеют своевременное ЭхоКГ-исследование и бактериологическое исследование крови.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Park L.P., Chu V.H., Peterson G. et al. Validated Risk Score for Predicting 6-Month Mortality in Infective Endocarditis *J Am Heart Assoc* 2016;5(4):e003016. DOI: 10.1161/JAHA.115.003016.
2. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. [Tyurin V.P. Infective endocarditis. Ed. Academician of the Russian Academy of Medical Sciences Yu.L. Shevchenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. (In Russ.)].
3. Cresti A., Baratta P., De Sensi F. et al. Frequency and Clinical Significance of Right Atrial Embryonic Remnants Involvement in Infective Endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2017;26(6):700–7.
4. Чипигина Н.С., Шостак Н.А., Виноградова Т.Л., Малышева А.М. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов. Вестник РГМУ 2009;(7):97–101. [Chipigina N.S., Shostak N.A., Vinogradova T.L. Malysheva A.M. Infective endocarditis in intravenous drug users. *Vestnik RGMU = Bulletin of RSMU* 2009;(7):97–101. (In Russ.)].
5. Lee M.R., Chang S.A., Choi S.H. et al. Clinical Features of Right-Sided Infective Endocarditis Occurring in Non-Drug Users. *J Korean Med Sci* 2014;29(6):776–81. DOI: 10.3346/jkms.2014.29.6.776.
6. Mathura K.C., Thapa N., Rauniyar A. et al. Injection drug use and tricuspid valve endocarditis. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2005;3(1):84–6.
7. Moss R., Munt B. Injection drug use and right sided endocarditis. *Heart* 2003; 89(5):577–81.
8. Buber J., Bergersen L., Lock J.E. et al. Bloodstream infections occurring in patients with percutaneously implanted bioprosthetic pulmonary valve: a single-center experience. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6(3):301–10. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000348.
9. Asgeirsson H., Thalme A., Weiland O. Low mortality but increasing incidence of *Staphylococcus aureus* endocarditis in people who inject drugs Experience from a Swedish referral hospital *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(49):e5617. DOI: 10.1097/MD.00000000000005617.
10. Frontera J.A., Gradon J.D. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis* 2000;30(2):374–9. DOI: 10.1086/313664.
11. Revilla A., López J., Villacorta E. et al. Isolated right-sided valvular endocarditis in non-intravenous drug users. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(12):1253–9.
12. Alves M., Faria R., Messias A., Meneses-Oliveira C. Eustachian Valve Endocarditis: Echocardiographic Diagnosis in a Critical Care Patient. *Case Rep Crit Care* 2018;2018:5193976. DOI: 10.1155/2018/5193976.
13. English N., Weston P. Multivalvular infective endocarditis in pregnancy presenting with septic pulmonary emboli *BMJ Case Rep* 2015; PII: bcr2014209131. DOI: 10.1136/bcr-2014-209131.
14. Chowdhury M.A., Moukarbel G.V. Isolated pulmonary valve endocarditis. *Cardiology* 2016;133(2):79–82. DOI: 10.1159/000440857.
15. Nakamura K., Satomi G., Sakai T. et al. Clinical and echocardiographic features of pulmonary valve endocarditis. *Circulation* 1983;67(1):198–204.
16. Vaideeswar P., Jawale R.M., Tullu M. Isolated infective endocarditis of the pulmonary valve: an autopsy analysis of nine cases. *Cardiovasc Pathol* 2009;18(4):231–5. DOI: 10.1016/j.carpath.2008.06.011.
17. Miranda W.R., Connolly H.M., DeSimone D.C. et al. Infective Endocarditis Involving the Pulmonary Valve. *Am J Cardiol* 2015;116(12):1928–31. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.038.
18. Hamza N., Ortiz J., Bonomo R.A. Isolated pulmonic valve infective endocarditis: a persistent challenge. *Infection* 2004;32(3):170–5.
19. Akram M., Khan I.A. Isolated pulmonic valve endocarditis caused by group B streptococcus (*Streptococcus agalactiae*) — a case report and literature review. *Angiology* 2001;52(3):211–5. DOI: 10.1177/000331970105200309.
20. Samaroo-Campbell J., Hashmi A., Thawani R. et al. Isolated Pulmonic Valve Endocarditis. *Am J Case Rep* 2019;20: 151–3. DOI: 10.12659/AJCR.913041.
21. Laursen M.L., Gill S., Moller J.E., Guastavsen. Healthcare-associated infective endocarditis of the pulmonary valve. *BMJ Case Rep* 2015;2015. PII: bcr2014207577. DOI: 10.1136/bcr-2014-207577.
22. Schroeder R.A. Pulmonic valve endocarditis in a normal heart. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(2):197–8. DOI: 10.1016/j.echo.2004.08.006.
23. Gersony W.M., Hayes C.J., Driscoll D.J. et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993;87(2 Suppl): 121–6.
24. Hatemi A.C., Gursoy M., Tongut A. et al. Pulmonary stenosis as a predisposing factor for infective endocarditis in a patient with Noonan syndrome. *Tex Heart Inst J* 2010;37(1):99–101.
25. Inchaustegui C.A., Wang K.Y., Teniola O., De Rosen V.L. Large septic pulmonary embolus complicating streptococcus mutans pulmonary valve endocarditis. *J Radiol Case Rep* 2018;12(2):18–27. DOI: 10.3941/jrcr.v12i2.3240.
26. Goswami U., Brenes J.A., Punjabi G.V. et al. Associations and outcomes of septic pulmonary embolism. *Open Respir Med J* 2014;8:28–33. DOI: 10.2174/1874306401408010028.
27. Vrettos A., Mota P., Nash J. et al. Pneumococcal pulmonary valve endocarditis. *Echo Res Pract* 2017. PII: ERP-17-0026. DOI: 10.1530/ERP-17-0026.
28. Swaminath D., Yaqub Y., Narayanan R. et al. Isolated Pulmonary Valve Endocarditis Complicated With Septic Emboli to the Lung Causing Pneumothorax, Pneumonia, and Sepsis in an Intravenous Drug Abuser. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2013;1(4). DOI: 10.1177/2324709613514566.
29. Goud A., Abdelqader A., Dahagam C., Padmanabhan S. Isolated pulmonic valve endocarditis presenting as neck pain. *J Community Hosp Intern Med Perspect*

- 2015;5(6):29647. DOI: 10.3402/jchimp.v5.29647.eCollection 2015.
30. Passen E., Feng Z. Cardiopulmonary manifestations of isolated pulmonary valve infective endocarditis demonstrated with cardiac CT. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2015;9(5):399–405. DOI: 10.1016/j.jcct.2015.03.013.
 31. Edmond J.J., Eykyn S.J., Smith L.D. Community acquired staphylococcal pulmonary valve endocarditis in non-drug users: Case report and review of the literature. *Heart* 2001;86(6):E17.
 32. Li D., Zhu Z, Zheng X. et al. Gemella morbillorum endocarditis of pulmonary valve: a case report. *J Cardiothorac Surg* 2017;12(1):16. DOI: 10.1186/s13019-017-0579-3.
 33. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. 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.
 34. Joskowiak D., Kappert U., Matschke K., Tugtekin S.M. Ruptured pulmonary artery caused by isolated pulmonary valve endocarditis: case report. *Clin Res Cardiol* 2010;99(7):471–3.

ORCID авторов/ORCID of authors:

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

Н.Ю. Карпова/N.Yu. Karpova: <https://orcid.org/0000-0002-7546-4841>

В.А. Барсегян/V.A. Barsegyan: <https://orcid.org/0000-0003-0592-3181>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИСТЕМНОГО АМИЛОИДОЗА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-КАРДИОЛОГА

В.Г. Окорочков¹, О.В. Евсина¹, В.А. Фомина², Г.О. Иванова², Е.С. Солдатов²,
Д.В. Дианов², К.А. Ткаченко¹, А.В. Ганюта¹

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

²ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер»; Россия, 390026 Рязань, ул. Стройкова, 96

Контакты: Ольга Валерьевна Евсина ov.evsina@gmail.com

Цель исследования — описать клинический случай системного амилоидоза.

Материалы и методы. Пациент Ч., 63 лет, обратился в приемное отделение кардиологического диспансера в сентябре 2018 г. с жалобами на кратковременные колющие боли в области сердца, без реакции на нитроглицерин, перебои в работе сердца, преимущественно в ночное время, одышку при незначительной физической нагрузке, слабость, отеки голеней и стоп. Больным себя считает с апреля 2016 г., когда стала беспокоить одышка при физической нагрузке. При амбулаторном обследовании были выявлены высокий уровень креатинина, нормохромная анемия. В июне 2016 г. обследовался в нефрологическом отделении с диагнозом «хронический пиелонефрит». В августе 2018 г. диагностирован правосторонний гидроторакс, выполнена плевральная пункция в отделении торакальной хирургии.

Результаты. Работа выполнена с использованием лабораторных и инструментальных методов исследования. На основании данных анамнеза (нормохромная анемия, протеинурия, повышение креатинина в крови до 246 мкмоль/л), клинической картины, результатов инструментальных исследований (рестриктивная кардиомиопатия, двусторонний гидроторакс) было предположено системное поражение в виде амилоидоза почек и сердца с развитием хронической болезни почек С5 и хронической сердечной недостаточности стадии ПБ, III функционального класса. Рекомендовано исследование для гистологического подтверждения наличия амилоида и определения варианта амилоидоза иммуногистохимическим методом. Однако исследование не было проведено по причине смерти пациента. Гистологическая верификация диагноза проведена на патологоанатомическом вскрытии.

Заключение. Данное клиническое наблюдение является примером поздней диагностики системного амилоидоза и посмертной верификации диагноза, что связано с неспецифичностью симптомов, а также быстро прогрессирующим течением заболевания. Случай интересен тем, что амилоидоз протекал под маской других заболеваний, быстро привел к развитию выраженной сердечной и почечной недостаточности и к гибели пациента до верификации болезни.

Ключевые слова: амилоидоз, рестриктивная кардиомиопатия, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, дифференциальный диагноз, ультразвуковая диагностика, биопсия, конго красный, протеинурия, анемия

Для цитирования: Окорочков В.Г., Евсина О.В., Фомина В.А. и др. Клинический случай системного амилоидоза в практике врача-кардиолога. Клиницист 2019;13(1–2):72–9.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-72-79

A CLINICAL CASE OF SYSTEMIC AMYLOIDOSIS IN A CARDIOLOGISTS'S PRACTICE

V.G. Okorokov¹, O.V. Evsina¹, V.A. Fomina², G.O. Ivanova², E.S. Soldatov², D.V. Dianov², K.A. Tkachenko¹, A.V. Ganyuta¹

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

9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia;

Regional Clinical Cardiologist Dispensary; 96 Stroykova St., Ryazan 390026, Russia

The aim of the work was to study the clinical case of systemic amyloidosis.

Materials and methods. Patient Ch., 63 years old, have admitted to the regional cardiologist dispensary with complaints of short stabbing pains in the heart, without reaction to nitroglycerin, interruptions in the work of the heart, mainly at night, shortness of breath with little exertion, weakness, swelling of the legs and feet in September 2018. Sick from April 2016, when was dyspnea on exertion. The high level of creatinine, normochromic anemia have detected. In June 2016 chronic pyelonephritis was diagnosed. In August 2018, a right-sided hydrothorax was diagnosed, a pleural puncture was performed.

Results. Laboratory and instrumental research methods were performed. Based on anamnesis data (normochromic anemia, proteinuria, increased creatinine in the blood), clinical picture, data of instrumental studies (restrictive cardiomyopathy, bilateral hydrothorax) clinical diagnosis was made: systemic amyloidosis the kidneys and heart with chronic kidney disease C5 and chronic heart failure. Histological evidence of amyloid and determination of the variant of amyloidosis by immunohistochemical method was recommended. But the patient died before the study. The histological verification of the diagnosis was carried out at the autopsy.

Conclusion. This clinical observation is an example of late diagnosis of systemic amyloidosis and postmortal verification of the diagnosis, which is associated with the nonspecific symptoms and the rapidly progressing course of the disease. This case is interesting because amyloidosis proceeded under the guise of other diseases, quickly led to the development of severe heart and renal failure and to the death of the patient before verifying the disease.

Key words: amyloidosis, restrictive cardiomyopathy, chronic kidney disease, congestive heart failure, differential diagnosis, ultrasound diagnosis, biopsy, Congo red, proteinuria, anemia

For citation: Okorokov V.G., Evsina O.V., Fomina V.A. et al. A clinical case of systemic amyloidosis in a cardiologist's practice. *Klinitsist = The Clinician* 2019;13(1–2):72–9.

Введение

Амилоидоз — заболевание, связанное с системным или локальным отложением амилоидных фибрилл во внеклеточных пространствах органов и тканей [1]. На основании природы белка-предшественника выделяют AL-амилоидоз, AA-амилоидоз и ATTR-амилоидоз и другие типы [1–3]. В настоящее время существует 36 амилоидных белков человека, из которых 14, по-видимому, связаны только с системным амилоидозом, 19 — с локальными формами, а 3 белка — как с локальным, так и с системным амилоидозом [1].

При системном амилоидозе доминирующими органами-мишенями являются почки и сердце, затем поражаются периферическая нервная система, печень, желудочно-кишечный тракт, кости, связки [4]. При локальном типе амилоидоза поражается только 1 орган, например сердце. Морфологически при амилоидозе сердца происходит инфильтрация миокарда нерастворимым гликопротеидом — амилоидом, образующимся из различных сывороточных или локально продуцируемых белков-предшественников [5].

В США амилоидоз встречается в 0,9–1,4 случая на 100 тыс. населения [6], в Великобритании — 0,8 на 100 тыс. населения [7]. Распространенность амилоидоза в России неизвестна, поскольку его учет не ведется.

Одним из проявлений амилоидоза является рестриктивная кардиомиопатия [8–10], которая характеризуется ограничением функции желудочков при нормальном или сниженном диастолическом объеме (одного или обоих желудочков), нормальном или сниженном систолическом объеме и нормальной толщине стенки желудочка.

Наиболее ценным и объективным методом диагностики амилоидоза является биопсия с последующим исследованием гистологического материала, окрашенного конго красным, в поляризованном свете [1, 11].

Средняя продолжительность жизни после установления диагноза составляет около 1 года [12].

При малой настороженности врачей в отношении амилоидоза и неспецифичности симптомов заболевания системный амилоидоз все еще относится к труднодиагностируемым заболеваниям, имеющим неблагоприятный прогноз.

В качестве примера далее приводим собственное клиническое наблюдение своевременно не распознанного системного амилоидоза с вовлечением сердца, почек, манифестировавшего развитием хронической сердечной недостаточности и нефротического синдрома.

Клинический случай

Пациент Ч., 1955 года рождения, обратился в приемное отделение кардиологического диспансера 3 сентября 2018 г. с жалобами на кратковременные колющие боли в области сердца, без реакции на нитроглицерин, перебои в работе сердца преимущественно в ночное время, одышку при незначительной физической нагрузке, слабость, отеки голеней и стоп.

Больным себя считает с апреля 2016 г., когда стала беспокоить одышка при физической нагрузке. При амбулаторном обследовании были выявлены высокий уровень креатинина (263 мкмоль/л), нормохромная анемия.

В июне 2016 г. обследовался в нефрологическом отделении с диагнозом «хронический пиелонефрит». Выявлены нормохромная анемия, протеинурия, повышение креатинина в крови до 246 мкмоль/л. При выписке было рекомендовано продолжить обследование в амбулаторных условиях: консультация гематолога для исключения миеломной болезни, ирригоскопия для исключения паранеопластической нефропатии.

После выписки из стационара пациент к врачам не обращался.

За 1 мес до настоящей госпитализации стала нарастать одышка, появились отеки на голенях и стопах, а также геморрагические высыпания на коже вокруг глаз. При проведении рентгенографии органов грудной клетки (29.08.2018 г.) диагностирован правосторонний гидроторакс, выполнена плевральная пункция в отделении торакальной хирургии.

В день госпитализации в течение нескольких часов больной отметил интенсивную одышку в покое, облегчающуюся в положении сидя. Родственниками была вызвана бригада скорой медицинской помощи. Госпитализирован в областной клинический кардиологический диспансер.

Из анамнеза жизни известно, что наследственность не отягощена, аллергии нет; вредные привычки пациент отрицает.

При объективном осмотре больного отмечено состояние средней тяжести. Масса тела 62 кг. Рост 172 см.

Индекс массы тела 20,5 кг/м². Окружность талии 88 см. Геморрагические высыпания на коже вокруг глаз. В легких дыхание везикулярное, резко ослабленное ниже угла лопатки справа, выслушиваются единичные сухие хрипы. Частота дыхательных движений 18–20 в минуту. Ослаблен I тон сердца, выслушивается систолический шум на верхушке, ритм правильный с частотой сердечных сокращений 95 уд/мин, 1–2 экстрасистолы в минуту. Артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень +5,5 см от края реберной дуги, безболезненная, край печени ровный, несколько уплотнен. Стул ежедневный, кал оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Отмечены отеки голеней и стоп.

В общем анализе крови в динамике выявлено снижение гемоглобина со 116 г/л до 109 г/л (табл. 1). В общем анализе мочи: белок 3,0 г/л, эритроциты измененные, 15–20 ед. в поле зрения, в остальном — без патологии. За время лечения значимой динамики не отмечено.

Таблица 1. Показатели общего анализа крови

Table 1. Complete blood count results

Показатель Characteristic	03.09.2018 г. 03/09/2018	14.09.2018 г. 14/09/2018
Эритроциты, 10 ¹² /л Erythrocytes, 10 ¹² /l	3,82	3,56
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	116	109
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l	8,60	7,86
Тромбоциты, 10 ⁹ /л Platelets, 10 ⁹ /l	280	258
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	37	29

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов.
Note. ESR stands for erythrocyte sedimentation rate.

Биохимическое исследование крови: гипоальбуминемия, повышение уровня креатинина и мочевой кислоты (табл. 2). Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI в динамике составила 50 мл/мин/1,73 м² (от 04.09.2018 г.) и 8 мл/мин/1,73 м² (от 14.09.2018 г.).

Электрокардиография (ЭКГ): синусовый ритм. Нормальное положение электрической оси сердца. Атриовентрикулярная блокада I степени. Признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) с изменениями миокарда боковой стенки. Снижен вольтаж комплекса QRS в стандартных отведениях. За время наблюдения существенной динамики не выявлено (рис. 1).

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру: синусовый ритм с частотой 88–109 уд/мин, 105 одиночных желудочковых экстрасистол, 1 парная желудочковая экстрасистола, 28 наджелудочковых экстрасистол. Постоянно регистрировался отрицательный зубец T

Таблица 2. Биохимические показатели крови

Table 2. Biochemical blood analysis results

Показатель Characteristic	27.06.16 г. 27/06/2016	04.09.18 г. 04/09/2018	12.09.18 г. 12/09/2018
Общий белок, г/л Total protein, g/l	—	64,7	65,5
Альбумины, г/л Albumins, g/l	—	30,0	24,0
Глобулины, г/л Globulins, g/l	—	34,7	41,5
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, μmol/l	8,8	10,0	24,2
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	5,0	4,3	—
ХС-ЛПНП, ммоль/л Ch-LDL, mmol/l	2,69	3,46	—
ХС-ЛПВП, ммоль/л Ch-HDL, mmol/l	0,80	0,97	—
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,72	1,79	—
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	246	536	619
Мочевая к-та, мкмоль/л Uric acid, μmol/l	462	489	590
Мочевина, ммоль/л Urea, μmol/l	12,4	33,6	44,0
АСТ, Е/л AST, U/l	31,0	39,0	—
АЛТ, Е/л ALT, U/l	17,0	44,0	—
Глюкоза, ммоль/л Glucose, μmol/l	5,4	6,1	—
КФК, Е/л CPK, U/l	—	133	183
КФК-МВ, Е/л CPK-MB, U/l	—	15	5
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/l	5,70	6,70	4,35
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/l	141,1	135,0	132,4
Кальций, ммоль/л Calcium, mmol/l	2,3	2,1	—
Магний, ммоль/л Magnesium, mmol/l	1,1	1,0	—

Примечание. ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; КФК — креатинфосфокиназа; КФК-МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы.

Note. Ch-LDL stands for cholesterol in low density lipoproteins; Ch-HDL — cholesterol in high density lipoproteins; AST — aspartate aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase; CPK — creatine phosphokinase; CPK-MB — MB-fraction of creatine phosphokinase.

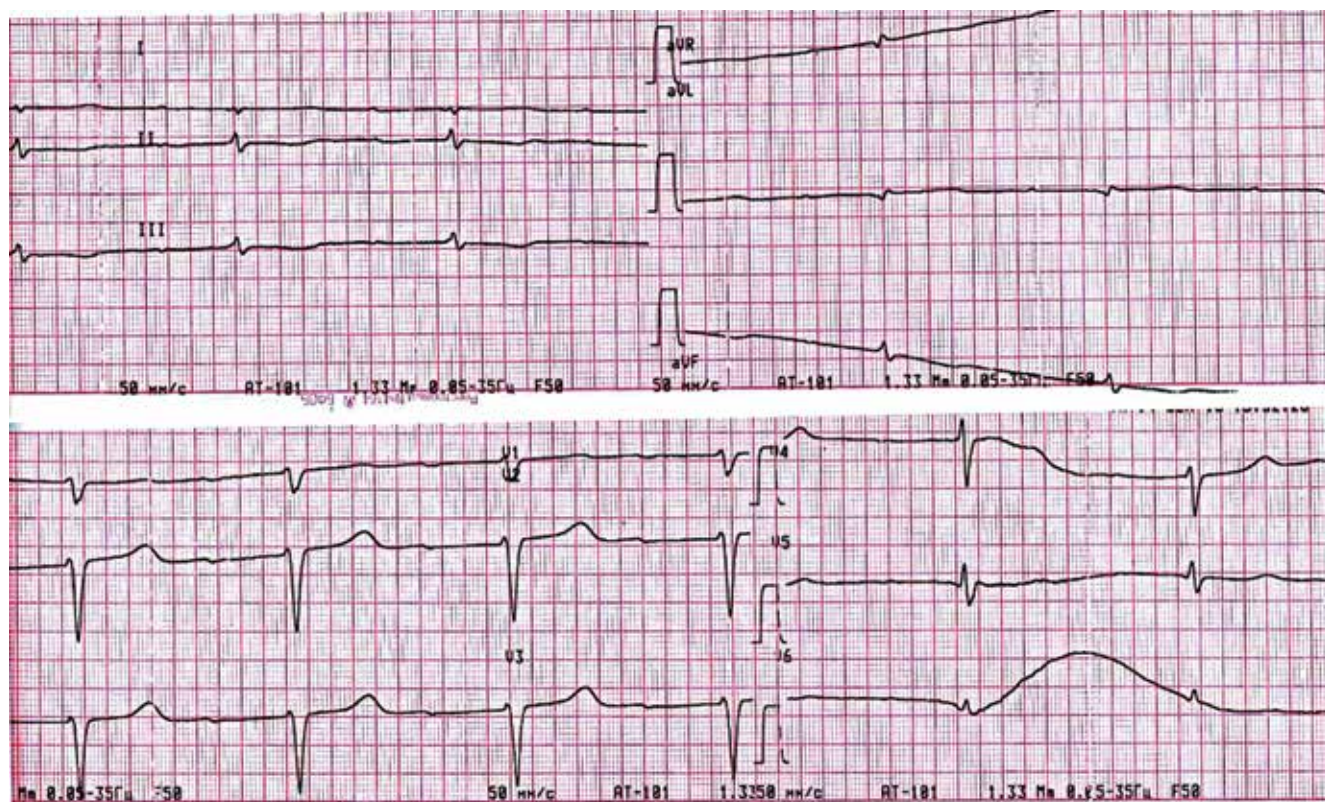


Рис. 1. Электрокардиография при поступлении. 10 мм/мВ, 50 мм/с

Fig. 1. Electrocardiograph at admission. 10 mm/mV, 50 mm/s

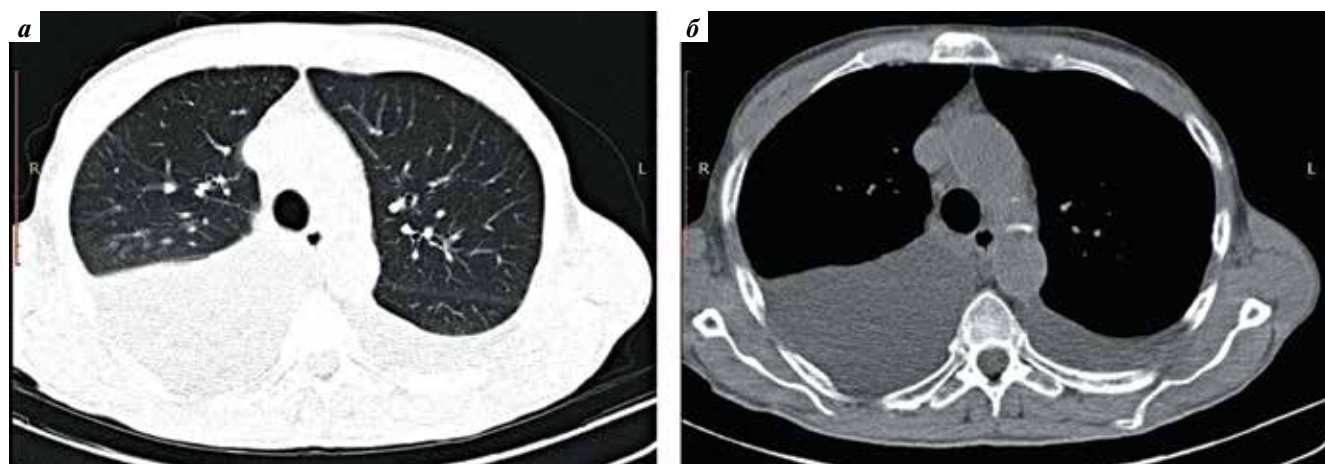


Рис. 2. Компьютерная томография легких: а – алгоритм реконструкции B70s, б – алгоритм реконструкции B41s

Fig. 2. Computed tomography of the lungs: а – B70s reconstruction algorithm, б – B41s reconstruction algorithm

с эпизодами депрессии сегмента ST до 0,1 мВ. При проведении компьютерной томографии органов грудной полости выявлена картина двустороннего гидроторакса (рис. 2).

Эхокардиография: снижение сократимости ЛЖ и его гипертрофия, нарушение диастолической функции по рестриктивному типу, расширение полостей предсердий. Выявлены патологические потоки в полостях сердца, определена легочная гипертензия. Миокард ЛЖ имел повышенную эхогенность с более яркими включениями.

Повторное проведение эхокардиографии не продемонстрировало значимой динамики (рис. 3, табл. 3).

За время пребывания пациента в стационаре ему проводили следующее лечение: внутрь леспеплан, энтеросгель, аллопуринол; внутривенно инфузии 0,9 % натрия хлорида, лазикс 160 мг/сут, цефтриаксон 1 г/сут. На фоне терапии сохранялись умеренная одышка, слабость, отеки нижних конечностей. Боли в грудной клетке не повторялись. Состояние оставалось стабильным.

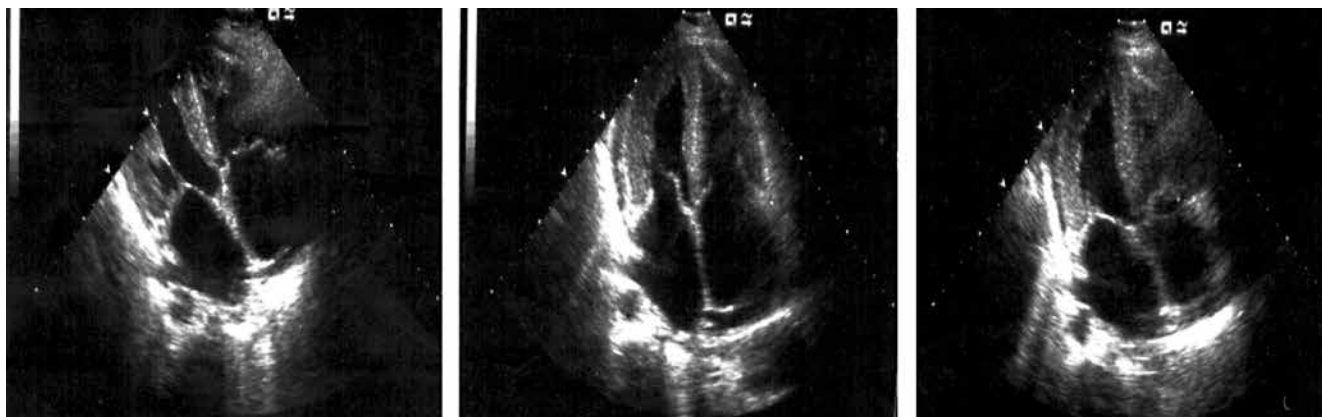


Рис. 3. Ультразвуковое исследование сердца. В-режим. Апикальная 4-камерная позиция. Фракция выброса — 35 %, толщина межжелудочковой перегородки — 1,6 см, толщина задней стенки левого желудочка — 1,4 см, нарушение диастолической функции по рестриктивному типу ($VE/VA > 3,0$), левое предсердие — 4,2 см, правое предсердие — 4,5 × 4,5 см. Регургитация на митральном (II степени) и трикуспидальном (II степени) клапанах. Легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии 50 мм рт. ст.). Миокард левого желудочка имеет повышенную эхогенность с более яркими включениями

Fig. 3. Ultrasound of the heart. B-mode. Apical, 4-chamber position. Ejection fraction is 35 %, interventricular septum thickness is 1.6 cm, left ventricular posterior wall thickness is 1.4 cm, restrictive abnormality of diastolic function ($VE/VA > 3.0$), left atrium is 4.2 cm, right atrium is 4.5 × 4.5 cm. Regurgitation of the mitral (grade II) and tricuspid (grade II) valves. Pulmonary hypertension (mean pressure in the pulmonary artery is 50 mmHg). Left ventricular myocardium is characterized by elevated echogenicity with brighter inclusions

Таблица 3. Параметры эхокардиографии

Table 3. Echocardiograph parameters

Показатель Characteristic	29.04.16 г. 29/04/16	19.12.17 г. 19/12/17	01.09.18 г. 01/09/18	11.09.18 г. 11/09/18
ЛП, см LA, cm	4,2	4,2	4,2	4,1
КДР, см EDD, cm	5,1	5,0	4,3	4,4
КСР, см ESD, cm	3,2	3,3	3,3	3,2
ФВ, % EF, %	63	57	35	39
ТМЖП, см IST, cm	1,05	1,70	1,60	1,60
ТЗСЛЖ, см LVPWT	1,1	1,2	1,4	1,3
СДЛА, мм рт. ст. PASP, mmHg	30	37	50	45
ПП, см RA, cm	3,6	4,2	4,5	4,4
VE/VA	—	>2,0	>3,0	>3,0

Примечание. ЛП — левое предсердие; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; ФВ — фракция выброса; ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ПП — правое предсердие; VE/VA — отношение максимальной скорости кровотока раннего наполнения к максимальной скорости потока предсердной систолы.

Note. LA — left atrium; EDD — end-diastolic dimension; ESD — end-systolic dimension; EF — ejection fraction; IST — interventricular septum thickness; LVPWT — left ventricular posterior wall thickness; PASP — pulmonary artery systolic pressure; RA — right atrium; VE/VA — ratio of alveolar ventilation to actual minute ventilation.

На консилиуме было предположено системное поражение в виде амилоидоза почек и сердца с развитием хронической болезни почек С5 и хронической сердечной недостаточности в стадии ПБ III функционального класса. Рекомендованы гистологическое подтверждение наличия амилоида и определение варианта амилоидоза иммуногистохимическим методом.

14.09.2018 г. (на 12-й день госпитализации) утром пациент внезапно потерял сознание. Были выполнены непрямой массаж сердца, искусственная вентиляция легких. После проведенных врачом-реаниматологом мероприятий пациент пришел в сознание. Восстановился синусовый ритм с частотой 94 уд/мин, артериальное давление 70/40 мм рт. ст. На ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия.

Через 3 ч в палате реанимации у пациента возник позыв на рвоту с последующей потерей сознания. Проводимые реанимационные мероприятия (непрямой массаж сердца, искусственная вентиляция легких) не имели эффекта в течение 30 мин, на фоне асистолии констатируется смерть.

Основной заключительный клинический диагноз был сформулирован следующим образом: амилоидоз почек, сердца.

Осложнения. Хроническая болезнь почек С5 А3. Нефротический синдром. Желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия. Хроническая сердечная недостаточность стадии ПБ III функционального класса. Умеренная легочная гипертензия. Двусторонний гидроторакс. Правосторонняя (от 27.08.2018 г.), левосторонняя (от 29.08.2018 г.) плевральные пункции.

Результаты патологоанатомического вскрытия от 15.09.2018 г. В плевральной полости справа выявлена светло-желтая прозрачная жидкость в объеме 1700 мл,

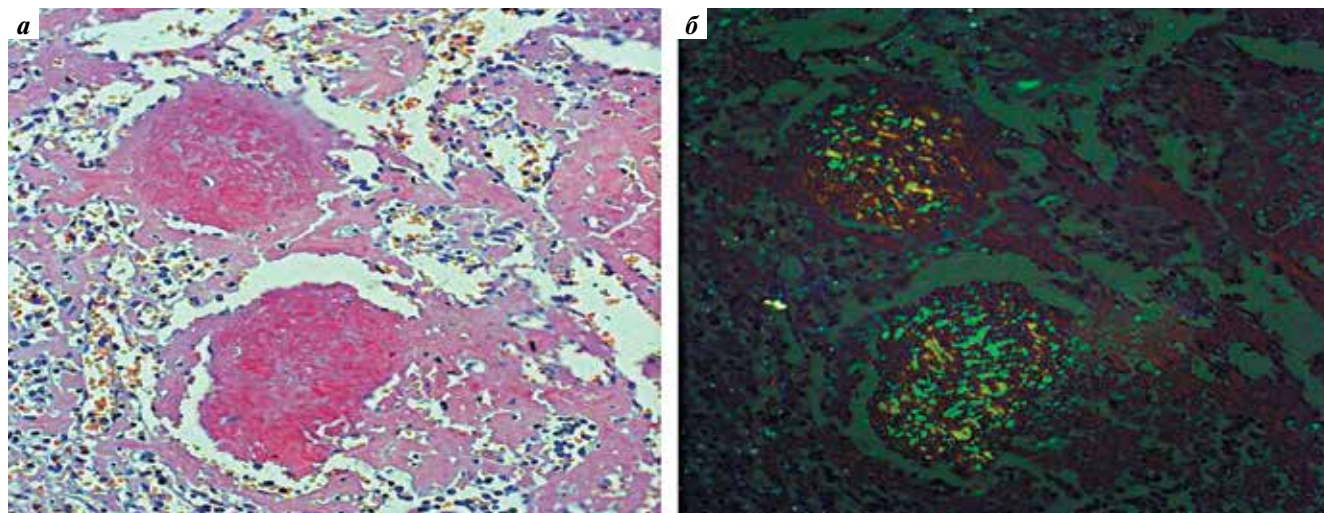


Рис. 4. Гистологическое исследование почки (на аутопсии): а — микропрепарат, окраска конго красный; б — микропрепарат в поляризованном свете
Fig. 4. Histological examination of the kidney (during autopsy): a — microslide, Congo red staining; б — microslide in polarized light

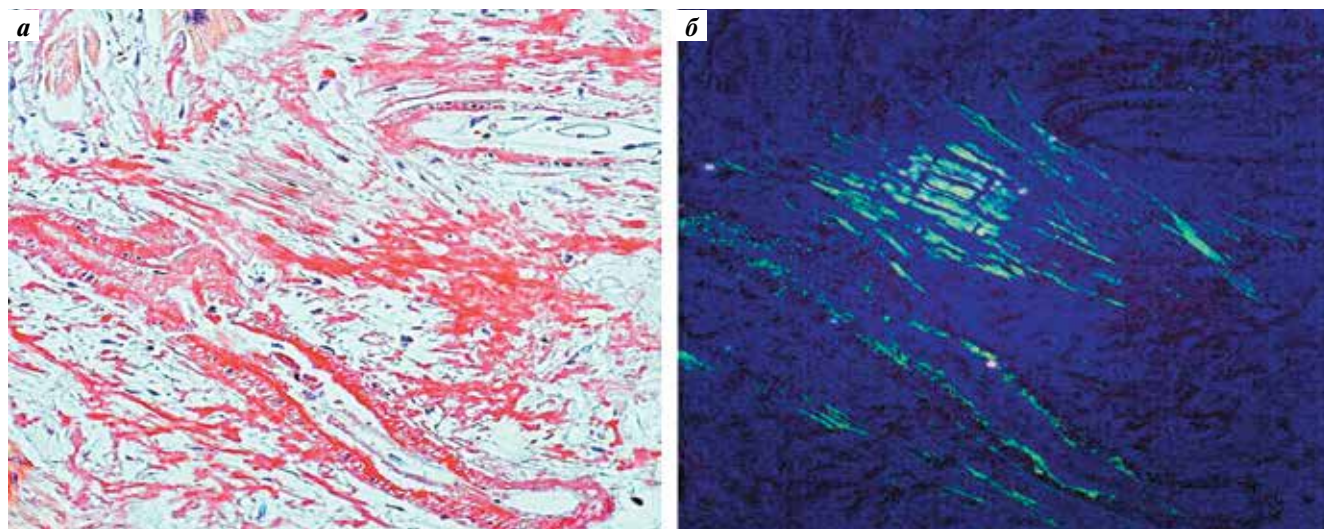


Рис. 5. Гистологическое исследование миокарда (на аутопсии): а — микропрепарат, окраска конго красный; б — микропрепарат в поляризованном свете
Fig. 5. Histological examination of the myocardium (during autopsy): a — microslide, Congo red staining; б — microslide in polarized light

слева — 600 мл; в полости перикарда — 150 мл. Миокард плотно-эластичной консистенции, на разрезах — красно-коричневого цвета, сального вида. Толщина стенки ЛЖ 2,0 см, перегородки — 1,8 см, правого желудочка — 0,2 см. С поверхности разреза верхних долей легких при надавливании стекает пенная кровянистая жидкость в небольшом количестве. Печень плотно-эластичной консистенции, на разрезах — красно-коричневого цвета, сального вида. Фиброзная капсула почки снимается с трудом, поверхность мелкозернистая. Паренхима плотной консистенции, на разрезе — серого цвета, сального вида, граница между корой и пирамидами нечеткая. Селезенка плотной консистенции, на разрезах — серо-синюшного цвета, сального вида. Микропрепараты проанализированы с окраской конго красным. В легких по ходу артерий — отложение бесструктурных белковых эозинофильных масс (амилоидоз).

В печени по ходу ретикулярной стромы долек, в стенках сосудов, протоков — отложение бесструктурных белковых эозинофильных масс (амилоидоз), полнокровие центральных вен. В почках — большая часть клубочков с отложением амилоида (рис. 4). Стенки капсул Боумена склерозированы, просветы их расширены, со следами белка. Гистологическая картина в селезенке: диффузное отложение амилоида по всей пульпе, полнокровие синусов. Сердце: белковая дистрофия и неравномерная гипертрофия кардиомиоцитов; под эндокардом, в волокнах и сосудах — стромы, а также в эпикарде по ходу вен — отложение бесструктурных белковых эозинофильных масс (амилоидоз) (рис. 5).

По результатам вскрытия был установлен основной диагноз — системный амилоидоз: поражение почек, сердца, селезенки, печени, легких, надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез.

Осложнения. Азотемическая уремия: серозно-геморрагический гастроэнтероколит. Гидроперикард, гидроторакс: правосторонняя плевральная пункция, левосторонняя плевральная пункция. Катаральный цистит. Дистрофические изменения паренхиматозных органов. Отек легких.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение является примером поздней диагностики системного амилоидоза и посмертной верификации диагноза, что связано с неспецифичностью симптомов, а также быстро прогрессирующим течением заболевания.

Первоначальный диагностический поиск сводился к тому, чтобы провести дифференциальную диагностику кардиомиопатии у пациента: гипертрофическая или рестриктивная.

На эхокардиографии обращали на себя внимание изменения, характерные для рестриктивной кардиомиопатии: выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, нарушение диастолической функции по рестриктивному типу при отсутствии видимых причин гипертрофии миокарда ЛЖ, таких как обструкция выносящего тракта ЛЖ, артериальная гипертензия в анамнезе и значимые структурные нарушения клапанного аппарата сердца.

На ЭКГ (см. рис. 1) определялось снижение вольтажа зубцов в стандартных отведениях, что может указывать на рестриктивную кардиомиопатию, вызванную амилоидозом [13].

Следует помнить, что за быстрым прогрессированием сердечной и почечной недостаточности, рефрактерной к терапии, может скрываться амилоидное поражение сердца и почек.

Заподозрить наличие амилоидоза у данного пациента позволило выявление периорбитальных геморрагий, рецидивирующих в одних и тех же местах, в сочетании с концентрической гипертрофией ЛЖ, по данным эхокардиографии, при отсутствии артериальной гипертензии, с нарушением диастолической функции по рестриктивному типу, наличием ярких включений в структуре миокарда, а также клиникой декомпенсации хронической сердечной недостаточности с сохраненной или сниженной фракцией выброса ЛЖ, плохо поддающейся терапии, кроме того — поражение почек (гипоальбуминемия, протеинурия, отеки) [13, 14].

Решающим методом исследования в диагностике амилоидоза могло стать проведение биопсии периферических тканей (слизистая прямой кишки, полости рта, подкожно-жировая клетчатка), которая была рекомендована консилиумом врачей, но не выполнена в виду смерти пациента.

Отметим, что современная морфологическая диагностика амилоидоза предусматривает не только обнаружение, но и обязательное типирование амилоида, поскольку от этого зависит терапевтическая тактика.

Для этого используют окрасочные методы и иммуногистохимическое исследование с панелью антисывороток к основным типам амилоидного белка (специфические антитела против AA-белка, легких цепей иммуноглобулинов, транстиретина и β^2 -микроглобулина). Но иммуногистохимическое исследование не обладает абсолютной эффективностью, и в редких случаях целесообразно применение методов протеомного анализа амилоида. Также для выявления олигосекреторной моноклональной гаммапатии (характерной для AL-амилоидоза) необходимо одновременное применение методов электрофореза, иммунофиксации крови и суточной мочи, количественной оценки уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке крови методом Freelite, а для определения клональности и злокачественности плазматитов рекомендовано проведение цитогенетического исследования и иммунофенотипирования костного мозга [15].

По результатам патологоанатомического исследования сделан вывод: причиной смерти больного стал системный амилоидоз, проявившийся хронической почечной и острой сердечно-сосудистой недостаточностью.

У пациента клинически амилоидная нефропатия манифестировала изолированной протеинурией с неуклонно прогрессирующим течением хронической болезни почек (возрастал уровень креатинина, снижалась скорость клубочковой фильтрации) на фоне низкого артериального давления.

При этом отложение амилоида между кардиомиоцитами миокарда привело к нарушению межклеточных контактов и развитию сердечной недостаточности, которая в дебюте болезни длительное время протекала бессимптомно и быстро прогрессировала от правожелудочковой до систолической дисфункции и застойной сердечной недостаточности.

Амилоидная нефропатия и рестриктивная кардиомиопатия привели к развитию отека легких, гипоксии и критическому нарушению функции органов. Сформировался непреодолимый порочный круг.

Из собранного при жизни пациента анамнеза установлено, что наследственными заболеваниями, ревматоидным артритом, туберкулезом он не страдал, очагов гнойной инфекции не имел.

Для исключения миеломной болезни проведена рентгенография черепа и костей таза — патологии не выявлено.

Поскольку никаких данных о наличии вторичного амилоидоза у пациента нет, можно прийти к выводу, что амилоидоз носил первичный, а по данным аутопсии — системный характер.

Заключение

Описанный клинический случай демонстрирует сложность своевременной диагностики системного амилоидоза в клинической практике, причем для

врачей любой специальности. Большое значение имеет квалификация врачей функциональной и ультразвуковой диагностики, поскольку их умение прочесть данные ультразвукографии и ЭКГ помогает ускорить верификацию заболевания у пациента.

При обследовании пациентов с жалобами, характерными для выраженной почечной, сердечной или другой органной недостаточности, при отсутствии анамнестических и объективных данных по поводу органического

повреждения этих органов (инфаркт миокарда, врожденные и приобретенные пороки сердца, острый и хронический гломерулонефрит) врач должен заподозрить у пациента амилоидоз и направить в специализированное лечебное учреждение для проведения биопсии и подтверждения или исключения диагноза.

Только ранняя диагностика заболевания и своевременное начало лечения могут улучшить прогноз таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Benson M.D., Buxbaum J.N., Eisenberg D.S. et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2018;25(4):215–9. DOI: 10.1080/13506129.2018.1549825.
2. Nomenclature of amyloid and amyloidosis. WHO-IUIS Nomenclature Sub-Committee. *Bull World Health Organ* 1993;71(1):105–12.
3. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014;21(4):221–4. DOI: 10.3109/13506129.2014.964858.
4. Nuvolone M., Merlini G. Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(5):770–80. DOI: 10.1093/ndt/gfw305.
5. Oruba Z., Kaczmarzyk T., Urbańczyk K. et al. Intraoral manifestation of systemic AL amyloidosis with unique microscopic presentation of intracellular amyloid deposition in striated muscles. *Pol J Pathol* 2018;69(2):200–4. DOI: 10.5114/pjp.2018.76705.
6. Vaxman I., Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol* 2019;141(2):93–106. DOI: 10.1159/000495455.
7. Pinney J.H., Smith C.J., Taube J.B. et al. Systemic Amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol* 2013; 161(4):525–32. DOI: 10.1111/bjh.12286.
8. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008;29(2):270–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342.
9. Смирнова Е.А., Абдурахманова Э.К., Филоненко С.П. Системный AL-амилоидоз: трудности диагноза (обзор литературы и собственные данные). *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова* 2016;24(3):141–53. DOI: 10.17816/PAVLOVJ20163141-153. [Smirnova E.A., Abdurakhmanova E.K., Filonenko S.P. Systemic AL-amyloidosis: problems of diagnosis (literature review and clinical case). *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* = I.P. Pavlov Russian medical biological herald 2016;24(3):141–53. (In Russ.)].
10. Зотова Л.А., Петров В.С., Вулех В.М. и др. Случай рестриктивной кардиомиопатии в реальной клинической практике. *Наука молодых* 2018;6(1):74–86. DOI: 10.23888/HMJ2018174-86. [Zotova L.A., Petrov V.S., Vuleh V.M. et al. Case restrictive cardiomyopathy in real clinical practice. *Nauka* molodykh = *Eruditio Juvenium* 2018;6(1):74–86 (In Russ.)].
11. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N. et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification. *International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. Amyloid* 2016;23(4):209–13. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986.
12. Hamer M.J.P., Janssen S., Van Renswoude M.H., Lie K.I. Amyloid cardiomyopathy in systemic non-hereditary amyloidosis. Clinical, echocardiographic and electrocardiographic findings in 30 patients with AA and 24 patients with AL amyloidosis. *Eur Heart J* 1992;13(5):623–7. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060225.
13. Brown K.N., Diaz R.R. Restrictive (Infiltrative) Cardiomyopathy. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* 2019.
14. Lo Presti S., Mihos C.G., Yucel E. et al. A focused review on the pathophysiology, diagnosis, and management of cardiac amyloidosis. *Rev Cardiovasc Med* 2017;18(4):123–33.
15. Диагностика и лечение AA- и AL-амилоидоза. Национальные клинические рекомендации. Научное общество нефрологов России. Ассоциация нефрологов России. М., 2014. [Diagnosis and treatment of AA and AL amyloidosis. National clinical guidelines. Scientific Society of Nephrology of Russia. Association of Nephrologists of Russia. М., 2014. (In Russ.)].

ORCID авторов/ORCID of authors:

В.Г. О कोरोКОВ/V.G. Okorokov: <https://orcid.org/0000-0003-3603-5160>
 О.В. Евсина/O.V. Evsina: <https://orcid.org/0000-0002-6739-2817>
 В.А. Фомина/V.A. Fomina: <https://orcid.org/0000-0003-1887-2715>
 Г.О. Иванова/G.O. Ivanova: <https://orcid.org/0000-0003-0056-0588>
 Е.С. Солдатов/E.S. Soldatov: <https://orcid.org/0000-0003-3243-6012>
 К.А. Ткаченко/K.A. Tkachenko: <https://orcid.org/0000-0003-4488-9553>
 А.В. Ганюта/A.V. Ganyuta: <https://orcid.org/0000-0003-2811-2234>
 Д.В. Дианов/D.V. Dianov: <https://orcid.org/0000-0002-4772-7288>

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

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

Статья поступила: 04.03.2019. **Принята в печать:** 27.05.2019.
Article received: 04.03.2019. **Accepted for publication:** 27.05.2019.

АТИПИЧНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА МАКРОГЛОБУЛИНЕМИИ ВАЛЬДЕНСТРЕМА – ТРУДНЫЙ ПУТЬ К ДИАГНОЗУ

Е.Ф. Махнырь^{1,2}, Н.А. Шостак¹, Н.О. Инасаридзе², Э.В. Черная²

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

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

Контакты: Нина Отаровна Инасаридзе imber_nude13@mail.ru

Цель исследования — описать трудности постановки диагноза «макроглобулинемия Вальденстрема» у пациентки с атипичной клинической картиной.

Материалы и методы. Пациентка К., 57 лет, обратилась в поликлиническое отделение с жалобами на одностороннее увеличение подчелюстных лимфатических узлов справа, дискомфорт в носоглотке, непродуктивный кашель, повышенную утомляемость. В ходе обследования получила консультации инфекциониста, отоларинголога, хирурга, стоматолога, фтизиатра, гематолога и онколога. Для верификации диагноза были проведены диагностические мероприятия в следующем объеме: динамическая оценка лабораторных показателей, обследование по программе онкологического поиска (в том числе мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография различных областей), исключение туберкулеза, иммунохимическое исследование белков крови и мочи, трепанобиопсия подвздошной кости, иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата.

Результаты. В ходе 4-летнего обследования в крови пациентки выявлен М-градиент в гамма-зоне, при иммунофиксации обнаружены моноклональный IgM κ-типа 19,3 г/л, белок Бенс-Джонса κ-типа в моче (суточная протеинурия 0,45 г). В миелограмме на светоптическом уровне: количество клеточных элементов значительно уменьшено, с выраженной лимфоидной пролиферацией 40 %, гранулоцитарный ряд и эритроцитоз относительно сужены, плазматических клеток 6 %. Иммуноморфологическая картина трепанобиоптата пациентки (с учетом данных лабораторных методов исследований) соответствует поражению костного мозга при болезни Вальденстрема – IgM κ-типа с секрецией М-парапротеина. Важным признаком, позволившим пойти по правильному пути постановки диагноза, стало практически патогномичное для опухолевой лимфоидной пролиферации выявление белка Бенс-Джонса в моче, который отсутствовал в дебюте заболевания.

Заключение. Данный случай интересен не только сложностью постановки диагноза макроглобулинемии Вальденстрема в целом, но и нетипичной, стертой клинической картиной заболевания у пациентки.

Ключевые слова: макроглобулинемия Вальденстрема, иммунохимическое исследование белков крови и мочи, моноклональная гаммапатия, моноклональный иммуноглобулин М, М-градиент в гамма-зоне, белок Бенс-Джонса κ-типа в моче, суточная протеинурия, трепанобиопсия левой подвздошной кости, иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата, миелограмма

Для цитирования: Махнырь Е.Ф., Шостак Н.А., Инасаридзе Н.О., Черная Э.В. Атипичная клиническая картина макроглобулинемии Вальденстрема – трудный путь к диагнозу. Клиницист 2019;13(1–2):80–5.

DOI: 10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-80-85

ATYPICAL CLINICAL PICTURE OF WALDENSTRÖM'S MACROGLOBULINEMIA: A DIFFICULT PATH TO DIAGNOSIS

E.F. Makhnyr^{1,2}, N.A. Shostak¹, N.O. Inasaridze², E.V. Chernaya²

¹Acad. A.I. Nesterov Department of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1, Moscow Healthcare Department; 8 Leninskiy Avenue, Moscow 117049, Russia

Objective. To describe the difficulties of diagnosis of Waldenström macroglobulinemia in a patient with atypical clinical picture.

Materials and methods. Patient K., 57 years old, came in outpatient department with complaints of unilateral increase in submandibular lymph nodes on the right, discomfort in the nasopharynx, cough without sputum, increased fatigue. During the examination she was consulted by: an infectious disease specialist, otolaryngologist, surgeon, dentist, phthisiologist, hematologist and oncologist consulted her. To confirm the diagnosis conducted diagnostic activities: dynamic assessment of laboratory parameters, examination program cancer search (including multislice computed tomography and magnetic resonance imaging of various areas), with the exception of tuberculosis, monogenically study proteins in the blood and urine tests, biopsy of the ileum, immunohistochemistry trepanobiopsy.

Results. During the 4-year examination in the patient's blood, an M-gradient in the gamma zone was detected, monoclonal immunoglobulin M-κ 19.3 g/l, Bens-Jones-κ protein in urine (daily proteinuria 0.45 g) was detected during immunofixation. In the myelogram at the light-optical

level, the number of cell elements was significantly reduced with a pronounced lymphoid proliferation of 40 %, the granulocytic series and erythropoiesis were relatively narrowed, and plasma cells 6 %. Immunomorphological picture trepanobiopsy our patient based on the data of laboratory methods of research corresponds to the defeat of the bone marrow in Waldenström's disease-κ, secretion of M-paraprotein. An important feature that allowed to go on the right path of diagnosis was almost pathognomonic for tumor lymphoproliferation, detection of Bens-Jones protein in the urine, which was absent in the onset of the disease.

Conclusion. This clinical case is interesting not only by the complexity of the diagnosis of macroglobulinemia of Waldenström in General, but also by the atypical, erased clinical disease in our patient.

Key words: Waldenström's macroglobulinemia, immunochemical study of the proteins in the blood and urine, monoclonal gammopathy, monoclonal immunoglobulin M, M-gradient in the gamma zone, Bens-Jones-κ protein in urine, the daily proteinuria, biopsy of the left Ilium, immunohistochemical study trepanobiopsy, a myelogram

For citation: Makhnyr' E. F., Shostak N.A., Inasaridze N.O., Chernaya E.V. Atypical clinical picture of Waldenström's macroglobulinemia: a difficult path to diagnosis. *Klinitsist = The Clinician* 2019;13(1–2):80–5.

Введение

Моноклональная гаммапатия свойственна многим нозологиям лимфопролиферативного характера. Однако с учетом наиболее типичных морфологических критериев макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) определяется как В-клеточная лимфома с преимущественным поражением костного мозга, морфологически представленная лимфоцитами, плазмочитами и всеми переходными формами клеток, характеризующаяся секрецией моноклонального иммуноглобулина М (PIgM) [1, 2].

Впервые Jan Gosta Waldenström в 1944 г. опубликовал описание 2 пациентов, у которых выявили гипервискозный и геморрагический синдром без тромбоцитопении, сублейкемический лимфолейкоз и наличие PIgM. В нашей стране МВ впервые описали в 1958 г. М.С. Дульцин и Ю.И. Лорие. С именем Ю.И. Лорие связано становление клинической иммуногематологии в России. Невозможно переоценить вклад этих ученых в отечественную и мировую гематологию [3].

По статистическим данным, на долю МВ приходится около 2 % случаев среди всех гемобластозов. Заболеваемость МВ составляет от 2 до 5 случаев на 1 млн населения в год. Средний возраст пациентов — 63 года (от 32 до 92 лет). У пациентов моложе 40 лет МВ встречается редко. Мужчины составляют 70 % больных [1, 4].

Этиологические факторы, запускающие звенья патогенеза МВ, все еще малоизучены. Обсуждаются такие причины, как генетическая предрасположенность (дефект Т-клеточной супрессорной функции), влияние радиационных воздействий, химических мутагенов и вирусов и др. Есть описание семейных случаев заболевания. Так, в работах M.L. McMaster представлены более 12 подобных семей [5].

S. Sahota и соавт., проводя исследования с 2002 г., показали, что в типичных случаях всегда есть признаки соматической гипермутации вариабельного V-района Ig [6].

Морфологический субстрат МВ разнообразен: в пунктате костного мозга выявляют крупные лимфо-

циты с плазматизированной цитоплазмой, в вакуолях которой можно обнаружить ШИК-позитивные белковые включения PIgM, — если последние занимают почти всю цитоплазму, оттесняя ядро к периферии, клетка приобретает вид виноградной грозди (grape cell). Наряду с ними обнаруживается много моноцитоподобных клеток и обычных малых лимфоцитов. Примерно в 50 % случаев увеличен процент плазматических клеток [4, 7].

В целом МВ свойственны хроническое течение, медленная динамика развертывания симптомов, а часто и многолетний бессимптомный период. Принято различать 3 формы заболевания:

- 1) моноклональная гаммапатия неопределенного значения;
- 2) «тлеющая» (бессимптомная) форма;
- 3) симптоматическая форма (продолжительность жизни от 3 до ≥ 15 лет в зависимости от различных факторов неблагоприятного прогноза).

Частота вялотекущих (smoldering) форм достигает 18 % [1, 2]. Агрессивные формы заболевания, характеризующиеся низкодифференцированным клеточным составом, ранней миелодепрессией и склонностью к очаговому опухолевому росту, встречаются редко. Обычно с такими симптомами протекает терминальная стадия болезни.

Установление диагноза МВ определяется наличием следующих критериев:

- 1) моноклональный IgM (независимо от уровня парапротеина);
- 2) инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, плазмочитоподобными и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная).

Для МВ характерна экспрессия CD19+, CD20+, sIgM+. Экспрессия CD5, CD10, CD23 может выявляться как при МВ, так и при других лимфопролиферативных заболеваниях.

При МВ IgM характеризуется разнообразными нарушениями сборки молекулы. В отличие от нормальных пентамерных молекул секретируются моно-,

ди-, три- и тетрамеры IgM в разных соотношениях. Кроме того, определяются свободные, легкие (L) цепи соответствующих PIgM — белок Бенс-Джонса.

В настоящее время установлено, что почти в 90 % случаев МВ в патологических клетках определяется мутация L265P в гене цитоплазматического адапторного протеина MYD88 [8, 9]. Уже сегодня учет молекулярно-генетических признаков трансформированных клеток позволяет применять таргентную терапию.

Несмотря на более чем 70-летнюю историю изучения МВ, путь к диагнозу непрост.

Цель исследования — анализ и представление клинического случая МВ с нетипичной клинической картиной.

Клиническое наблюдение

Больная К., 57 лет, наблюдается в поликлиническом отделении Государственной клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова. Из анамнеза известно, что пациентка считает себя больной с 2010 г., когда после частых простудных заболеваний обратила внимание на одностороннее увеличение подчелюстных лимфатических узлов справа, дискомфорт в носоглотке, непродуктивный кашель, повышенную утомляемость. Была на консультации у различных специалистов: терапевта, оториноларинголога, инфекциониста, хирурга.

Объективно состояние пациентки расценивалось как удовлетворительное. Геморрагического синдрома не отмечалось. Справа определялись увеличенные подчелюстные лимфатические узлы в диаметре до 8 мм, плотные, безболезненные.

В клиническом анализе крови отмечено повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 46 мм/ч. Показатели биохимического анализа крови находились в пределах референсных значений. Общий анализ мочи без патологии.

Установлен диагноз: состояние после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции; лимфаденопатия неясной этиологии.

В августе 2013 г. после переохлаждения пациентка отметила резкое увеличение подчелюстных и шейных лимфатических узлов справа, появление увеличенных подмышечных лимфатических узлов справа. Обратилась к терапевту в поликлинику, где ей был назначен курс антибактериальной терапии фторхинолонами в течение 10 дней. Ультразвуковое исследование щитовидной железы показало образование правой доли. После проведения тонкоигольной аспирационной биопсии щитовидной железы установлен диагноз: киста щитовидной железы.

С учетом наличия у пациентки лимфаденопатии неясной этиологии в течение длительного времени онкологом была выполнена пункция подчелюстного и подмышечного лимфатических узлов, при цитологическом исследовании которых выявлен реактивный лимфоцитоз. Лимфатические узлы продолжали увеличиваться, и пациентка была направлена в противотуберкулезный диспансер, где

после обследования диагноз туберкулеза был снят. Для уточнения характера изменений больная направлена в Государственную клиническую больницу им. С.П. Боткина, где была выполнена резекция подчелюстного лимфатического узла. Выявленные при гистологическом исследовании изменения носили реактивный характер. Пациентка самостоятельно обратилась к стоматологу, в целях санации полости рта удален разрушенный нижний коренной зуб справа, однако размер лимфатических узлов не изменился.

Больная дважды направлена на консультацию к гематологу с предположительным диагнозом лимфопролиферативного заболевания. Однако дважды было получено заключение об отсутствии данной патологии.

В сентябре 2014 г. состояние пациентки ухудшилось, увеличились слабость, потливость, появились эпизоды субфебрилитета, боли в правом локтевом, коленном и тазобедренном суставах, боли и слабость в конечностях.

Объективно: состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Больная контактна, в пространстве и времени ориентирована. Правильного телосложения. Обычного питания. Кожный покров и видимые слизистые бледные, чистые, геморрагического синдрома нет. Отеков нет. Язык влажный, чистый. Периферические лимфоузлы: пальпируются единичные шейные от 0,5 до 1,0 см, справа — 1,0 до 2,0 см, подчелюстные справа — 3,5 × 2,5 см, плотные, безболезненные, слева до 1,5 см, надключичные единичные до 1,0 см, подмышечные большие справа — от 1,0 до 2,5 см, паховые и прочие не пальпируются. Костно-мышечная система развита правильно. При пальпации мышц и при поколачивании кости безболезненные, кроме правого локтевого сустава, пальпация которого вызывает боль. Деформации костей не выявлено. Область суставов не изменена. Активные и пассивные движения в суставах свободные. Болевая, тактильная, температурная гипестезия в дистальных отделах верхних и нижних конечностей. Глубокие сухожильные и периостальные рефлексы ослаблены на верхних и нижних конечностях. Грудная клетка равномерно и активно участвует в акте дыхания. Частота дыханий — 17 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца не изменена. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Патологические шумы не выслушиваются. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения. Частота сердечных сокращений 78 уд/мин. Артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень, селезенка не пальпируются. Ди-зурических расстройств нет. Симптом поколачивания отрицательный.

Продолжалось обследование по программе онкоописка. Были выполнены компьютерная томография шеи, придаточных пазух носа, лицевого черепа, органов малого таза, органов брюшной полости, почек и забрюшинного пространства, ультразвуковое исследование брюшной

полости и мягких тканей шеи. По данным обследований имеет место лимфаденопатия шейных, подчелюстных, надключичных лимфатических узлов. Гастроскопия, рентгенография правых локтевого, коленного и тазобедренного суставов без особенностей.

В ноябре 2014 г. по настоянию терапевта пациентка была на консультации у гематолога в Государственной клинической больнице им. С.П. Боткина. Лабораторные исследования в клиническом анализе крови показали: эритроциты 4,44 млн/мкл, гемоглобин 129 г/л, гематокрит 31,10 %, тромбоциты 310 тыс/мкл, лейкоциты 5,0 тыс/мкл, нейтрофилы 2,2 тыс/мкл, лимфоциты 2,2 тыс/мкл, СОЭ 37 мм/ч. В биохимическом анализе крови: общий белок 81 г/л, альбумин 51,3 %, глобулины: α -1—4,1 %, α -2—9,3 %, β —24,8 %, γ —10,5 %, лактатдегидрогеназа 433,8 Ед/л, креатинин 97 мкмоль/л, С-реактивный белок 1,51 мг/л. Показатели коагулограммы: протромбиновое время — 10,8 с, международное нормализованное отношение — 33,1 с, фибриноген 4,8 г/л. В общем анализе мочи патологических изменений нет. Реакция Вассермана, HBs-антиген, anti-HCV, антитела к вирусу иммунодефицита человека — отрицательные.

На основании выявленной диспротеинемии больная направлена на иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи: выявлен М-градиент в гамма-зоне, при иммунофиксации обнаружен моноклональный IgM κ -типа 19,3 г/л, белок Бенс-Джонса κ -типа в моче (суточная протеинурия 0,45 г).

Для уточнения диагноза направлена в Гематологический научный центр, где по данным гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга на светоптическом уровне морфологическая картина характеризует субстрат МВ. В миелограмме количество клеточных элементов в пунктате значительно уменьшено с выраженной лимфоидной пролиферацией 40 %, гранулоцитарный ряд и эритропоэз относительно сужены, плазматических клеток — 6 %.

При проведении иммуногистохимического исследования трепанобиоптата выявлена рестрикция легких цепей и экспрессия IgM. Иммуноморфологическая картина с учетом данных лабораторных исследований соответствовала поражению костного мозга при болезни Вальденстрема.

Таким образом, после 4 лет консультаций у различных специалистов и множества разнообразных обследований на основании выявленной PIgM κ -типа (19,3 г/л), следовой протеинурии Бенс-Джонса κ -типа, лимфоплазматической инфильтрации костного мозга, периферической лимфаденопатии был установлен диагноз: «макроглобулинемия Вальденстрема».

Пациентке было назначено следующее лечение: полихимиотерапия (ПХТ) по программе R-V №6, включающей внутривенную капельную инфузию 375 мг/м² ритуксимаба в 0 день и бортезомиба в дозировке 1,3 мг/м² на 1, 4, 8 и 11-й дни каждого из 6 курсов.

С учетом парапротеинемической полинейропатии перед началом ПХТ пациентке проводили лечебный

плазмаферез. В течение 15 дней было выполнено 3 сеанса плазмообмена. За каждую процедуру эксфузировали 600 мл крови. При замещении удаляемого объема использовали свежесзамороженную плазму в количестве 600 мл.

После плазмафереза состояние пациентки улучшилось: слабость значительно уменьшилась, купирован болевой синдром в суставах. Уровень β -глобулинов снизился до 16,5 %. Процедуру повторили еще 2 раза.

На период проведения ПХТ рекомендована сопроводительная антикоагулянтная терапия препаратом ривароксабан 10 мг/сут.

Обсуждение

Одной из первых и основных жалоб пациентки, подтвержденной при физикальном обследовании, была односторонняя лимфаденопатия шеи. В данной ситуации перед нами возникла, прежде всего, дифференциально-диагностическая проблема, решение которой с учетом неспецифического характера жалоб в целом определило дальнейшую тактику ведения.

Пациентка обследована по пути онкопоиска. Параллельно исключен туберкулез. Диагностика МВ в описанном случае была затруднена не только сложностью постановки этого диагноза, но и нетипичной, стертой клинической картиной. Учитывая дебют заболевания у данной пациентки, даже опытному гематологу сложно было бы заподозрить МВ, для которой более характерна генерализованная лимфаденопатия, однако у пациентки определялось одностороннее поражение лимфатических узлов. При гистологическом исследовании резецированного лимфатического узла выявлена картина реактивного лимфаденита. У пациентки не было гепато- и спленомегалии, протеинурии в дебюте заболевания. Из патологических изменений настораживало только увеличение СОЭ до 46 мм/ч. Все это не позволяло нам предположить лимфопролиферативную природу процесса.

Пациентка трижды прошла консультацию у гематолога и онколога, которые также отвергали данное предположение. Однако неуклонное нарастание слабости, потливости, эпизоды субфебрильной лихорадки, артралгии правого локтевого, коленного и тазобедренного суставов, прогрессирующая лимфаденопатия и диспротеинемия побудили нас вновь направить пациентку на повторную консультацию специалиста-гематолога.

При использовании всех доступных клиницисту морфологических методов у ряда больных с малой либо умеренной лимфатической или лимфоидно-плазматической пролиферацией в лимфатических узлах вопрос о качестве процесса (опухоль? воспалительная реакция?) однозначно решен быть не может. Далее было выполнено иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, обнаружен моноклональный IgM типа κ в сыворотке и белок Бенс-Джонса κ -типа в моче. Затем была выполнена трепанобиопсия,

и при гистологическом исследовании трепанобиоптата выявлена характерная для МВ лимфоплазмочитарная инфильтрация. Появление белка Бенс-Джонса в моче также помогло пойти по правильному пути постановки диагноза, так как его наличие является важным признаком, практически патогномичным для опухолевой лимфопрлиферации.

Не стоит пренебрегать существенной проблемой для многих пациентов с МВ – рецидивирующими бактериальными инфекциями [10]. Наша больная достаточно часто переносила обострения хронических заболеваний лор-органов, что, возможно, соответствовало синдрому недостаточности антител.

Пациентка до настоящего времени находится под наблюдением терапевта и гематолога поликлинического отделения. После проведения 6 курсов ПХТ жалобы на слабость, субфебрилитет, артралгии и увеличение лимфатических узлов не возобновлялись. Уровень моноклональной секреции снизился до 5 г/л [2, 11].

По данным Международной системы расчета прогностических индексов для МВ (International Prognostic Scoring System for Waldenström macroglobulinemia, ISS WM), прогноз у нашей пациентки благоприятный.

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза МВ относятся:

- 1) возраст старше 65 лет;
- 2) уровень гемоглобина ≤ 115 г/л;
уровень тромбоцитов $\leq 100 \times 109$ /л;
 β_2 -микроглобулин сыворотки крови > 3 мг/л;
- 3) концентрация моноклонального IgM > 70 г/л [12].

Применение этой системы расчета позволяет прогнозировать продолжительность жизни больных, но не является определяющим при выборе тактики лечения. Пятилетняя выживаемость пациентов с МВ в зависимости от количества неблагоприятных признаков составляет 36–87 % [13].

Заключение

Макроглобулинемия Вальденстрема является сложной для постановки диагноза патологией. Важно учитывать, что при любой лимфаденопатии неясного генеза, особенно сопровождающейся лихорадкой, необходимо направлять пациентов на иммунохимическое исследование белков сыворотки крови, что позволит в более ранние сроки установить правильный диагноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Owen R.G., Pratt G., Auer R.L. et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2014;165(3):316–33. DOI:10.1111/bjh.12760.
2. NCCN Clinica Practice Guidelines in Oncology. Waldenström's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 1.2017. NCCN.org.
3. Дульцин М.С., Лорие Ю.И. К вопросу о диспротеинемиях (1-е описание в отечественной литературе). *Клиническая медицина* 1958;36(7):38–46. [Dul'tsin M.S., Lorie Yu.I. On the question of dysproteinemias (1st description in national literature) *klinicheskaya meditsina* = *Clinical Medicine* 1958;36(7):38–46. (In Russ.)].
4. Балакирева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденстрема. *Клиническая онкогематология* 2009;2(2):121–36. [Balakireva T.V., Andreeva N.E. Waldenström's Macroglobulinemia. *Klinicheskaya onkogematologiya* = *Clinical Oncohematology* 2009;2(2):121–36. (In Russ.)].
5. McMaster M.L. Familial Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30(2):146–52. DOI: 10.1053/sonc.2003.50063.
6. Sahota S.S., Babbage G., Weston-Bell N.J. CD27 in defining memory B-cell origins in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):33–5. DOI: 10.3816/clm.2009.n.007.
7. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375–90. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
8. Treon S.P., Xu L., Yang G. et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367(9):826–33. DOI: 10.1056/NEJMoa1200710.
9. Cao X.X., Meng Q., Cai H. et al. Evaluation of clinical characteristics, MYD88 (L265P) mutation, CXCR4 (WHIM) mutation and prognosis in Waldenström macroglobulinemia: A single center retrospective study of 93 patients. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2017;38(6):494–8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.06.006.
10. Ansell S.M., Kyle R.A., Reeder C.B. et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc* 2010;85(9):824–33. DOI: 10.4065/mcp.2010.0304.
11. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний 2016. Доступно по: http://www.hematology.ru/oncohematology/standards/clinical_guidelines-draft.pdf. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases 2016. Available at: http://www.hematology.ru/oncohematology/standards/clinical_guidelines-draft.pdf. (In Russ.)].
12. Morel P., Duhamel A., Gobbi P. et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;113(18):4163–70. DOI: 10.1182/blood-2008-08-174961.
13. Gavriatopoulou M., Kastritis E., Dimopoulos M.A. Ibrutinib for rituximab-refractory Waldenström macroglobulinemia. *Oncotarget* 2017;9(16):12536–7. DOI: 10.18632/oncotarget.23400.

ORCID авторов/ORCID of authors:

Е.Ф. Махнырь/E.F. Makhnyr': <https://orcid.org/0000-0002-9255-8831>

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

Н.О. Инасаридзе/N.O. Inasaridze: <https://orcid.org/0000-0002-8940-5279>

Э.В. Черная/E.V. Chernaya: <https://orcid.org/0000-0002-4310-3021>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 16.07.2018. **Принята в печать:** 27.05.2019.

Article received: 16.07.2018. **Accepted for publication:** 27.05.2019.

ГРИГОРИЙ АНТОНОВИЧ ЗАХАРЬИН — ВЫДАЮЩИЙСЯ КЛИНИЦИСТ XIX ВЕКА (К 190-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Н.Ю. Натальская, Н.Н. Чуфистова

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

Контакты: Наталья Николаевна Чуфистова natasha-chufistova@yandex.ru

Врач должен быть независим не только как поэт, как художник, но выше этого:
как деятель, которому доверяют самое дорогое — здоровье и жизнь.

Г.А. Захарьин

GRIGORY ANTONOVICH ZAKHARYIN, AN OUTSTANDING CLINICIAN OF THE 19TH CENTURY (CELEBRATING THE 190TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)

N. Yu. Natal'skaya, N. N. Chufistova

Ryazan State Medical University n. a. acad. I. P. Pavlov, Ministry of Health of Russia;
9 Vysokovoltmaya St., Ryazan 390026, Russia



Григорий Антонович Захарьин
Grigory Antonovich Zakharyin

Григорий Антонович Захарьин занимает видное место в истории русской медицины как один из крупнейших клиницистов-практиков, талантливейших терапевтов и ученых второй половины XIX в.

Г.А. Захарьин родился 8 февраля 1829 г. в Пензе, но все его детство прошло в Саратовской губернии. Семья Захарьиных относилась к старинному боярскому роду, известному еще со времен Московской Руси. Его отец был ротмистром в отставке, мать — внучкой знаменитого профессора, президента Московской

медико-хирургической академии. Будущий ученый получил прекрасное образование. После успешного окончания Саратовской гимназии он поступил на медицинский факультет Московского университета. Его учителями были выдающиеся люди: физиолог И.Т. Глебов, терапевт и педагог И.В. Варвинский, опытный практик А.И. Овер. Именно А.И. Овер увидел талант студента и, когда тот с отличием окончил университет в 1852 г., рекомендовал его в ординатуру факультетской терапевтической клиники. Будучи ординатором, Г.А. Захарьин начинает проявлять себя как перспективный ученый: пишет статьи для «Московского врачебного журнала» в виде обзоров работ видных представителей европейской медицины, а именно Р. Вирхова («Образование полостей в легких»), Франциуса («Развитие периферической нервной системы»), Рамботона («Значение месячного очищения»). С 1852 по 1854 г. работает над диссертацией «Учение о послеродовых заболеваниях», которую блестяще защитил в 1854 г.

В 1855 г. после успешного сообщения на тему «Приготавливается ли в печени сахар» Г.А. Захарьина избирают членом Физико-медицинского общества в Москве, что ярко свидетельствует о признании его научного имени.

С 1856 по 1859 г. А. Захарьин находится за границей — во Франции, Германии, Австрии. Он работает в лучших клиниках и лабораториях, слушает лекции известных ученых: А. Труссо, К. Бернара, Л. Траубе, Р. Вирхова.

По возвращении из-за границы ученый приступает к чтению лекций по курсу диагностики и преподает эту дисциплину до 1864 г. Он выступает в Физико-медицинском обществе с докладами «Случай произведенной трахеотомии», «Редкая форма лейкемии». Авторитет Г.А. Захарьина в научных кругах начинает расти. В 1864 г. он становится директором факультетской терапевтической кафедры Московского университета и работает на этой должности до 1896 г. [1].

Г.А. Захарьин принадлежал к числу сильных и сложных натур. Настойчивость, целеустремленность, железная логика, несгибаемый и твердый характер характеризуют всю его деятельность. В.Ф. Снегирев писал о нем так: «Он сочетал в себе множество крайностей, иногда совершенно парадоксальных. Доверчивость и подозрительность, расчетливость и сдержанность, аскетизм и гуманность при его страстной натуре уживались в нем вполне» [2].

Г.А. Захарьин был убежденным консерватором, приверженцем сугубо эмпирического подхода в клинической медицине. Его популярность как искусного диагноста и врача росла из года в год. К нему съезжались люди со всех уголков России. Так, А.П. Чехов, высоко оценивая талант Г.А. Захарьина, отмечал: «Из писателей предпочитаю Толстого, а из врачей — Захарьина».

Основой лечебной деятельности Григория Антоновича являлся индивидуальный подход к каждому больному. Один только расспрос и беседа с больным занимали у него 2–3 часа — именно этому клиницист придавал большое значение. Он обобщил основы клинического мышления: последовательность сбора информации и этапы принятия решения. «Анамнестический» метод Захарьина, по словам А. Юшара, «доведенный до высоты искусства», был принят даже в Европе и до настоящего времени является фундаментом диагностики [3].

Г.А. Захарьин строил сбор анамнеза не как свободный рассказ больного, а как целеустремленный расспрос в виде ряда четко задаваемых вопросов, целью которых было тщательное изучение условий, образа жизни больного, его наследственности, выявление причин, вызвавших болезненное состояние [4]. Наряду с этим он уделял внимание и оценке объективного состояния больного, используя физикальные методы обследования, а также применял лабораторные методы. Однако Г.А. Захарьин решительно возражал против сведения больного лишь к техническим способам обследования, так как в результате этого больной со всеми своими жалобами и особенностями отодвигается на второй план. Поэтому свою систему диагностики он рассматривал не как механический процесс сбора информации о болезни, а как творческий акт клинического мышления, направленный на установление основного диагноза и сопутствующих расстройств.

Лечение, назначенное Г.А. Захарьиним, было глубоко продуманным и необременительным для больного. Он вводил в практику новые лекарственные средства, но только после их тщательной предварительной проверки. Избегая полипрагмазии, доктор был сторонником комплексного лечения и кроме препаратов использовал личную гигиену, диету, физиотерапию, бальнеотерапию и климатическое лечение [4]. Григорий Антонович был искуснейшим психотерапевтом. Он придавал беседе с больным огромное значение, отмечая, что для успеха лечения врач должен приободрять пациента.

Г.А. Захарьин славился и как лектор, читавший всегда в переполненных аудиториях. Его лекции отличались необыкновенной ясностью и простотой изложения. Он всегда помнил, что не аудитория для него, а он для аудитории, и слушатели это ощущали с самого начала лекции. Г.А. Захарьин старался научить самостоятельно мыслить будущих врачей, ставя их на твердую почву научной ориентировки. Его выступления являлись образцом врачебного мышления, необычайной наблюдательности.

Педагог придавал большое значение поликлиническим занятиям со студентами, так как считал, что «амбулантные клиники дают возможность наблюдать течение и лечение болезней не только в больничной обстановке, а в разнообразных бытовых условиях». Он воспитал целую плеяду талантливых ученых и последователей, среди которых И.Ф. Филатов (педиатр), В.Ф. Снегирев (акушер-гинеколог), А.А. Остроумов (терапевт), А.Я. Кожевников (невропатолог) и многие другие [1].

Есть все основания считать Г.А. Захарьина также и реформатором преподавания внутренних болезней. Он был в числе тех, кто первыми осознали необходимость дифференциации медицины и создания новых научных и учебных дисциплин. «Нам, терапевтам, нельзя всего знать... нам необходимы специалисты, а специалистам нужна стационарная клиника», — говорил он и добивался выделения самостоятельных курсов детских, женских, нервных, кожных и венерических болезней, оториноларингологии. Благодаря Г.А. Захарьину были организованы первые детские клиники в русских университетах (1866 г.) и первая гинекологическая клиника, для формирования которых он выделил «свои» койки из небогатого фонда Факультетской терапевтической клиники. Он стремился к усовершенствованию учебного процесса. Так, с его помощью была создана система трехэтапного изучения внутренних болезней, а именно последовательно в клиниках пропедевтики (I курс), факультетской (IV курс) и госпитальной (V курс) терапии, сохранившаяся до настоящего времени [5].

Трудно назвать какую-то область медицины, в которой Г.А. Захарьин не проявил себя. Им было опубликовано более сорока работ, многие из которых и по сей день не потеряли своего теоретического и практического

интереса. В 1889 г. он впервые обратил внимание на определенные участки кожи, в которых при заболеваниях внутренних органов появлялись боли и повышение чувствительности. Позже, в 1893–1896 гг. Г. Гед дал этим зонам детальное описание — отсюда название «зоны Захарьина—Геда».

Г.А. Захарьину принадлежит детально разработанная клиническая семиотика сифилиса сердца, сифилиса и туберкулеза легких, сифилитического поражения артерий, которое он отличал от атеросклероза [5]. Г.А. Захарьин дал основы дифференциальной диагностики легочного туберкулеза и сифилитической пневмонии, начал активно использовать кумыс в терапии туберкулеза. Ученый представил оригинальную теорию особой формы хронического малокровия — хлороза, которая расценивает это заболевание как эндокринное расстройство, провоцируемое нервными нарушениями. Он отметил положительное влияние каломеля при заболеваниях печени, выдвинул инфекционную теорию развития желчекаменной болезни.

Григорий Антонович Захарьин был крупнейшим терапевтом-гигиенистом. В первые годы своей деятельности ему пришлось вести упорную борьбу с антисанитарией, широко распространенной в то время в быту не только ремесленников и рабочих, но и московских купцов, вельмож. Он считал, что к появлению многих болезней причастны вредные условия окружающей среды, и упорно объяснял населению значение воздуха, света. Клиницист неоднократно отмечал: «Правильный гигиенический режим нужно начинать с детства» [3].

Г.А. Захарьина можно считать и основоположником отечественной курортологии. Он уделял большое внимание изучению климатических условий, дал научное обоснование действию минеральных вод, гидро-терапевтических процедур, бальнеотерапии, грязелечения, разработал показания и противопоказания к их применению. Григорий Антонович активно пропагандировал использование природных условий нашей страны. Г.А. Захарьин опубликовал «Основы бальнеотерапии практического врача», статью «Боржоми и Виши», впервые напечатанную 5 мая 1895 г. в «Московских ведомостях».

Главный же печатный труд Г.А. Захарьина — «Клинические лекции», первые выпуски которых изданы в 1889 г. Наиболее полно они изложены в издании 1910 г., уже после смерти ученого, под редакцией и со вступительной статьей его ученика В.Ф. Снегирева. Лекции были переведены на иностранные языки. Эти работы охватывают не только терапевтические болезни, но и урологические, инфекционные заболевания [5].

Без внимания талантливого клинициста не осталась и новая в то время отрасль естествознания — бактериология, для развития которой он предоставил помещения под лаборатории в своих клиниках.

Конец 1890 годов оказался наиболее тяжелым для Захарьина. На фоне проблем со здоровьем на его плечи легли большие объемы лечебной работы, в связи с чем постепенно начал падать уровень преподавательской и научной деятельности в возглавляемых им клиниках. Его имя стали связывать с правившим тогда Александром III, чье правление характеризовалось преследованием передовых людей. Позже Г.А. Захарьин принимает консервативную политическую позицию, в результате окончательно оттолкнув от себя медицинскую общественность. В 1896 г. он подал в отставку и ушел из университета. Через год Григорий Антонович скончался от нарушения мозгового кровообращения [3].

Долгое время имя Григория Антоновича Захарьина замалчивалось, как это было со многими передовыми людьми науки. Но время все расставляет на свои места. Невозможно предать забвению великие труды великого человека, ставшие настольной книгой для многих практикующих врачей. В настоящее время никто не отрицает его заслуги перед отечественной медициной. Григория Антоновича Захарьина по праву считают основоположником московской терапевтической школы, ему посвящают книги, статьи, очерки, чтения, конференции. Врачебная деятельность Г.А. Захарьина сыграла огромную роль в развитии не только русской, но и мировой клинической медицины. Хочется еще раз подчеркнуть уникальность и могущество нашей страны, богатство которой состоит в таких замечательных людях, как Григорий Антонович Захарьин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лушников А.Г. Захарьин Г.А. М.: Медицина, 1974. [Lushnikov A.G. Zakharyin G.A. Moscow: Meditsina, 1974. (In Russ.).]
2. Маколкин В.И., Недоступ А.В. Г.А. Захарьин — один из основоположников московской школы терапевтов. Терапевтический архив 2005;77(1):88–90. PMID: 15759464. [Makolkin V.I., Nedostup A.V. G. A. Zakharyin is one of the founders of the Moscow school of therapists. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2005;77(1):88–90. (In Russ.).]
3. Гукасян А.Г. Григорий Антонович Захарьин. В сб.: Люди русской науки: очерки о выдающихся деятелях естествознания и техники. М.: Физматгиз, 1963. [Gukasyan A.G. Grigory Antonovich Zakharyin. In book: People of Russian science: essays about prominent figures of science and technology. Moscow: Fizmatgiz, 1963. (In Russ.).]
4. Бородулин В.И. Г.А. Захарьин: на перепутье клинической медицины. Клиническая медицина 1998;76(7):72–7. PMID: 9742787. [Borodulin V.I. G. A. Zakharyin: on the crossroads of clinical medicine. Clinical medicine 1998;76(7):72–7. PMID: 9742787. [Borodulin V.I.]

G.A. Zakharyin: at the crossroads of clinical medicine. Clinicheskaya meditsina = Clinical Medicine 1998;76;(7):72–7].

5. Гукасян А.Г., Чернов А.З. Захарьин Григорий Антонович. В кн.: Большая медицинская энциклопедия. М.: Советская энциклопедия, 1978.

[Ghukasyan A.G., Chernov A.Z. Anton Grigory Zakharyin. In book: Great medical encyclopedia. Moscow: Sovetskaya entsiclopediy, 1978. (In Russ.)].

ORCID авторов/ORCID of authors:

Н.Ю. Натальская/N.Yu. Natalskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8287-1157>

Н.Н. Чуфистова/N.N. Chufistova: <https://orcid.org/0000-0003-4597-0417>

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

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

РЕЦЕНЗЕНТЫ ЖУРНАЛА «КЛИНИЦИСТ» в 2018 г.

Бондаренко Ирина Зиятовна (Москва)

Ветчинникова Ольга Николаевна (Москва)

Викулова Ольга Константиновна (Москва)

Гиляров Михаил Юрьевич (Москва)

Грачев Александр Евгеньевич (Москва)

Джндоян Зинаида Титаловна (Ереван)

Дмитриева Надежда Анатольевна (Москва)

Ежов Марат Владиславович (Москва)

Камчатнов Павел Рудольфович (Москва)

Клименко Алеся Александровна (Москва)

Константинова Екатерина Владимировна (Москва)

Краснова Татьяна Сергеевна (Москва)

Мурадянц Анаида Арсентьевна (Москва)

Новиков Павел Игоревич (Москва)

Перетокина Елена Викторовна (Москва)

Рамеев Вилен Вилевич (Москва)

Резник Елена Владимировна (Москва)

Сумин Алексей Николаевич (Кемерово)

Смирнова Марина Игоревна (Москва)

Смитиенко Илья Олегович (Москва)

Филиппов Евгений Владимирович (Рязань)

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

МАТЕРИАЛЫ

КОНКУРСА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ, ВРАЧЕЙ И СТУДЕНТОВ*

VII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«НЕСТЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

28 марта 2019 г.
г. Москва

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ — антибактериальная терапия	ОАК — общий анализ крови
АГ — артериальная гипертензия	ОАМ — общий анализ мочи
АД — артериальное давление	ОБП — органы брюшной полости
АЛТ — аланинаминотрансфераза	ОГК — органы грудной клетки
АНА — антинуклеарные антитела	ОСЖ — околоушные слюнные железы
АНФ — антинуклеарный фактор	ПСПбГМУ — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела	ПТБС — правый тазобедренный сустав
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент	ПФА — пирофосфатная артропатия
АСЛО — антистрептолизин-О	ПФС — пястно-фаланговый сустав
АСС — антисинтетазный синдром	РА — ревматоидный артрит
АСТ — аспаратаминотрансфераза	РФ — ревматоидный фактор
АТ — антитела	РГ — рентгенография
АФС — антифосфолипидный синдром	РКБ — республиканская клиническая больница
АЦЦП — антитела циклического цитруллинового пептида	СВ — системный васкулит
БАК — биохимический анализ крови	СКВ — системная красная волчанка
ВТЭО — венозное тромботическое осложнение	СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза	СОЭ — скорость оседания эритроцитов
ГК — глюкокортикоид	СПК — склеродермический почечный криз
ГКБ — городская клиническая больница	СРБ — С-реактивный белок
ГКС — глюкокортикостероиды	СРЗ — системное ревматическое заболевание
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота	ССД — системная склеродермия
ДПМ — дерматополимиозит	ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ИМТ — индекс массы тела	УДХК — урсодезоксихолевая кислота
ИЭ — инфекционный эндокардит	УЗДГ — ультразвуковая доплерография
КНВПБ — клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней	УЗИ — ультразвуковое исследование
КТ — компьютерная томография	ФК — функциональный класс
КФК — креатинфосфокиназа	ХБП — хроническая болезнь почек
ЛТБС — левый тазобедренный сустав	ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы
МП — метилпреднизолон	ЦФ — циклофосфан, циклофосфамид
МПО — миелопероксидаза	ЧДД — частота дыхательных движений
МРТ — магнитно-резонансная томография	ЧСС — частота сердечных сокращений
МСЖ — малые слюнные железы	ЭГПА — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография	ЭхоКГ — эхокардиография
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты	Нв — гемоглобин
	Ig — иммуноглобулин

СЛУЧАЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИММУННОЙ КРАПИВНИЦЫ

А.И. Аксенов

Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Астрахань
e-mail: dofa@km.ru

Цель работы — представить клинический случай, демонстрирующий сложный дифференциально-диагностический поиск, позволивший исключить заподозренное системное ревматическое заболевание (СРЗ) и поставить верный клинический диагноз.

Материалы и методы. *Больная В., 30 лет, жалобы: суставной синдром правого коленного сустава — боль при сгибании и ходьбе; сыпь пятнистого характера на лице, шее, груди и верхних конечностях. Анамнез жизни спокоен. Суставной синдром отмечает в течение 2 лет. Больная обращалась в поликлиническое отделение, где был поставлен диагноз «неспецифический артрит», даны рекомендации по симптоматическому обезболиванию. Дальнейшего обследования не было. Сыпь больная отмечает последние 10 лет, высыпания носят пятнистый характер, появляются спонтанно на лице, груди, предплечьях, исчезают через 10–20 мин. Последний месяц появились зуд, остаточное шелушение после разрешения сыпи. Больная за помощью не обращалась.*

Результаты. *Состояние удовлетворительное. Рост 165 см, индекс массы тела (ИМТ) — 34,5 кг/м², гиперстеник, сознание ясное. Кожа матового и воскового оттенка. На лице над верхней губой наблюдается незначительное мелко-пластинчатое шелушение, на подбородке — участок эритематозной инфильтрации. На груди присутствует мелкая пятнистая сыпь, элементы без инфильтрации, расположены близко друг к другу. Со стороны других органов и систем — без особенностей. Правый коленный сустав увеличен в размере, +2 см в диаметре, контур сустава сглажен, движения умеренно болезненные. На рентгенографии (РГ) отмечается незначительное сужение суставной щели I степени, протяженный участок субхондрального остеопороза суставной поверхности большеберцовой кости. В общем анализе крови (ОАК): лейкоцитоз $11,0 \times 10^9/\text{л}$ (формула не изменена), Hb 118 г/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 21 мм/ч. Общий анализ мочи (ОАМ) без особенностей. Поскольку больная перенесла 1 мес назад тонзиллофарингит, первым шагом стало исключение острой ревматической лихорадки. Антistreptоллизин-О (АСЛО): 97,0 ЕД/мл, С-реактивный белок (СРБ) ультрасенситивный: 3,69 мг/л, фибриноген: 2,4 г/л, ревматоидный фактор (РФ): 7,0 МЕд/мл. При наличии умеренного воспалительного процесса, суставного синдрома, кожных проявлений был предположен диагноз: артрит коленного сустава на фоне системного ревматического заболевания; системная красная волчанка (СКВ), кожная*

форма. Проведен расширенный скрининг диагностики СРЗ — антинуклеарный фактор (АНФ): титр антинуклеарных антител (АНА АТ) с определением 8 типов свечения. Результат: АТ 1 : 320, сочетание гомогенного диффузного и мелкогранулярного типов свечения — DFS70. АТ к цитруллинированному виментину (анти-MCV IgG): 5,5 ЕД/мл, АТ к экстрагированным ядерным антигенам RNP/Sm IgG: 0,9, АТ к нуклеосомам IgG: 3,7 МЕ/мл, АТ к нативной двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) IgG: 12,0 МЕ/мл. Результаты находятся в референсных пределах для здоровых лиц, что исключает наличие у больной СРЗ. Специфика типа свечения DFS70 позволила предположить наличие других заболеваний аутоиммунного характера. Тип телосложения, восковидный оттенок кожи дали основание провести оценку гормонального статуса щитовидной железы: тиреотропный гормон 4,945 мкмо/л, тироксин свободный 8,8 пмо/л, АТ к тиреоглобулину 604,85 МЕ/л. Эти данные говорят о наличии аутоиммунного тиреоидита. Сыпь носила уртикарный характер, воспаление околоушных тканей не было обусловлено острым реактивным артритом. Был предположен диагноз хронической крапивницы, проведено обследование: общий уровень IgE 48,0 МЕ/мл, циркулирующие иммунные комплексы 6,06 МЕ/л, С₃-компонент комплемента 1,0 г/л, С₄-компонент комплемента 0,2 г/л. Вероятно, данная крапивница связана с нарушениями иммунной системы, образованием иммунных комплексов. Был выставлен диагноз: хроническая иммунная крапивница; аутоиммунный тиреоидит; клинический эутиреоз; деформирующий остеоартроз I степени правого коленного сустава. Начата терапия: блокаторы гистаминовых рецепторов II поколения, нестероидные противовоспалительные препараты с целью подавления активного воспаления. Через 10 дней состояние значительно улучшилось: суставной синдром купирован, кожные проявления исчезли полностью. Терапия и наблюдение за больной продолжаются.

Заключение. Представленное наблюдение демонстрирует сложность диагностического поиска при наличии длительного суставного синдрома и полиморфных кожных проявлений. Постановке правильного диагноза помогла настороженность в отношении СРЗ. Антинуклеарный фактор может выявляться и при других заболеваниях с аутоиммунным компонентом. Особенность данного случая в сохранности гормонального фона щитовидной железы и достижении быстрого терапевтического эффекта при использовании базовых схем лечения.

СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СУСТАВНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТКИ С ДИАГНОЗОМ РОЗАЦЕА ПРИ СИНДРОМЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ СДВИГОВ

В.А. Александров^{1,2}, Н.В. Никитина¹,
А.В. Александров^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»,
Волгоград;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Волгоград
e-mail: imlab@mail.ru

Цель работы — показать на представленном клиническом случае особенности диагностики и лечения суставного синдрома у пациентки с диагнозом розацеа на фоне ярко выраженного синдрома иммунологических нарушений.

Материалы и методы. Пациентка П., 1971 г.р., в сентябре 2015 г. обратилась с жалобами на боли в правом тазобедренном суставе (ПТБС) в Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского. Результаты клинко-лабораторного и инструментального обследования: коксит по данным ультразвукового исследования (УЗИ), СОЭ 29 мм/ч, СРБ 11,3 г/л; ОАК, ОАМ и биохимические показатели крови в норме. Пациентка была направлена на магнитно-резонансную томографию (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений, тазобедренных суставов, HLA-B27, а также обследование на наличие урогенитальной инфекции. Были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты.

Результаты. При повторном визите пациентки была отмечена отрицательная симптоматика: сохранялись боли в области ПТБС, появились болевые ощущения в области правого голеностопного сустава и дактилит III пальца правой кисти (визуально и по данным УЗИ). Представлены результаты исследований — МРТ: признаки остеоартроза тазобедренных суставов, обследование на наличие урогенитальной инфекции (хламидии, уреаплазма, микоплазма) серологически и методом полимеразной цепной реакции — отрицательно; HLA-B27 — не обнаружен. Больной назначен сульфасалазин по рекомендованной схеме от 500 мг/сут с увеличением еженедельно до 2 г/сут (под контролем ОАК, ОАМ, биохимических показателей). На фоне приема сульфасалазина (осмотр через 1 мес) отмечена незначительная положительная динамика суставного синдрома (снижение болевых ощущений в области ПТБС, исчезновение припухлости в области правого голеностопного сустава, признаки коксита по данным УЗИ не обнаружены). Но у пациентки появились преходящие папулезные высыпания в области лица (с легким зудом), скованность в кистях и стопах, легкий субфебрилитет по вечерам; лабораторные показатели (ОАК, ОАМ и биохимический

анализ) были в норме, кроме РФ — 113 (0–15 ЕД/л). Доза сульфасалазина была снижена до 1000 мг/сут. Через 3 нед пациентка обратилась вновь с ухудшением самочувствия и усилением папулезных высыпаний на лице, слезоточивостью, скованностью во всех суставах (особенно ПТБС). В иммунологическом анализе крови: антитела циклического цитруллинового пептида (АЦЦП) 0,505 (до 20 ед), АТ к н-ДНК 2,64 (до 25 ед), титр АНФ 1 : 2560 (до 1 : 80). В связи с полученными анализами сульфасалазин был отменен и назначен плаквенил (200 мг 2 раза в день с осмотром глазного дна каждые 3 мес). По результатам проведенного обследования и консультации в Областном региональном ревматологическом центре был выставлен диагноз: недифференцированный серопозитивный (РФ 113 ЕД/л.) артрит, без сакроилеита, АЦЦП негативный, HLA-B27 негативный, синдром иммунологических изменений (АНФ 1 : 2560). Рекомендации перейти на прием метотрексата пациентка отвергла и продолжила принимать плаквенил. Постепенно она стала отмечать выраженное слезотечение, конъюнктивит и частое появление красной папулезно-пустулезной сыпи на лице. По результатам консультации у дерматолога выставлен диагноз: офтальморозацеа. Исследования сыворотки крови на наличие АТ к *Helicobacter pylori* и функции щитовидной железы не выявили патологических изменений. Системная и топическая терапия розацеа (тетрациклин, сульфацетамид натрия, тиосульфат натрия) оказала определенный положительный эффект на проявления заболевания со стороны кожи и глаз. Сохранились жалобы на боли, скованность во всех суставах. При отсутствии эффективности проведенных процедур плазмафереза (общая слабость, усиление высыпаний на лице, СОЭ 33 мм/ч, РФ 143 ЕД/л, СРБ 19 г/л, АНФ 1 : 5120), последующего 2-месячного приема препарата Арава 20 мг/сут (артралгия, скованность, резкое выпадение волос, усиление высыпаний на лице, РФ 34 ЕД/л, АНФ 1 : 5120) и на фоне сформировавшегося у пациентки отрицательного отношения к любой терапии было принято решение об отмене всех лекарственных препаратов. В настоящее время пациентка находится на диспансерном наблюдении в НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского (сохраняются артралгия, астенический синдром и высокий уровень АНФ 1 : 5120) с диагнозом: розацеа, кожно-глазная форма; синдром иммунологических нарушений (АНФ 1 : 5120); двусторонний коксартроз II–III стадии справа, I–II — слева.

Заключение. При комплексном анализе клинко-лабораторных и анамнестических данных наличие, выраженность дисрегуляции иммунной системы и прогрессирование суставного синдрома у данной пациентки мы связываем с циклическим течением ее основного заболевания — розацеа.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА ПОД МАСКОЙ СУСТАВНОГО СИНДРОМА ПРИ СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКЕ

А.Р. Арутюнян

Кафедра внутренних болезней «ЕГМУ им. Мхитара Гераци»,
«Ревматология», Армения, Ереван
e-mail: annieharutyunian@gmail.com

Цель работы — описать случай развития дебюта анкилозирующего спондилита под маской суставного синдрома при семейной средиземноморской лихорадке.

Материалы и методы. Пациент Н., 39 лет, с детства ощущал боли в области грудной клетки с одышкой, протекавшие на фоне фебрильной температуры. В 11-летнем возрасте пациент был госпитализирован в стационар по поводу лихорадки неясной этиологии. Проведенная РГ грудной клетки выявила экссудативный плеврит. Эпизоды лихорадки повторялись, но определенной периодичности не было. В 2000 г., когда больной находился в США, имел место артрит левого плюснефалангового сустава. В дальнейшем артрит распространился на коленные и голеностопные суставы. Результаты обследования: СОЭ 111 мм/ч, СРБ 173 мг/л, выявлена анемия. Исключены инфекционная этиология артритов и онкологические заболевания. По данным МРТ — отек мягких тканей, околоуставная деминерализация костей стоп. МРТ крестцово-поясничных сочленений патологий не выявила. На дистальном метафизе левой бедренной кости — экзостоз. В 2001 г. был поставлен диагноз: хроническая воспалительная артропатия неясной этиологии. Проведено лечение: неоднократные пункции синовиальной жидкости с последующими внутрисуставными введениями глюкокортикостероидов (ГКС), назначен диклофенак 150 мг/сут, депо-медрол 60 мг/сут. Однако проведенное лечение осталось без эффекта. Артрит и артралгия прогрессировали, появились боли в спине. В 2002 г. больной переехал в Армению. На протяжении первых лет отмечалась относительная ремиссия, суставы не беспокоили. В ноябре 2002 г. у пациента выявлены умеренный правосторонний сакроилеит, пяточные шпоры, спленомегалия. В 2006 г. впервые появились абдоминальные боли длительностью 2–3 дня с температурной реакцией. После окончания приступа чувствовал себя практически здоровым. В феврале 2008 г. больной прошел молекулярную диагностику: выявлены мутации гена MEFV хромосомы 16 M694I, M680I, 2 мутации в компунд-гетерозиготном состоянии. В июне 2008 г. повторились артриты в виде симметричных поражений лучезапястных, голеностопных и коленных суставов. Пациент получал дипроспан, цефтриаксон и диклак, однако без эффекта. В сентябре 2008 г. больной с обострением поступил в Университетскую больницу «Мурацан» с жалобами на приступообразные боли в грудной клетке и животе длительностью 2–3 дня, сопровождающиеся

повышением температуры до 38,5 °С, на боли и отеки периферических суставов, боли в поясничном отделе позвоночника. Определялся отек лучезапястных суставов с ограничением движения, коленных суставов (больше — левого), болезненность при пальпации в поясничном отделе позвоночника, особенно в области крестцово-поясничных сочленений. Установлен диагноз: семейная средиземноморская лихорадка, смешанная форма; выраженный затыжной суставной синдром коленных и лучезапястных суставов; правосторонний сакроилеит, спленомегалия. Было назначено и проведено лечение (колхицин 1 мг/сут, НПВП, кеналог 40 мг № 1 в/с) с положительным эффектом. В 2012 г. — очередная госпитализация: жалобы на распространенные постоянные боли по всему позвоночнику, боль и отеки в периферических суставах. Объективно: положительные симптомы Отта, Шобера и Томайера, выпрямление физиологических изгибов позвоночника, напряженность паравертебральных мышц. СОЭ 55 мм/ч, СРБ 72 мг/л. РГ: двусторонний сакроилеит, спондилодисцит, кифосколиоз, квадратизация позвонков, CVII–CVIII — клиновидная деформация. Был поставлен новый диагноз: анкилозирующий спондилит; семейная средиземноморская лихорадка, смешанная форма. В качестве базисной терапии назначен сульфасалазин, от которого пациент отказался. Болезнь прогрессировала с частыми обострениями и госпитализациями. Больной получал только НПВП, гормоны, колхицин. На протяжении всего времени показатели воспалительной активности (СОЭ 56 мм/ч, СРБ 48 мг/л) оставались высокими. В 2017 г. при очередной госпитализации был назначен этанерцепт 50 мг/нед подкожно, на фоне чего снизились показатели воспалительной активности, обострений нет.

Заключение. Семейная средиземноморская лихорадка может протекать в виде атипичного суставного синдрома. В подавляющем большинстве случаев поражается коленный сустав. У небольшого числа пациентов формируется картина, напоминающая спондилит, а также может наблюдаться односторонний сакроилеит («бехтеревоподобный синдром»), резистентный к колхицинотерапии. Однако суставной синдром у пациента прогрессировал, и выявились классические суставные и клинические проявления, которые свойственны болезни Бехтерева. Не исключено, что хронический артрит при семейной средиземноморской лихорадке представляет собой дебют формирования второго, истинного ревматического заболевания аутоиммунной природы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДВУСТОРОННЕГО АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ У БЕРЕМЕННОЙ МЕТОДОМ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

М.Д. Боровских, О.В. Теплякова

Кафедра поликлинической терапии, ультразвуковой
и функциональной диагностики ФГБОУ ВО
«Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Екатеринбург
e-mail: m.d.borovskikh@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай двустороннего асептического остеонекроза головки бедренной кости у 45-летней женщины во время беременности методом экстракорпорального оплодотворения.

Материалы и методы. Пациентка В., 45 лет, обратилась на прием к ревматологу с жалобами на боли механического характера в области голеностопных и левом коленном суставах, изменение походки по типу утиной. В анамнезе 2 беременности: в 18 лет — закончившаяся прерыванием по желанию пациентки, и в 44 года — экстракорпоральное оплодотворение с собственными ооцитами. Считает себя больной с 24-й недели беременности, когда появились и постепенно прогрессировали ранее указанные симптомы, вплоть до невозможности самостоятельного передвижения перед родами. В связи с характерной клинической картиной было предположено наличие остеомалации беременных, но произвести дородовую компьютерную томографию (КТ) области тазобедренных суставов не представилось возможным из-за риска для плода. В качестве анальгетиков получала парацетамол и ибупрофен. Роды были произведены в срок 39 нед методом кесарева сечения. В родильном доме осмотрена терапевтом, установлен диагноз недифференцированного артрита голеностопных суставов, назначен прием мелоксикама. При проведении рекомендованного обследования лабораторной активности не выявлено, РФ, АТ к ДНК — отрицательные. В дальнейшем для верификации диагноза и решения вопроса о назначении базисной терапии пациентка была направлена к ревматологу в г. Екатеринбург. Через 3 нед отмечены уменьшение болевого синдрома, возможность самостоятельного передвижения. Сопутствующая патология: гипотиреоз, прием левотироксина натрия 50 мг/сут.

Результаты. На момент осмотра коленные, голеностопные и тазобедренные суставы визуально не изменены. При пальпации температура кожи в норме, межсуставная щель безболезненна. При осмотре выявлено ограничение наружной ротации в левом тазобедренном суставе (ЛТБС) до 45–50°. Движения в коленных, голеностопных суставах в достаточном объеме, без болезненных ощущений. Боль по визуальной аналоговой шкале в тазобедренных суставах в покое — 26 мм, при движениях — 48 мм. Других изменений при физикальном исследовании не выявлено. Предположено наличие остеомалации. В ходе обследования установлено: уровень 25-ОН

витамина D 10,20 нг/мл (норма <30 нг/мл), концентрация кальция 2,2 ммоль/л, фосфора — 1,3 ммоль/л, щелочной фосфатазы — 106,85 ЕД — все в пределах референсных значений. Выполнена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) вен нижних конечностей — патологии выявлено не было. КТ-исследование тазобедренных суставов: выявлены симметричные участки разрежения костной ткани 15 × 8 мм слева и 10 × 6 мм справа со сглаженностью костного рисунка губчатого вещества и нарушением целостности кортикальной пластинки по типу «яичной скорлупы». Заключение: двусторонний асептический некроз головок бедренных костей, стадия IIIA по Steinberg. КТ-исследование голеностопных суставов: выявлен региональный остеопороз голеностопных суставов, зон псевдопереломов не выявлено. Установлен клинический диагноз: двусторонний асептический некроз головок бедра IIIA по Steinberg. Дефицит витамина D. Наличие болей в левом коленном суставе объяснено иррадиацией из тазобедренного сустава, в голеностопных суставах — перегрузкой по причине формирования анталгической походки. В связи с небольшой по размеру зоной повреждения (<15 % объема головки бедренной кости) принято решение о консервативном лечении: разгрузка суставов, опора на трость при ходьбе, мелоксикам 15 мг в день по потребности, холекальциферол 50 000 МЕ/нед в течение 2 мес с последующим переводом на поддерживающие дозировки. Через 2 мес отмечена положительная динамика: отсутствие жалоб на боли, полный объем движений в тазобедренных суставах, нормализация походки, нормализация уровня 25-ОН витамина D (53 нг/мл).

Заключение. Заболевание дебютирует, как правило, между концом II триместра беременности и I мес после родов, что согласуется с нашим наблюдением. Особенностью представленного случая является развитие асептического некроза после процедуры экстракорпорального оплодотворения. Не исключено, что стимуляция яичников, а также дополнительная поддержка прогестероном могли явиться фактором риска заболевания.

СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА, ЛЮПУС-НЕФРИТ: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА

Д.М. Вельямидова

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль
e-mail: grandemonde@gmail.com

Цель работы — освещение вопроса о сложностях дифференциальной диагностики и постановки окончательного диагноза у больных СКВ с невыраженными клиническими проявлениями в дебюте.

Материалы и методы. Пациент Х., 35 лет. С 2015 г. были проведены ОАК, биохимический анализ крови (БАК), УЗИ, УЗДГ и дуплексное сканирование сосудов почек,

анализ крови на содержание АНФ, антифосфолипидных АТ, АТ к нативной ДНК.

Результаты. Данный клинический случай вызвал значительные затруднения при постановке диагноза и подборе лекарственной терапии. Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным с ноября 2015 г., ранее патологии почек не отмечалось. В том же месяце прошел обследование по поводу простатита. Получал лечение у уролога, находился под наблюдением в течение 2 лет. В ноябре 2017 г. проходил лечение у невролога из-за наличия болевого синдрома в поясничной области, так как проводимое урологом лечение не оказало должного эффекта. Обратился к нефрологу 03.07.2018, обследование выявило хронический гломерулонефрит, азотемию, анемию, не исключен амилоидоз почек. Был госпитализирован в нефрологическое отделение Областной клинической больницы 19.07.2018. В результате проведенных исследований был выставлен основной клинический диагноз: неуточненная нефропатия с исходом в нефросклероз; осложнения — хроническая болезнь почек (ХБП), стадия IV, гиперурикемия; сопутствующий диагноз: кисты левой почки. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКО-EP1: 28 мл/мин. Обратился на консультацию к ревматологу с жалобами на слабость, головокружение, преходящие головные боли, боли в ногах, в эпигастрии. Заключение: хроническая болезнь почек III–IV стадии, убедительных данных об аутоиммунной патологии нет, однако для уточнения характера поражения почек необходима биопсия с последующим гистохимическим исследованием. УЗИ от 07.09.2018 — кисты почек. Двусторонний нефроптоз. Повышение показателей резистентности кровотока в артериях обеих почек (затрудненная перфузия, видимо, связанная с паренхиматозными изменениями). В исследовании крови от 07.09.2018 на наличие АТ к ДНК обнаружено повышение титра до 191 Е/мл. С результатами исследований обратился на консультацию к ревматологу. Заключение: СКВ, подострое течение, волчаночный нефрит, ХБП III стадии, поражение суставов; не исключается серозит (боли в животе), активность 1–2 (в соответствии с диагностическими критериями: аортит, серозит, поражение почек, позитивность АТ к ДНК). Был госпитализирован 19.10.2018 в терапевтическое отделение Областной клинической больницы №8 для проведения пульс-терапии с жалобами на общую слабость, периодическое головокружение, головную боль на фоне повышенного артериального давления (АД), ноющие боли в коленных суставах, пояснице, кистях, болезненные высыпания на слизистой ротовой полости. Пациенту выставлен диагноз: СКВ, подострое течение, активность I стадии: артралгии, энантема, люпус-нефрит, АТ к нативной ДНК, синдром артериальной гипертензии (АГ). Сопутствующее заболевание: сахарный диабет 2-го типа (гликированный Hb <6,5 %). На фоне лечения отмечает улучшение самочувствия, уменьшение сухости во рту, болевого синдрома. Больной был выписан в удовлетвори-

тельном состоянии под наблюдение ревматолога по месту жительства с назначением принимать метилпреднизолон (МП) 24 мг/сут per os и рекомендацией последующего снижения дозы препарата.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует трудности в установлении диагноза СКВ, особенно на начальных этапах заболевания. Внимательность врача к каждому из симптомов и своевременное проведение диагностических мероприятий позволяют как можно раньше установить достоверный диагноз и назначить необходимую терапию.

АКСИАЛЬНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ ПОДАГРИЧЕСКОГО ТОФУСА В ГРУДНОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА

А.С. Гаффарова

Кафедра внутренней медицины № 2 II медицинского факультета Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь
e-mail: anife.gaffarova96@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай аксиальной локализации подагрического тофуса в грудном отделе позвоночника, манифестировавший неврологическими симптомами.

Материалы и методы. Больной Л. поступил в неврологическое отделение по месту жительства в декабре 2017 г. в связи с манифестацией неврологической симптоматики в виде грубого паранализа. С учетом данных МРТ о наличии паравентрикулярного инфильтрата по левому контуру остистых отростков грудных позвонков, распространяющегося на эпидуральную клетчатку, в качестве наиболее вероятной причины паранализа в начале диагностического поиска рассматривался эпидуральный абсцесс Th9. Однако проводившиеся лечебные мероприятия, включавшие антибактериальную (АБТ) и противовоспалительную терапию, оказались неэффективными. Из анамнеза пациента Л. было известно, что в течение 2 лет он болен подагрой, которая манифестировала в возрасте 42 лет в виде острого подагрического артрита I плюснефалангового сочленения с двух сторон. На протяжении года пациент отмечал 3–4 обострения, купируемые НПВП. Последнее обострение подагры было зафиксировано в 2017 г., плохо поддавалось лечению НПВП, витаминами группы B₆ и B₁₂, в качестве базисной противовоспалительной терапии ему был назначен аллопуринол в высоких дозах (450–600 мг/сут), который впоследствии больной самостоятельно отменил. Ранее у него также диагностировали тофус, который был удален хирургическим путем.

Результаты. Для уточнения диагноза провели КТ-исследование позвоночника, был визуализирован компонент плотностью 100 ЕдН с участками кальцификации на уровне Th₂–Th₁₀, не накапливавший контрастное вещество. Заключение радиолога: изменения в позвоночнике характерны для подагрического артрита с указанием

необходимости дифференциальной диагностики с анкилозирующим спондилитом. Нейрохирург согласился с заключением радиолога и рекомендовал консультацию ревматолога. С целью верификации диагноза с определением дальнейшей тактики лечения был госпитализирован в ревматологическое отделение РКБ им. Н.А. Семашко. Диагноз был подтвержден: хроническая тофусная подагра, тофус в области I пальца стопы (внутрисуставной), в грудном отделе позвоночника Th6–Th9, тяжелое течение. Подагрический полиартрит. Ro II–III стадии. Функциональная недостаточность II–III стадии (функциональное нарушение суставов – II стадии, функциональное нарушение позвоночника – III стадии). Больному было рекомендовано строгое соблюдение антиподагрической диеты, прием аллопуринола с достижением целевой дозы 300 мг/сут, НПВП и витаминов группы В. Данная лечебная тактика способствовала улучшению состояния пациента и реверсии неврологических симптомов: пациент стал передвигаться самостоятельно с помощью трости. При повторной МРТ отмечалось значительное уменьшение размеров паравентрикулярного инфильтрата.

Заключение. Данный клинический случай иллюстрирует системность патологического процесса при подагре с возможностью тофусного поражения позвоночника.

ФИБРОМИАЛГИЯ: КТО ВИНОВАТ И ЧТО ДЕЛАТЬ?

В.А. Горохова, М.С. Демина

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль
e-mail: VAGorokhova@yandex.ru

Цель работы – на клиническом примере продемонстрировать многоликость симптомов и сложность дифференциально-диагностического поиска при фибромиалгии.

Материалы и методы. Пациентка П., 46 лет, контролер, в 2008 г. впервые обратилась к врачу с жалобами на слабость, головокружение, тянущие боли в области шеи и ягодиц. Невролог диагностировал остеохондроз шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника с умеренным вертеброгенным и мышечно-тоническим болевым синдромом. Больной был назначен 14-дневный курс НПВП и миорелаксантов с непродолжительным эффектом. Головная боль и цервикалгия периодически продолжали беспокоить пациентку в последующие 3 года. В 2012 г. впервые возникли сильные боли в области ЛТБС с ограничением движений в нем из-за тугоподвижности. Травма исключена. На рентгенограмме ЛТБС структурных изменений костной ткани не обнаружено. НПВП, миорелаксанты, физиотерапия оказали минимальный эффект. Больная обращалась в офис врача общей практики с регулярностью 2–3 раза в год по поводу диффузной скелетно-мышечной боли в области спины,

шеи, ягодиц, ЛТБС. В 2014 г. присоединилась всеподавляющая усталость. В анализах крови, УЗИ вен и артерий нижних конечностей, брахиоцефальных артерий патологии не выявлено. В 2017 г. травматолог выставил диагноз левостороннего коксартроза. Назначены НПВП длительно, инъекционные и пероральные хондропротекторы: глюкозамин, хондроитин. Первый курс из 20 инъекций хондрогарда имел явный положительный эффект, но в 2017–2018 гг. лечение стало неэффективным. Боли в ЛТБС прогрессировали, по утрам со скованностью, иррадиацией в ягодицу и колено, в то же время болели голова, шея, спина, периодически – верхняя часть живота, было постоянное чувство усталости, разбитости, снижение работоспособности, сон стал чутким, по утрам не приносил явного отдыха, появилась плаксивость. Пациентка начала прихрамывать на левую ногу. В конце 2018 г. у травматолога возникло подозрение на асептический некроз головки левой бедренной кости на фоне коксартроза. Были рекомендованы МРТ, разгрузка сустава, ходьба с тростью. 06.01.2019 на серии МРТ костных травматических изменений не определяется. Выявлены признаки начальных дегенеративных изменений тазобедренных суставов. Данных о наличии асептического некроза головки бедренной кости нет. 09.01.2019 пациентка поступила в ревматологическое отделение на базе кафедры госпитальной терапии Ярославского государственного медицинского университета. Ревматологом выявлены достоверные критерии первичной фибромиалгии (ACR 2010) – индекс распространенной боли 8 баллов (ягодица/трохантер слева – 1 Б; бедро слева – 1 Б; шейный, верхний грудной, поясничный отделы позвоночника – 3 Б; плечевой пояс с двух сторон – 2 Б; живот – 1 Б) в сочетании с оценкой тяжести симптомов из 5 Б (разбитость – 2 Б, слабость – 1 Б, эмоциональные расстройства – 1 Б, соматические расстройства в виде гастралгий – 1 Б). Пациентке объяснили природу ее плохого самочувствия и возможность самоконтроля во время обострений (элемент терапии осознанностью), были назначены гидротерапия, йога, аэробные упражнения, миофасциальный релиз, дулоксетин 60 мг/сут. Через 7 дней терапии отмечена явная положительная динамика: исчезли головные боли, уменьшились суставные боли, улучшилось настроение.

Заключение. Маской фибромиалгии в данном случае явился суставной синдром на фоне остеохондроза и остеоартроза. Наличие диффузной скелетно-мышечной боли, болезненности в специфических анатомических зонах, чувства усталости наряду с эмоциональными и когнитивными нарушениями при отсутствии явно выраженной патологии в результатах лабораторно-инструментальных методов исследования, особенно у женщин старше 30 лет, должно нацеливать врачей общей практики, участковых терапевтов на проведение консилиума с обязательным привлечением квалифицированных ревматологов.

ПОД МАСКОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

И.И. Григорьева, А.В. Непочатай, Т.А. Раскина,
О.С. Малышенко*Кафедра пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский
университет» Минздрава России, Кемерово
e-mail: grigoreva.ii@yandex.ru*

Цель работы — описать клинический случай атипичного варианта дебюта лимфомы кожи под маской системного заболевания.

Материалы и методы. *Больная В., 65 лет, поступила в январе 2014 г. с жалобами на боль и скованность в I–V пястно-фаланговых (ПФС), проксимальных и дистальных межфаланговых суставах кистей, обоих лучезапястных и коленных суставах, побледнение кожи пальцев кистей при контакте с холодом с последующим ее покраснением, эритематозные высыпания на лице и теле, ухудшение зрения, язвочки в ротовой полости, ежедневную лихорадку до 39 °С. Из анамнеза известно, что больная в течение 5 лет страдает феноменом Рейно, в анамнезе отмечена также гипертоническая болезнь (принимает лозартан в дозе 100 мг/сут). Считает себя больной с мая 2013 г., когда на фоне острой респираторной вирусной инфекции с явлениями бронхита впервые отметила появление сыпи на коже голеней в виде округлых пятен розового цвета до 3 мм в диаметре с элементами шелушения по периферии, безболезненных и не сопровождавшихся зудом; эпизоды повышения температуры тела до 38–39 °С в вечерние и ночные часы с ознобом и повышенной потливостью. После того как пациентка обратилась к терапевту, ей была назначена терапия: антибиотики пенициллинового ряда, НПВП, муколитики. В тот же период проводилась коррекция гипотензивной терапии: лозартан заменен на берлиприл. На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде купирования лихорадки, однако кожный синдром сохранялся. В течение следующего месяца появились отеки параорбитальных областей, сыпь в области декольте и «бабочка» на лице. Состояние расценено как аллергическая реакция на берлиприл (новый препарат), в связи с чем дерматологом была назначена следующая терапия: антигистаминные препараты, глюкокортикоид (ГК) — 60 мг преднизолона №3 внутривенно. На фоне лечения отмечен положительный эффект в виде побледнения элементов сыпи, однако в течение последующих 2 нед сыпь вновь приобрела розовый оттенок. С июля 2013 г. появились постоянные ноющие боли в обоих коленных суставах и их припухлость. В последующие 3 нед в процесс вовлеклись I–V ПФС, проксимальные и дистальные межфаланговые суставы кистей, лучезапястные суставы, появились утренняя скованность до 1–2 ч, локальная гипертермия над коленными суставами. В этот же период отмечено распространение сыпи на переднюю поверхность грудной клетки, верхние конечности, переднюю поверхность бедер; вновь появились эпизоды лихорадки*

в вечерние и ночные часы до 38–39 °С. С сентября 2013 г. пациентка отметила ухудшение зрения, проявившееся в нечеткости предметов, постоянной «пелене перед глазами», появились сухой кашель, осиплость голоса, безболезненные язвочки на слизистой полости рта. При амбулаторном обследовании у терапевта обнаружены изменения лабораторных показателей: анемия (Hb 95 г/л), СОЭ 23 мм/ч, протеинурия в разовой порции мочи до 0,16 г/л (0–0,10), СРБ 22,3 мг/л (0–5), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) 0,028 ЕД/мл (0,012–0,025), Ig G 19,2 МЕ/мл (4,8–16). Для исключения паранеопластического синдрома пациентка была осмотрена гастроэнтерологом и гинекологом — патологии не выявлено. В качестве рабочего выставлен диагноз СКВ. Объективно в стационаре: состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледные, на теле и конечностях — множественные эритематозные высыпания, отеки параорбитальных областей. На слизистой полости рта — небольшое количество безболезненных язвочек. Отеков нет. Выявлено увеличение паховых лимфоузлов с обеих сторон до 1–2 см. Дыхательная, сердечно-сосудистая и пищеварительная системы — без особенностей. Селезенка не пальпируется. При осмотре определяются выраженная болезненность и деформация коленных суставов, I–V ПФС, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов кистей. В анализах крови: анемия (Hb 88 г/л), ускорение СОЭ до 30 мм/ч, повышение СРБ до 64,4 мг/л, минимальная протеинурия (0,13 г/л). Иммунологические тесты, специфичные для СКВ, системной склеродермии (ССД), ревматоидного артрита (РА) — отрицательные. УЗИ органов брюшной полости (ОБП): признаки умеренной гепатомегалии (сагиттальный размер левой доли — 154 мм), спленомегалии (130 × 67 мм). РГ кистей: признаки остеопороза, начальные проявления остеоартрита. РГ стоп: умеренно выраженный остеопороз, признаки остеоартрита I–II стадии в I ПФС слева. Отсутствие иммунологических маркеров ревматических заболеваний, а также выявленные лимфаденопатия и гепатоспленомегалия позволили вновь включить в дифференциально-диагностический круг паранеопластический синдром. С учетом отсутствия изменений в периферической крови выполнена биопсия кожи, по результатам которой выставлен диагноз: Т-клеточная лимфома кожи. Больная госпитализирована в профильный стационар, где начата специфическая терапия.

Заключение. Т-клеточная лимфома кожи — это злокачественное заболевание, обусловленное опухолевой трансформацией Т-лимфоцитов и проявляющееся триадой типичных клинических признаков: эритродермией, лимфаденопатией и присутствием в крови специфических клеток, имеющих складчатые ядра. Начало развития лимфом кожи нередко бывает медленным, и длительное время она клинически сходна со многими дерматозами, что, несомненно, делает данное заболевание мультидисциплинарной проблемой. Суставной синдром при лимфоме кожи встречается

в 50 % случаев и обусловлен инфильтрацией синовиальной оболочки суставов опухолевыми клетками, геморрагиями в сустав и периапартулярные ткани. Артритам опухолевого генеза присущ разнообразный характер поражения суставов: симметричный и асимметричный олиго- или полиартрит суставов верхних и нижних конечностей. Клиническая картина зачастую напоминает суставной синдром, характерный для ревматических заболеваний. В данном клиническом наблюдении ведущими были кожный и суставной синдромы при отсутствии специфических изменений в гемограмме, что существенно затруднило интерпретацию данных на ранних этапах болезни.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ СУСТАВА У БОЛЬНОГО РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Г.И. Гриднева, А.М. Новикова
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
e-mail: aleksandra.novicova@yandex.ru

Цель работы — описать больного РА, течение которого осложнилось развитием инфекционного артрита коленного сустава. Частота развития инфекционных осложнений у лиц, страдающих РА и получающих иммуносупрессивную терапию, составляет около 12,5 %, среди них преобладают пациенты мужского пола.

Материалы и методы. Пациент А., 1979 г.р., уроженец республики Дагестан. Госпитализирован с жалобами на боль при минимальной физической нагрузке и выраженную припухлость коленных суставов даже в покое, а также боли в паховой области справа, усиливающиеся при активных и пассивных движениях, боли в левой стопе, левом голеностопном и правом лучезапястном суставах, их припухание и ограничение движений, боли в области грудного отдела позвоночника, усиливающиеся при движениях, скованность в позвоночнике в течение всего дня, ежедневное повышение температуры до 37,2 °С. Направительный диагноз: РА. Из анамнеза известно, что пациент страдает свыше 10 лет, заболевание началось с болей в тазобедренных суставах. За все это время в процесс постепенно вовлекались мелкие суставы кистей и стоп, коленные, голеностопные суставы. Обследование, проведенное по месту жительства, выявило: РФ и АЦЦП — отрицательно. Состояние расценивалось как РА. Обращали на себя внимание резистентные к терапии синовиты коленных суставов, которые многократно были купированы по месту жительства внутрисуставным введением дипроспана. Суммарно выполнено около 40 инъекций, отмечалось постепенное ускользание эффекта. В течение 2 лет получал терапию метотрексатом в максимальной дозе 20 мг/нед per os. Лабораторно отмечалось постепенное нарастание СОЭ и СРБ от нормы до 100 мм/ч и 180 мг/л соответственно.

Результаты. Объективно при поступлении: температура 37,2 °С, выраженная локальная гипертермия над коленными суставами; ограничение сгибания в коленных суставах до 100°. Симптом сжатия кистей и стоп умеренно положительный. Небольшая припухлость, умеренная болезненность лучезапястных суставов, больше справа. Артрит правого голеностопного сустава. Боли при отведении и ограничение отведения в ПТБС. Боли при пальпации паравerteбральных точек и остистых отростков позвонков в грудном отделе позвоночника. По другим системам органов — без особенностей. Лабораторно: СОЭ 100 мм/ч; лейкоциты $7,4 \times 10^9/\text{л}$ (без сдвига формулы); общий анализ мочи в норме; в биохимическом анализе крови — диспротеинемия, повышение ферритина до 606 мкг/л; СРБ — 181 мг/л. При исследовании синовиальной жидкости — цитоз до 19500 со значительным преобладанием нейтрофилов, СРБ 82 мг/л. По данным МРТ коленных суставов выявлены признаки деструктивного артрита с изменениями менисков, а также выраженный синовит. Поскольку на момент госпитализации отмечалось несоответствие клинической картины заболевания, результатов исследования синовиальной жидкости уровню воспалительной активности и изменениям на МРТ, было заподозрено наличие инфекционного процесса, в связи с чем был выполнен посев синовиальной жидкости и по его результатам выявлен рост *Veillonella atypica* (грамотрицательная анаэробная неспороносная кокковидная бактерия, которая входит в состав нормальной микрофлоры человека) в правом коленном суставе. Таким образом, был сформулирован диагноз: инфекционный артрит правого коленного сустава, вызванный *Veillonella atypica*. Проводилась активная антибиотикотерапия препаратом меропенем, на фоне которой отмечена значительная положительная динамика в виде уменьшения болей в суставах, снижения лабораторной активности заболевания более чем в 3 раза — СРБ 60 мг/л.

Заключение. Несмотря на то, что, согласно проведенным исследованиям (J.J. Dubost, 2017 г.), в настоящее время не наблюдается рост частоты встречаемости инфекционного артрита как осложнения ревматических заболеваний в целом и РА в частности, актуальность этой проблемы по-прежнему высока. Дополнительную сложность в постановку диагноза привносит стертость клинической и лабораторной картины, связанная с противовоспалительным эффектом ГК, вводимых внутрисуставно в течение длительного времени.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА У ПАЦИЕНТКИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Я.С. Епишина, Е.В. Лыгина

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань
e-mail: epischina.yana@yandex.ru

Цель работы — описание клинического случая клещевого боррелиоза у пациентки с РА.

Материалы и методы. *Больная Ш., 56 лет, обратилась на кафедру госпитальной терапии Рязанского государственного медицинского университета в октябре 2018 г. На момент осмотра отмечены жалобы на покраснение кожи нижней трети правой голени, боли в ПФС воспалительного ритма, скованность в утренние часы в течение 15 мин. В анамнезе с 2004 г. РА, серопозитивный по РФ и АЦЦП, поздняя клиническая стадия, активность I степени (DAS 28—3,0), стадия II, функциональный класс (ФК) II. По поводу РА получает метотрексат с 2004 г., доза неоднократно изменялась, последняя стабильная доза 25 мг 1 раз в неделю внутримышечно — с 2017 г. по настоящее время. В сентябре 2018 г., появилось пятно красного цвета на коже нижней трети правой голени, которое со временем увеличилось в размере до 7 см, в центре кожа приобрела обычный цвет, в итоге сформировалась кольцевидная эритема.*

Результаты. Больная обращалась на консультацию к дерматологу, был поставлен диагноз дерматита неизвестной этиологии. Лечение топическими ГК осталось без положительного эффекта. Консультирована сосудистым хирургом, данных о наличии сосудистой патологии не выявлено. Васкулит на фоне РА был исключен ревматологом по месту жительства. Инфекционист диагностировал мигрирующую эритему. Status localis: на коже нижней трети правой голени наблюдается кольцевидная эритема диаметром 7 см, по периферии которой располагаются несколько гиперемизированных пятен диаметром до 2 см, на поверхности пятен имеется небольшое шелушение. Впервые заподозрен клещевой боррелиоз, несмотря на отрицание больной факта укуса клеща. Пациентке было проведено иммунологическое обследование, выявлены Anti-Borrelia burgdorferi IgM и Anti-Borrelia burgdorferi IgG — 16,5 ЕД/мл (≥ 15 положительно). На основании жалоб, анамнеза, объективного обследования и иммунологических данных был поставлен диагноз: клещевой боррелиоз: мигрирующая эритема легкой степени тяжести, острое течение. Больной назначен доксициклин по 100 мг 2 раза в день внутрь в течение 3 нед. После проведенного курса АБТ кольцевидная эритема регрессировала, остались единичные отсевы бледной окраски диаметром 1 см.

Заключение. Своевременная диагностика острой стадии клещевого боррелиоза у больной РА позволило провести лечение с положительным эффектом. Возможное ухудшение суставного синдрома в будущем у данной пациентки предполагает его взаимосвязь или с РА или с клещевым боррелиозом.

ЭСТРОГЕН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ТРОМБОЗЫ В ДЕБЮТЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

А.Н. Ермилова, А.В. Николайчук, Л.А. Смирнова,
Д.С. Хоткина, Г.П. Арутюнов, А.С. Симбирцева,
С.Ю. Симбирцев, А.С. Кожанов

Кафедра пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
e-mail: stesha_22@mail.ru

Цель работы — представить клинический случай развития СКВ на фоне длительного приема эстроген-содержащих препаратов.

Материалы и методы. *Женщина 38 лет, поступила с клинической картиной тромбоза вен правой нижней конечности. Из анамнеза известно, что в подростковом возрасте была диагностирована атипичная врожденная дисфункция коры надпочечников, в связи с чем на протяжении последних 16 лет пациентка принимала комбинированные оральные контрацептивы с положительным эффектом.*

Результаты. При поступлении на УЗИ визуализирован тромбоз правой бедренной вены. Лабораторно: коагулограмма — без отклонений, тромбоциты $125 \times 10^9/\text{л}$, HGB 112 г/л. Назначена консервативная терапия, которая осложнилась маточным кровотечением. Будучи госпитализированной, пациентка впервые отметила эпизод нарушения чувствительности правой руки, слабость мышц правой половины лица, чему не придавала значение и не сообщила об этом врачам. Вскоре после выписки из стационара вновь возникли гипестезия правой руки и дизартрия. На КТ головного мозга при поступлении данных об инсульте не получено, при осмотре отмечался регресс неврологической симптоматики. В ходе УЗИ визуализирован пристеночный тромб правой бедренной артерии. На контрольной МРТ спустя 3 дня выявлены очаги лакунарных ишемических инсультов в кортикальных и субкортикальных отделах левой теменной и правой лобной долей, а также участок кистозно-глиозной трансформации в мозжечке, что говорит о давности и рецидивирующем характере тромбозов. Начато углубленное исследование причин нарушения реологии крови. Маркеры антифосфолипидного синдрома (АФС) отрицательные. В связи с тромбоцитопенией ($31 \times 10^9/\text{л}$), шизоцитозом, нормохромной анемией (HGB 69 г/л) при отрицательной пробе Кумбса, повышенном уровне лактатдегидрогеназы и нормальном уровне креатинина была исследована активность ADAMTS-13. Результат — 1 %. Диагностирована тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. В ответ на сеанс плазмаобмена у пациентки развилась крапивница. Препарат лечения был заменен на МП, далее — на ритуксимаб, который дал положительный эффект. Больная выписана на поддерживающей терапии ривароксабаном. Спустя 7 мес при попытке отмены терапии появились артралгии и миалгии,

исчезнувшие при ее возобновлении. Женщина начала отмечать выпадение волос. В связи с лихорадкой до 39 °C и появлением афт на слизистой рта больная была госпитализирована в инфекционный стационар. Лабораторно: панцитопения, гиперазотемия (креатинин 121 мкмоль/л). Подозревался рецидив тромбоцитопенической пурпуры, но уровень ADAMTS-13 составлял 73 %. Аутоиммунные маркеры — anti-dsDNA, anti-SM, HEp-2 — повышены, C3 и C4 — снижены, что в сочетании с панцитопенией, гиперазотемией, поражением слизистых и суставов позволило диагностировать СКВ. Пункция костного мозга позволила исключить миелодисплазию и гемобластозы. На фоне пульс-терапии МП у пациентки появились боль и отек левой голени. На УЗИ — тромбоз подколенной и поверхностной бедренной вен слева. Назначена консервативная терапия. Генетическое тестирование показало риск тромбофилий, не превышающий общепопуляционный. Серологических данных о наличии АФС по-прежнему не было. На фоне поддерживающей терапии азатиоприном, МП и гидроксихлорохином отмечены реканализация тромбов, уменьшение выраженности поражения слизистых и суставов, нормализация показателей гемограммы и положительная динамика серологических маркеров.

Заключение. Данный случай представляет интерес по нескольким причинам. Манифестация СКВ нередко проходит под маской гемолитической анемии и тромбозов. Однако у данной пациентки отсутствовали маркеры АФС, а гемолиз развился в рамках вторичной тромботической микроангиопатии. Снижение активности ADAMTS-13 при СКВ обусловлено выработкой специфических АТ. Приобретенный характер дефицита металлопротеиназы был подтвержден высокой эффективностью терапии ритуксимабом с последующей нормализацией уровня ADAMTS-13. Особый интерес вызывает предшествующий длительный прием комбинированных оральных контрацептивов. Общеизвестно, что эстрогены повышают тромботическую направленность гемостаза, однако их влияние на состояние иммунной системы обсуждается не столь широко. Влияние половых гормонов на иммунитет разнонаправлено: прогестерон и андрогены оказывают иммуносупрессивное действие, а эстрогены — стимулирующее. Показано, что эстрогены активируют CD4-клетки, способствуют их дифференцировке, продукции цитокинов, что стимулирует функцию В-лимфоцитов. Данные эффекты объясняют более частое развитие аутоиммунных заболеваний у пациентов с гиперэстрогенией или принимающих препараты эстрогенов.

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ В ДЕБЮТЕ ДЕРМАТОПОЛИМИОЗИТА

Е.В. Звягельская, М.О. Анищенко,
Д.Ю. Андрияшкина, В.С. Шеменкова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва
e-mail: maksim546fil12@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай дерматополимиозита (ДПМ) с редким компонентом в виде антисинтетазного синдрома (АСС).

Материалы и методы. Пациентка П., 66 лет, поступила 15.01.19 в отделение реанимации и интенсивной терапии ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на общую слабость, одышку в покое, непродуктивный кашель, повышение температуры тела до 38,3 °C, боли в мышцах бедер и голени.

Из анамнеза: в 2016 г. впервые появилась одышка при физической нагрузке. Диагностирована хроническая обструктивная болезнь легких (курение отрицает). Данные о получаемом лечении не сохранились. В марте 2018 г. в связи с усилением одышки, появлением приступов удушья проходила стационарное обследование в больнице Российской академии наук г. Троицка. Диагностирована бронхиальная астма, назначены симбикорт (2 вдоха 1 раз в день) и вентолин (по требованию). В декабре 2018 г. отметила одышку при незначительной физической нагрузке, выраженную общую слабость, утомляемость, повышение температуры тела до 38 °C, боли в мышцах бедер и голени. Обратилась в поликлинику по месту жительства — состояние было расценено как острое респираторное вирусное заболевание. Проводимая симптоматическая терапия в течение недели осталась без эффекта. При РГ органов грудной клетки (ОГК) выявлены признаки внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонии. Начата комбинированная АБТ цефтриаксоном, кларитромицином — без эффекта. С диагнозом «внебольничная двухсторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение; бронхиальная астма смешанной этиологии, тяжелое течение, обострение; хронический гнойно-обструктивный бронхит, обострение» госпитализирована в больницу г. Троицка, где продолжена многокомпонентная АБТ (цефепим, амикацин, левофлоксацин) — без существенного эффекта. По результатам лабораторных исследований выявлен повышенный уровень креатинфосфокиназы (КФК) — 4326 ЕД/л, лактатдегидрогеназы — 1172 ЕД/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) — 182 ЕД/л, аспаратаминотрансферазы (АСТ) — 213 ЕД/л. В связи с неэффективностью проводимой терапии, сохранением жалоб на общую слабость, одышку в покое, непродуктивный кашель, повышение температуры тела до 38,3 °C пациентка была переведена в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова для дообследования и лечения.

Результаты. При осмотре: общее состояние тяжелое, температура тела 38,4 °C, диффузный цианоз, эритематозная сыпь в области шеи и декольте. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 26 в минуту, SpO₂ 90 %. В легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, там же выслушиваются сухие хрипы, небольшое количество влажных мелкопузырчатых хрипов слева. АД 124/82 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 104 уд/мин. По остальным системам органов — без особенностей. Выставлен предварительный диагноз: хроническая обструктивная болезнь легких с развитием внебольничной двусторонней нижнедолевой пневмонии. Во время госпитализации пациентка отметила выраженное усиление боли и слабости в мышцах бедер и голеней, невозможность встать с постели без помощи рук. В лабораторных анализах — нарастание КФК — 5290 ЕД/л, лактатдегидрогеназы — 1818 ЕД/л, АЛТ — 272,7 ЕД/л, АСТ — 357,0 ЕД/л, при инструментальном динамическом исследовании по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК выявлено нарастание явлений двустороннего гидроторакса, отмечается появление небольшого количества жидкости в полости перикарда, отрицательная динамика в виде нарастания степени инфильтративных изменений и воспалительной консолидации в нижних долях с обеих сторон, прогрессирование периплевральных инфильтративных изменений в ткани обоих легких. В связи с общим ухудшением состояния, сохранением жалоб на выраженные боли и слабость в мышцах бедер, повышением КФК, отрицательной динамикой изменений в легких по данным МСКТ ОГК, неэффективностью АБТ заподозрен диагноз ДПМ. В анализах крови выявлены аутоантитела IgG к антигенам ANA-Ro-52, Jo-1. По данным электронейромиографии отмечены признаки первично-мышечного поражения. С учетом результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований установлен диагноз: ДПМ подострого течения, высокой активности, с поражением кожи (эритематозная сыпь), проксимальной мышечной слабостью с высоким индексом, поражением легких (интерстициальный фиброз легких). АСС. Назначена терапия: преднизолон 80 мг/сут, микофенолата мофетил 1 г 2 раза в сутки, ивабрадин 7,5 мг утром и 5 мг вечером, препараты кальция и витамин D.

Заключение. Ежегодно выявляют 1–2 случая ДПМ с АСС на 1 млн населения, при этом дебют в виде интерстициального поражения легких встречается менее чем в 60 %. Представленный клинический случай демонстрирует сложности диагностики ДПМ с АСС у больного с манифестацией клинических проявлений в виде интерстициального поражения легких.

АНГИОИММУНОБЛАСТИЧЕСКАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА ПОД МАСКОЙ СИСТЕМНОГО ВАСКУЛИТА

Е.А. Золотухина¹, А.И. Альмухаметова¹,
Г.М. Исламова¹, О.Ю. Фахрутдинова¹,
С.А. Лапшина^{1,2}, Д.И. Абдулганиева^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань
e-mail: sweet-also@mail.ru

Цель работы — описать необычный вариант дебюта ангиоиммунобластической Т-клеточной лимфомы под маской первичного системного васкулита (СВ).

Материалы и методы. Пациент Д., 1956 г.р., в ноябре 2017 г. обратился в поликлинику с жалобами на кашель, одышку, температуру до субфебрильных цифр, сыпь на ногах по типу носков, пастозность стоп, неоднократные носовые кровотечения, боль и припухлость в коленных суставах, которые были расценены как осложнения острой респираторной вирусной инфекции. На фоне симптоматической терапии сохранялась лихорадка, нарастали одышка, геморрагические высыпания, появились пастозность кистей и сильные боли в лучезапястных суставах, которые привели к нарушению самообслуживания. В крайне тяжелом состоянии пациент госпитализирован в терапевтическое отделение с подозрением на пневмонию. На РГ и КТ ОГК выявлены пневмонит и двусторонний плеврит. В ходе обследования обнаружено повышение АД до 170/100 мм рт. ст., азотемия (креатинин 173 мкмоль/л, мочевины 28,2 ммоль/л), мочевого синдром (протеинурия — 3 г/л, макрогематурия, лейкоцитурия), повышение СОЭ (31 мм/ч) при нормальном уровне лейкоцитов. С учетом наличия таких системных проявлений, как поражение легких с двусторонним выпотом, почек (уремия и изменения мочевого остатка), кожи (сыпь), артрит, заподозрен СВ, проведена консультация ревматолога. Анализ на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) — отрицательный. Несмотря на терапию АБТ и ГК в средних дозах, наблюдалось усиление отеков, олигурии, одышки, появление клиники энцефалопатии без характерных изменений на МРТ. Учитывая быстрое нарастание азотемии (креатинин 443 мкмоль/л, мочевины 27,20 ммоль/л, СКФ 11,5 мл/мин), сохранение массивной протеинурии (10 г/л), клиники быстро прогрессирующего гломерулонефрита, в декабре 2017 г. пациент переведен в нефрологическое отделение. В стационаре нарастали олигоанурия (50 мл/сут), генерализованные отеки, полисерозит, асцит, тяжелая дыхательная недостаточность, анемия (Hb 87 г/л). В рамках дообследования не выявлены первичные опухоли, значимое повышение криоглобулинов, РФ. Начат острый гемодиализ в количестве 18, проведена пульс-терапия преднизолоном — 2 раза по 800 мг, циклофосфаном (ЦФ) 800 мг, постоянная кислородная поддержка. Отмечена

положительная динамика СВ: регресс дыхательной недостаточности, уменьшение отеков, снижение уровня азотемии, купирование сыпи, лихорадки, значительное улучшение общего самочувствия. С февраля по июль 2018 г. пациент ежемесячно получал программную пульс-терапию преднизолоном и ЦФ 1 раз в месяц в сочетании с преднизолоном 25 мг/сут; при удовлетворительном самочувствии сохранялась общая слабость. В марте 2018 г. появилась неврологическая симптоматика: слабость и снижение чувствительности в ногах, парез стоп, в июне 2018 г. — боли, тремор и судороги в конечностях, двигательные нарушения; терапия ЦФ и ГК продолжалась. В августе 2018 г. состояние пациента ухудшилось: отмечены боли в горле, затруднение дыхания, генерализованная лимфаденопатия. Обследовался у инфекционистов с диагнозом лакунарной ангины, получал АБТ, лимфаденопатия сохранялась. При плановой госпитализации на пульс-терапию с учетом отсутствия этиологии СВ и появления лимфаденопатии для исключения лимфопролиферативных заболеваний рекомендована биопсия лимфоузлов, от пульс-терапии рекомендовано воздержаться. По результатам биопсии надключичного лимфоузла от сентября 2018 г. выявлена неходжкинская лимфома, согласно иммуногистохимическому исследованию верифицирована ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома. В декабре 2018 г. начата химиотерапия.

Заключение. В данном клиническом наблюдении продемонстрировано быстрое развитие и прогрессирование СВ с полиорганной недостаточностью при отсутствии АНЦА и регресса симптоматики на фоне адекватной терапии. Лимфаденопатия, позволившая заподозрить лимфопролиферативное заболевание и вторичный характер васкулита, появилась через 9 мес от дебюта симптоматики. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома является редким заболеванием, выявление которой затруднено на ранних стадиях.

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ НА ФОНЕ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ (БОЛЕЗНИ ЧЕРДЖА—СТРОССА)

А.Ю. Кошутин¹, Т.М. Паджева², О.А. Эттингер^{1,2},
С.В. Борисовская^{1,2}, Л.В. Брылев², И.Г. Никитин¹

¹Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова
Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва
e-mail: doc.koshutin@gmail.com

Цель работы — представить клинический случай развития тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) у пациента с эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА).

Материалы и методы. Пациент М., 64 лет, поступил в терапевтическое отделение ГКБ им. В.М. Буянова 24.01.19 с жалобами на кровохарканье в течение 4 сут, онемение и выраженную слабость в кистях и стопах, ограничение в связи с этим повседневной активности, осиплость голоса. Из анамнеза: около 4 лет у больного хронический полипозный риносинусит, бронхиальная астма. В сентябре 2018 г. обратился в Научный центр неврологии в связи с развитием вялого тетрапареза. По результатам электромиографии выявлены признаки грубого аксонального поражения моторных и чувствительных нервных волокон конечностей. Уровень эозинофилов составлял 13–47 %. Состояние расценено как синдром Гийена—Барре, выполнено 5 сеансов плазмафереза — без эффекта, сохранялась лихорадка до 38 °С. Был госпитализирован в неврологическое отделение ГКБ им. В.М. Буянова. При обследовании: АТ к миелопероксидазе (МПО) IgG 93 ЕД/мл, СРБ 105 мг/л, креатинин 206 мкмоль/л, СКФ 29 мл/мин/1,73 м², суточная протеинурия 1,1 г, IgE 191 МЕ/мл. Согласно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (1990 г.) был диагностирован ЭГПА (хронический полипозный риносинусит, бронхиальная астма, эозинофилия, множественная аксональная мононейропатия, гломерулонефрит, лихорадка, анемия, рАНЦА), BVAS 28 баллов. Начата пульс-терапия МП 1000 мг №3 и ЦФ 1000 мг №3 (суммарно), в последующем — МП внутрь в дозе 80 мг с последующим снижением (к 24.01.19 доза составляла 34 мг). На фоне лечения купирована лихорадка, нормализован уровень Нб, эозинофилов, креатинина, СРБ 1 мг/л. В декабре 2018 г. BVAS составлял 11 баллов, но сохранялся вялый тетрапарез (до 1,5 балла в правой ноге, до 1 балла в остальных конечностях). На протяжении наблюдения был повышенным уровень D-димера, но при ультразвуковом дуплексном сканировании вен нижних конечностей признаков тромбоза не было.

Результаты. При осмотре: отеков нет. ЧДД — 18 в минуту. В легких дыхание ослаблено в нижних отделах, больше справа, там же выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Сатурация кислорода 98 %. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС 70 уд/мин. АД 120/70 мм рт. ст. D-димер 19000 нг/мл, СРБ 51 мг/л. При ультразвуковом дуплексном сканировании: неокклюзивный тромбоз вен левой нижней конечности с флотацией верхушки тромба в общую бедренную вену. Компьютерная ангиопульмография: эмболия правой легочной артерии, субтотально верхнедолевого, тотально средне- и нижнедолевых ее сегментов; инфарктная пневмония. Назначен эноксапарин натрия 60 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 15 мг 2 раза в сутки; продолжена терапия МП 32 мг/сут. При повторном УЗИ выявлены признаки реканализации тромбов, отсутствие флотации. В дальнейшем продолжен прием ривароксабана 20 мг, МП 22 мг со снижением по схеме, терапия ЦФ (1 г каждые 3 нед).

Заключение. Как известно, риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) из всех васкулитов

наиболее высок при ЭГПА и составляет 7,97–10,1 % (J.J. Lee, 2014; П.И. Новиков, 2014). В данном случае течение заболевания осложнилось бессимптомным проксимальным венозным тромбозом и ТЭЛА. При этом пациент имел низкий риск данных ВТЭО по шкале Падуа (1 балл). Необходимо помнить о риске ВТЭО у больных с ЭГПА, особенно у пациентов с активным заболеванием, получающих высокие дозы ГК.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

А.В. Кригер, В.В. Лян, Е.С. Елетнова, Т.К. Логинова,
Д.Ю. Андрияшкина

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва
e-mail: comedianbad@gmail.com

Цель работы — описать трудности дифференциальной диагностики гранулематоза Вегенера.

Материалы и методы. Пациентка К., 50 лет, поступила с жалобами на появление высыпаний на коже голеней, отек правой нижней конечности, слабость, повышение температуры до 39 °С. Считает себя больной с июля 2018 г., когда появился кашель с мокротой, температура повысилась до 38 °С. Лечилась в стационаре г. Новосибирска с диагнозом внебольничной деструктивной полисегментарной пневмонии. На фоне лечения антибиотиками (Сульзонцеф, Дорипрекс, Офлоксацин, Амикацин) отмечалось повышение уровня креатинина до 400 мкм/л. Предполагался лекарственный нефрит. Кроме того, диагностированы анемия тяжелой степени (Hb = 65 г/л), эрозивный колит неясного генеза. В августе 2018 г. появились геморрагические высыпания на коже голеней, отек, боли в нижней трети правой голени, в связи с чем госпитализирована в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова с подозрением на тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Диагноз не подтвердился (по данным ультразвукового ангиосканирования). Выявлен тромбоз мышечных вен голеней в стадии реканализации. При поступлении отмечено состояние средней тяжести. Отек правой стопы и нижней трети голени, преимущественно в области голеностопного сустава. На коже нижней трети правой голени — единичные геморрагические высыпания до 5 мм. Периферические лимфоузлы не увеличены. ЧДД — 18 в минуту. Дыхание жесткое, хрипов нет, шум трения плевры в нижних отделах справа. Тоны сердца приглушены, ритмичны, ЧСС — 112 уд/мин, систолический шум на верхушке. АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. В процессе наблюдения у пациентки возникали рецидивирующие носовые кровотечения, появилась болезненная язвочка в области корня языка, отмечены нарушения чувствительности в области стоп.

ОАК: нормохромная нормоцитарная анемия тяжелой степени (RBC — $2,44 \times 10^{12}$; HGB — 61 г/л, тромбоцитоз — 427×10^9 , СОЭ — 47 мм/ч). Биохимия крови: креатинин 225,2 мкмоль/л; мочевины 15,6 ммоль/л, СРБ 50,86 мг/л. ОАМ: протеинурия (3,00 г/л) и эритроциты — 24 в поле зрения. Иммунологический анализ крови: повышение АНЦА (АТ к IgG к PR3 — 5,58), РФ 76,58 МЕ/мл. Эхокардиография (ЭхоКГ): незначительное расширение левого предсердия, пролапс митрального клапана I степени. МСКТ ОГК: признаки ателектаза III и IV сегментов правого легкого, воздушная полость в III сегменте с мягкотканым пристеночным компонентом, инфильтрация в верхней доле левого легкого, лимфаденопатия средостения.

Результаты. С учетом наличия ряда диагностических критериев (поражение слизистой носа, язва полости рта, изменения в легких, поражение почек, геморрагические высыпания) установлен диагноз: АНЦА-ассоциированный васкулит (ЭГПА, генерализованная форма, позитивный по PR3) острого течения, умеренной активности (индекс активности по BVAS — 37) с поражением легких (деструктивная пневмония средней доли правого легкого в дебюте заболевания), верхних дыхательных путей (язва полости рта), почек (гломерулонефрит, нефротический синдром), желудочно-кишечного тракта (язвенный колит в анамнезе), кожи (пурпура), периферической нервной системы (периферическая нейропатия), суставов (артрит правого голеностопного сустава, артралгии). Назначена комбинированная терапия ГКС и цитостатиками, на фоне которой отмечена положительная динамика.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики СВ, имеющих сходные проявления с целым рядом других заболеваний.

ЗАБОЛЕВАНИЕ С АУТОИММУННЫМ И АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ КОМПОНЕНТАМИ: ТРУДНОСТИ ВЕДЕНИЯ

В.А. Кузнецова, Д.Ю. Андрияшкина
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: ankuver@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай болезни Стилла взрослых.

Материалы и методы. Пациент Д., 19 лет, студент, заболел остро в январе 2019 г., когда отметил появление боли в горле. Через 3 дня присоединились фебрильная лихорадка до 39 °С, боль в запястных суставах, мелких суставах кистей, левом плечевом суставе, в связи с чем самостоятельно начал прием амоксициллина. Спустя 2 сут появилась пятнисто-папулезная сыпь без зуда на туловище, верхних и нижних конечностях, преимущественно в области локтевых и коленных суставов. Пациент был госпитализирован в инфекционный

стационар. Исключены заболевания, ассоциированные с цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр, герпесом 1, 2, 6-го типов, вирусными гепатитами В, С, вирусом иммунодефицита человека, реакция пассивной гемагглютинации с сальмонеллезным, иерсиниозным, псевдотуберкулезным, шигеллезным vi-антигеном — отрицательные. При УЗИ ОБП выявлены гепатоспленомегалия, по данным КТ ОГК — незначительное количество жидкости в плевральных полостях. В связи с сохраняющимися в течение 3 нед жалобами на фебрильную лихорадку, боль в горле, экзантему пациент переведен в терапевтическое отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова для дальнейшего обследования.

Результаты. При поступлении у пациента было отмечено состояние средней тяжести, ИМТ 17,9 кг/м², температура тела 37,8 °С, в области спины, верхних и нижних конечностей — яркая пятнисто-папулезная сыпь, зев гиперемирован, гепатоспленомегалия; в суставном статусе: деформация левого локтевого, лучезапястных суставов за счет экссудативных изменений, болезненность при пальпации и ограничение движения в них из-за боли. В клиническом анализе крови — нейтрофильный лейкоцитоз до 17000/мкл, в БАК — повышение СРБ до 223,30 мг/л, ферритина — до 565,5 нг/мл, печеночных трансаминаз (АЛТ 170,9 Ед/л, АСТ 46,2 Ед/л), РФ, АНФ — отрицательные. РГ мелких суставов кистей и плечевых суставов данных об эрозивном процессе не выявила; подозрение на околосуставной остеопороз. В стационаре проводился дифференциальный диагноз с инфекционным эндокардитом (ИЭ), сепсисом, онкозаболеваниями (в том числе гемобластозом). Таким образом, у пациента имеются 4 больших и 4 малых критерия М. Ямагучи (1992 г.) болезни Стилла взрослых, что позволило диагностировать: болезнь Стилла взрослых (лихорадка, фарингит, макулопапулезная экзантема, артрит, лейкоцитоз, гепатоспленомегалия с печеночной дисфункцией, гиперферритинемия, негативность по РФ и АНФ). Начата терапия: метипред 4 таблетки в сутки, мовалис 15 мг в день, препараты кальция и витамина D. На фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде полного регресса сыпи, снижения температуры тела до 37,8 °С, в БАК — снижение печеночных трансаминаз, однако сохранялся суставной синдром — боль при пальпации и движении в левом локтевом суставе, тендинит сгибателя IV пальца правой кисти. С учетом неполного ответа на начатую терапию принято решение об увеличении дозы ГКС до 32 мг/сут, к терапии добавлен метотрексат 7,5 мг 1 раз в неделю, фолацин 5 мг 1 раз в неделю, на фоне чего у пациента сохраняются умеренно выраженный суставной синдром и лихорадка до 37,5 °С.

Заключение. Болезнь Стилла является диагнозом исключения у пациентов с длительно существующей лихорадкой с суставным синдромом, нейтрофильным лейкоцитозом, повышением печеночных трансаминаз и гиперферритинемией. Эффективность проводимой терапии у таких пациентов зависит от своевременного назначения ГКС и цитостатиков.

СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ

Е.В. Кузьмина, В.А. Семенов, Л.Н. Струева,
А.Д. Ширинкина

Кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: ev.kuzmina@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай редкой болезни Бехчета (болезнь Шелкового пути) у молодой женщины.

Материалы и методы. Пациентка С., 28 лет, с 15-летнего возраста беспокоят диффузные головные боли. Обследовалась по месту жительства в г. Махачкале, было выявлено повышение внутричерепного давления (терапию не помнит). Принимала пенталгин с положительным эффектом. С 18 лет страдает рецидивирующими афтозными высыпаниями на слизистой полости рта. Консультировалась стоматологами, местно пользовалась антисептическими средствами. После 3-х физиологических родов (в 25 лет) отметила ухудшение состояния: постоянные язвы полости рта, болезненные генитальные язвы, которые сопровождалось повышением температуры в период появления. Похудела на 10 кг, усилились слабость, утомляемость, а также боли в спине, появилась эритема на конечностях. В РКБ г. Махачкалы проводилась антибиотикотерапия в гинекологическом отделении, специалисты пришли к выводу, что язвы имеют инфекционную этиологию. Появились боли в крупных суставах, начали выпадать волосы. УЗИ матки и придатков от 28.08.2018: эхо-признаки аденомиоза, выраженный варикоз матки и параметрия. В связи с отсутствием положительного эффекта лечения пациентка обратилась в филиал № 3 Городской поликлиники № 66 г. Москвы, где была проконсультирована инфекционистом, гематологом, гинекологом и стоматологом. Из-за трудностей в постановке диагноза пациентка госпитализирована в отделение неврологии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, где было заподозрено системное заболевание соединительной ткани с неврологическими расстройствами (болезнь Бехчета).

Результаты. РГ костей таза: правосторонняя сакрализация L_v с образованием неоартроза; МРТ головного мозга: показатели в норме; УЗИ ОБП: гемангиома правой доли печени. С 11.10.17 по 24.10.17 пациентка была на стационарном лечении в 22-м ревматологическом отделении ГКБ № 15 им. О.М. Филатова. Обследование: АНА, АТ к ds-ДНК, АНЦА, АФС — отрицательно, Нб 101 г/л, СОЭ 32 мм/ч, СРБ 42,41 мг/л. С учетом рецидивирующего афтозного стоматита, язв гениталий, узловатой эритемы, артритов, HLA-B51 «+» выставлен диагноз: болезнь Бехчета. Была выявлена анемия легкой степени тяжести. С учетом средней активности заболевания

проведена терапия солу-медролом 500 мг №3, в качестве базисной терапии назначен метипред 8 мг/сут, колхицин 1 мг/сут. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика: язвы, эритема регрессировали, нормализовались острофазовые показатели крови. Пациентка была выписана на 14-е сутки с рекомендацией повторной госпитализации через 6 мес. Около полугода чувствовала себя удовлетворительно, амбулаторно принимала метипред, колхицин. С лета 2018 г. состояние ухудшилось: отмечено обострение кожно-слизистого синдрома, усиление болевого синдрома. Амбулаторно пациентка обращалась по месту жительства, в том числе за экстренной помощью, прошла терапию НПВП, спазмолитиками. Препараты трентал, мелоксикам в лечении больной эффекта не дали. В октябре – декабре самостоятельно принимала колхицин 1 мг/сут с кратковременным эффектом, пользовалась бетадином, левомеколем и отваром ромашки. В этот период был отмечен эпизод потери зрения (не видела левым глазом), кроме того, имели место кишечные колики и отеки нижних конечностей. Настоящая госпитализация – 19.02.19 в ГКБ № 15 для уточнения активности заболевания и лечения. При осмотре: состояние тяжелое. Язвы в области внутренней поверхности щек и губ, подмышечные и паховые лимфатические узлы увеличены, болезненны при пальпации, скованность в коленных суставах. Осмотр гинеколога 20.02.2019: шейка матки в зеркалах не визуализируется из-за болевого синдрома. На большой половой губе – изъязвленный участок. УЗИ ОБП полости и почек от 20.02.2019: признаки очаговых образований в печени, перегиба желчного пузыря, правостороннего нефроптоза.

Заключение. Данный клинический случай интересен тем, что аутоиммунный СВ проявлялся неспецифически с подросткового возраста, в связи с чем были трудности в постановке диагноза. Несмотря на то что пациентка была консультирована многочисленными специалистами, каждый из которых искал патологию лишь в своей области, окончательный диагноз удалось установить после того, как развернулась клиническая картина, характерная для болезни Бехчета, затем было начато необходимое лечение.

АНЦА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ: ВСЕГДА ЛИ НЕОБХОДИМА БИОПСИЯ?

Е.П. Меркушева¹, Н.А. Суворова², Л.В. Корсакова¹,
К.В. Комиссарова², В.А. Хлебников²

¹ГБУЗ Городская клиническая больница № 15

им. О.М. Филатова, Москва;

²Кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва

e-mail: komissarova_kv@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита и ответить на вопрос: всегда ли необходима биопсия?

Материалы и методы. Пациентка П., 55 лет, поступила в 21-е нефрологическое отделение ГКБ № 15 им. О.М. Филатова с жалобами на боли в коленных суставах, одышку при незначительной физической нагрузке, изменение цвета мочи. В течение 2 мес (сентябрь–ноябрь 2017 г.) прогрессировали слабость, одышка при незначительной физической нагрузке, потеря массы тела (10 кг за 2 мес); появились боли в крупных суставах, по поводу которых принимала НПВП. В начале ноября амбулаторно выявлены анемия, изменения в анализах мочи, расцененные как проявление мочевого инфекции, — назначен ципрофлоксацин. 12.11.17 появились высыпания на теле по типу крапивницы, тошнота, прогрессировала слабость. 13.11.17 госпитализирована в ГКБ им. Е.О. Мухина, при обследовании выявлено повышение креатинина до 975 мкмоль/л, в связи с чем 16.11.17 с диагнозом острого почечного повреждения переведена в ГКБ № 15, отделение анестезиологии и реаниматологии № 6. После проведения 2 сеансов гемодиализа отмечена положительная динамика. По стабилизации состояния пациентка переведена в 21-е нефрологическое отделение. В анамнезе жизни: повышение АД до 200/100 мм рт. ст., по поводу чего получает постоянную гипотензивную терапию.

Результаты. В ОАК при поступлении: нормохромная нормоцитарная анемия тяжелой степени (Hb 69 г/л), лейкопения ($3,3 \times 10^9$). В ОАМ: макрогематурия, протеинурия (1 г/л). В БАК: креатинин 460,0 мкмоль/л, мочевины 10,58 (49,7 до диализа), мочевины 447,0 мкмоль/л. По данным УЗИ — нормальные размеры почек, без структурных изменений. На КТ выявлены участки уплотнения по типу «матового стекла» обеих легких, левосторонний гидроторакс, а также признаки гиперплазии слизистых обеих верхнечелюстных пазух, содержимое в ячейках сосцевидного отростка височной кости. Принимая во внимание артралгии, нельзя было исключить СВ, в связи с чем проведено иммунологическое исследование и выявлены АТ к МПО. Выставлен основной диагноз: АНЦА-ассоциированный СВ с поражением кожи, суставов, верхних дыхательных путей, легких, почек, АТ к МПО+. Сопутствующий диагноз: АГ III степени, III стадии, IV степень риска сердечно-сосудистых

осложнений. Аллергическая реакция по типу токсидермии. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Трофическая язва левой голени. Осложнения: острое почечное повреждение (острая почечная недостаточность, стадия неполного обратного развития). Анемия тяжелой степени. Гиперурикемия. Гидроторакс слева. Тромбоз поверхностной бедренной вены левой нижней конечности. Вторичный гиперпаратиреоз. От проведения биопсии почки больная отказалась. В связи с высокой активностью заболевания была начата терапия индукции ремиссии высокими дозами ГКС и ЦФ с положительным эффектом. На момент выписки (11.12.17) явления почечной недостаточности регрессировали (креатинин 338 мкмоль/л). В дальнейшем пациентка неоднократно (с января по май 2018 г.) была госпитализирована для коррекции патогенетической терапии. В мае 2018 г. уровень креатинина — 107,4 мкмоль/л, СКФ 50,08 мл/кг, мочевого осадок скудный.

Заключение. На момент поступления у пациентки имела место картина быстро прогрессирующего гломерулонефрита, что с учетом клинико-анамнестических данных требовало дифференциального диагноза между НПВП-индуцированной нефропатией, гипертоническим нефроангиосклерозом, иными нефритами. Выявление АТ к МПО даже при отсутствии морфологических данных позволило в достаточно короткие сроки верифицировать диагноз и индуцировать лечение ГКС и цитостатиками.

В последние годы в научной среде активно обсуждается вопрос о возможности стартовой терапии АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита при наличии характерных клинико-лабораторных данных без биопсии почки (ввиду противопоказаний или отказа пациента). Данный клинический случай демонстрирует пример успешного лечения АНЦА-быстро прогрессирующего гломерулонефрита даже при отсутствии гистологических данных.

СИЛИКОН-АССОЦИИРОВАННОЕ АУТОИММУННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ — СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Е.А. Митрейкина, А.Т. Мамедова, Г.Р. Аветисян,

А.И. Агаева, А.В. Чирков, Н.Г. Правдюк

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский

медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва

e-mail: mitreikina96@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай силикон-ассоциированного аутоиммунного заболевания.

Материалы и методы. Пациентка К., 37 лет, в июне 2018 г. отметила появление боли по передней поверхности грудной клетки без четкой локализации, спустя 2 нед присоединились боль, припухание и скованность в мелких суставах кистей и стоп мигрирующего характера, лихорадка до фебрильных цифр без ознобов, сла-

бость, миалгии. Обратилась в поликлинику по месту жительства, была назначена консультация ревматолога.

Результаты. При обследовании по лабораторным данным: легкая анемия (Hb 15 г/л, эритроциты $3,8 \times 10^{12}/л$), лейкопения — $3,9 \times 10^9/л$, тромбоцитоз — 480 тыс/л, СОЭ 65 мм/ч, СРБ 17,00 мг/л; РФ 110,3 МЕд/мл (0–30), АЦЦП — 92 Ед/мл (0–5); АНФ — 1 : 20480. Диагностирован РА, назначено лечение метотрексатом 10 мг/нед. В связи с усилением болевого синдрома в грудной клетке сделана КТ — диагностированы разрыв правого импланта молочной железы, двусторонняя аксиллярная лимфаденопатия. В 2015 г. пациентке с эстетической целью были имплантированы грудные импланты, — в срочном порядке выполнено их удаление, после чего отмечены нормализация температуры тела, регресс суставного синдрома, снижение уровня РФ, нормализация уровня АЦЦП, АФ — 1 : 10287; иммуноблот АНА: аутоантитела к антигену SS-A/Ro 52 — результат положительный (3+), аутоантитела к антигену SS-B/La — результат положительный (3+), снижение C₃-, C₄-компонентов комплемента, повышение IgG — 39,1 г/л (7–16). Однако появились жалобы на сухость во рту, болезненность и припухание в проекции околоушных желез с обеих сторон, слабость, повышенную утомляемость, в связи с чем пациентка была направлена в Московский городской ревматологический центр для дальнейшего обследования.

При осмотре: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы физиологической окраски, неполный симметричный синдром Рейно, увеличение и болезненность при пальпации околоушных слюнных желез с обеих сторон, двусторонняя аксиллярная лимфаденопатия. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритм правильный. ЧСС 74 уд/мин, АД 100/50 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул и мочеиспускание в норме. В суставном статусе: дефигурация II, III ПФС обеих кистей за счет периартикулярных изменений, пальпация безболезненная, движения не ограничены. Проведена биопсия слюнных желез: морфологическая картина и иммунофенотип характерны для хронического сиалоаденита. По результатам иммунологического исследования исключены IgG₄-ассоциированные и лимфопрлиферативные заболевания. С учетом полученных данных диагностирована болезнь Шегрена, вероятнее всего, имплантиндуцированная. Проведена синхронная терапия (плазмаферез и пульс-терапия солу-медролом 250 мг и эндоксаном 200 мг №3) с последующим переходом на пероральный прием метипреда 16 мг/сут, далее планируется введение ритуксимаба. К настоящему времени не удалось достигнуть клинико-иммунологической ремиссии у нашей пациентки.

Заключение. Таким образом, представленный случай болезни Шегрена, развитие которой хронологически связано с протезированием грудными силиконовыми имплантами, был расценен нами как вариант

ASIA-синдрома. Согласно литературным данным у 25 % больных с аутоиммунным/воспалительным синдромом, индуцированным адьювантами, не удалось достигнуть ремиссии после удаления имплантов, что связано с сохранением частичек силикона в аксиллярных лимфоузлах. Этим, вероятно, можно объяснить прогрессирование заболевания у пациентки после оперативного вмешательства и неэффективность проводимой иммуносупрессивной терапии.

ОСТРАЯ СКЛЕРОДЕРМИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ КАК ФАТАЛЬНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

М.В. Мурашкина, Т.А. Абиев, А.В. Новикова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва

e-mail: murashkina.m.v.1997@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай быстро прогрессирующей ССД с полиорганным поражением, развитием склеродермического почечного криза (СПК) и терминальной стадии ХБП.

Материалы и методы. *Больной Ж., 38 лет, страдает синдромом Рейно с 2015 г. В июле 2018 г. появились выраженный отек и зуд кожных покровов, прогрессировал синдром Рейно, ревматологом по месту жительства диагностирована ССД, назначен метипред 8 мг/сут, без эффекта. В связи с прогрессирующей индурацией кожи и появлением язвочек в ноябре 2018 г. назначен микофенолата мофетил 500 мг, затем 1000 мг/сут — с умеренным эффектом. Через 2 мес пациент впервые отметил повышение АД до 200/120 мм рт. ст., не купирующееся медикаментозно. Больной госпитализирован в ревматологическое отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова.*

Результаты. *При осмотре у пациента состояние удовлетворительное, кожа туловища и конечностей индуративно изменена, отмечаются обширные участки гиперпигментации, распространенные эритематозные пятна, кожа сухая, бледная с шелушащимися высыпаниями, лицо амимично, «кисетный» рот; склеродактилия, наличие контрактуры в фаланговых суставах и незаживающие язвочки на правой кисти, невозможность сжать кисть в кулак. Синий синдром Рейно кистей и стоп. На момент осмотра АД 160/100 мм рт. ст. на обеих руках, в остальном по органам и системам — без патологических изменений. При обследовании: гипохромная анемия средней степени тяжести (Hb 95,0 г/л), тромбоцитопения (118×10^9); азотемия (мочевина 22,2 ммоль/л, креатинин 434,0 мкмоль/л, СКФ 13,56 мл/мин/1,73 м², АНФ 0,12; в клиническом анализе мочи — гипостенурия 1,005 г/мл, микрогематурия 0,6 мг/л. Электрокардиография: синусовая тахикардия, удлинение интервала QT, изменения нижней стенки левого желудочка. РГ ОГК: деформация легочного рисунка за счет интерстициаль-*

ного компонента с двух сторон, аорта уплотнена. УЗИ почек: истончение паренхимы почек до 10 мм, сосудистый рисунок обеднен. Диагноз: ССД, диффузная форма, быстро прогрессирующий вариант, склеродермическая почка, ХБП V стадии. Проводилась терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистами кальция, инфузия антагонистами простагландина E₂, назначен микофенолата мофетил 1000 мг/сут с контролем креатинина. На протяжении 6 сут сохранялись высокие цифры АД, СКФ снизилась на 30 %. Пациент консультирован нефрологом; у него диагностирован СПК с исходом в терминальную стадию ХБП и ренальная АГ III степени. Назначен программный гемодиализ в режиме 1 раз в 2 дня, затем 1 раз в 3 дня. Однако уровень креатинина достиг 669 мкмоль/л. Появилось неадекватное поведение с элементами агрессии, негативизма и эмоционального возбуждения, нарушился сон. Выполнена МСКТ головного мозга, выявлены признаки сосудистой энцефалопатии (симметричные мелкие гиподенсивные очаги до 2 мм). Для подбора адекватного режима заместительной почечной терапии пациент направлен в районный диализный центр.

Заключение. Облитерирующая васкулопатия мелких сосудов является основой феномена Рейно и склеродермической почки, что послужило причиной развития и быстрого прогрессирования нефропатии у данного пациента. Особенность клинического случая заключается в том, что диффузная ССД имела агрессивный характер с развитием развернутой клинической картины в течение 1 года. Ситуация резко ухудшилась вследствие развития СПК, не разрешенного, несмотря на проведение заместительной почечной терапии, а также продолжающегося нарастания азотемии. Факторы, предрасполагающие к СПК, имевшие место у данного пациента, включают диффузную форму, быстрое прогрессирование поражения кожи, длительность заболевания <4 лет, анемию, отсутствие коррекции АД в течение периода >3 сут, применение высоких доз ГКС и цитостатиков. Неэффективность заместительной почечной терапии на сегодняшний день, АГ рефрактерного течения с высоким сосудистым риском в молодом возрасте, прогрессирующая ангиопатия, энцефалопатия сосудистого и метаболического генеза обуславливают крайне неблагоприятный прогноз в этой клинической ситуации.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УЗЕЛКОВОГО ПЕРИАРТЕРИИТА

**Э.Р. Мясоутова, Г.А. Халиуллина, С.А. Лапшина,
С.П. Якупова**

Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский
государственный медицинский университет», Казань
e-mail: myasoutova.elvina@yandex.ru

Цель работы — представить историю пациентки с узелковым периабтериитом — некротизирующим СВ,

с преимущественным поражением артерий мышечно-го типа среднего калибра и вторичными нарушениями органов и систем. По статистике в России регистрируется 1 новый случай на 100 тыс. населения в год. Своевременная диагностика заболевания снижает риск жизнеугрожающих осложнений и приводит к увеличению частоты выживаемости до 80 % в течение 5 лет.

Материалы и методы. Пациентка А., 1971 г.р., впервые обратилась в поликлинику по месту жительства в 1986 г. в возрасте 15 лет с жалобами на множественную симметричную сыпь багрового цвета на нижних конечностях с образованием язв и их нагноением, отечность голеностопных суставов. Был выставлен диагноз: анафилактикоидная пурпура. Получала НПВП, сосудистые препараты без эффекта. Затем длительное время лечилась самостоятельно, к врачам не обращалась. Отмечала периодические обострения заболевания в весенне-осеннее время в виде сыпи на нижних конечностях с постепенным ухудшением и появлением незаживающих язв на месте сыпи. С 1993 г. обострений заболевания не было, в том числе на фоне двух беременностей. В 2002 г. отмечено появление большого количества язв с нагноением в области голеней, стоп. Проходила лечение у дерматолога, по рекомендации которого выполнена биопсия кожи, выявлены признаки васкулопатии. В связи с уменьшением симптомов пациентка ушла из-под наблюдения врачей.

Результаты. В декабре 2014 г. на фоне стресса появляются клинические проявления синдрома Рейно (онемение, «похолодание» кистей) и полинейропатии, похудение, livedo reticularis. В сентябре 2015 г. госпитализирована в ревматологическое отделение РКБ, верифицирован диагноз лейкокластического васкулита, инициирована терапия МП 48 мг внутрь с постепенным снижением до 12 мг/сут. На фоне лечения самочувствие стало улучшаться, язвы быстро разрешались, незначительно уменьшились проявления полинейропатии. Назначенный азатиоприн 100 мг/сут был отменен вследствие развития синдрома цитолиза. В июле 2016 г. перенесла транзиторную ишемическую атаку. С учетом отсутствия значимого снижения болевого синдрома (полинейропатии) на фоне терапии МП в январе 2017 г. проведена операция антеризации локтевого нерва левой руки. Пациентка направлена в Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой для подбора терапии. Проведена биопсия седалищного нерва, на основании которой подтвержден диагноз СВ по типу узелкового периартериита. Инициирована программная пульс-терапия МП 500 мг и ЦФ 400 мг 1 раз в 6 нед. В течение года на фоне терапии состояние стабильное со значимым уменьшением полинейропатии.

Заключение. В данном клиническом случае продемонстрировано нетипичное течение узелкового периартериита с длительным (>20 лет) формированием клинической картины, постепенным появлением новых синдромов, относительно доброкачественным течением без лабораторной активности и поражения

внутренних органов (почек), несмотря на отсутствие иммуносупрессивной терапии. Прогрессирование заболевания последние 4 года с появлением развернутой клинической картины позволило поставить диагноз и назначить эффективное лечение.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ГРАНУЛЕМА СТЮАРТА ИЛИ ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА? ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

В.О. Неудихина¹, А.Р. Шавалеева¹, Е.В. Искандер¹,
А.С. Симбирцева², Л.Н. Воронцова²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №4
Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва
e-mail: nikusya5@yandex.ru

Цель работы — описать клинический случай сложного пациента, у которого, несмотря на широкие возможности инструментально-лабораторной диагностики в современном мире, уже 3-й год нет верифицированного клинического диагноза.

Материалы и методы. Пациент А., 39 лет. С ноября 2015 г. стал отмечать снижение остроты зрения левого глаза. Окулистом был выявлен отек зрительного нерва. После проведения МРТ определен неврит зрительного нерва. Уже в декабре — полная потеря зрения. По этому поводу пациент обращался в Клинику факультетской терапии им. Н.Н. Бурденко. Офтальмоскопическая картина: резчайший отек диска зрительного нерва, проминирующий в стекловидное тело и распространяющийся на перипапиллярную сетчатку и центральную часть, кровоизлияние, достигающее периферии, что в совокупности с данными инструментальной диагностики свидетельствует в пользу бластоматозного процесса. В сентябре 2018 г. произведено удаление новообразования основной пазухи. По данным гистологического обследования выявлены признаки гранулематозного воспаления. Однако пациент стал отмечать появление одышки, резкой слабости, сухого кашля. В ноябре 2018 г. состоялась консультация в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, выставлен предварительный диагноз: гранулематоз Вегенера. 24.01.2019 пациент госпитализирован в отделение ревматологии клинической больницы для уточнения диагноза.

Результаты. В ходе диагностического обследования в стационаре было выявлено локальное поражение лор-органов (на КТ — картина патологических масс, тотально выполняющих задние клетки решетчатой кости с распространением на основную пазуху и с тотальным выполнением ими левого сегмента основной пазухи, с КТ-признаками деструкции стенки дна турецкого седла с наиболее вероятным распространением патологических масс на область гипофизарной ямки). Также были

проведены КТ грудной полости, ЭхоКТ, УЗИ брюшной полости и почек — без патологии. Результаты иммунологического исследования на маркеры гранулематоза Вегенера отрицательны. По данным серологических исследований выявлено: Epstein—Barr VCA IgG 191.00 (>20 положительно).

Заключение. Таким образом, на сегодняшний день иммунологические и серологические исследования не подтверждают диагноз гранулематоза Вегенера. Из-за скудной клинической картины и сомнительных показателей иммунологического исследования патологоанатомическое заключение по проведенной биопсии обязывает включить в дифференциальный диагностический ряд такие заболевания, как туберкулез, гранулематоз Вегенера, злокачественная гранулема Стюарта (срединная гранулема лица или экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома). Современные лабораторные методы исследования позволили довольно достоверно исключить туберкулез. НК/Т-клеточная лимфома требует дальнейшей верификации и пересмотра гистологии, а вероятно, и проведения повторного исследования. Нередки случаи обнаружения специфических морфологических изменений, говорящих в пользу срединной гранулемы лица, при повторной биопсии, тогда как при 1-м исследовании обнаруживалась неспецифическая грануляционная ткань. К тому же НК/Т-клеточная лимфома часто ассоциирована с вирусом Эпштейна—Барр, наличие которого подтверждено у нашего пациента. Для верификации диагноза пациент был направлен в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина. Но и гранулематоз Вегенера нельзя сбрасывать со счетов ввиду высокой вероятности ложноотрицательных результатов иммунологического исследования. Возможно, при неподтверждении срединной гранулемы лица следует начать специфическую терапию гранулематоза Вегенера и делать выводы из того, ответит ли на нее пациент.

ГИПЕРУРИКЕМИЯ И РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ОСТРЫЙ АРТРИТ I ПЛЮСНЕФАЛАНГОВОГО СУСТАВА У БОЛЬНОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ САРКОИДОЗОМ — СЛУЧАЙНОЕ СОЧЕТАНИЕ?

К.С. Нурбаева, А.Е. Лаптева, Л.А. Пономарева, Е.Н. Попова

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
e-mail: camila9@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай рецидивирующего острого артрита плюснефалангового сустава у пациента с генерализованным саркоидозом.

Материалы и методы. Пациент Д., 44 года, 02.11.2018 поступил в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней (КНВПБ) им. Е.М. Тареева

с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке, слабость и повышенную утомляемость, периодически возникающие боли в I плюснефаланговом суставе стопы.

Результаты. В марте 2011 г. при диспансерном обследовании у пациента обнаружена внутригрудная лимфаденопатия и заподозрен саркоидоз. При МСКТ ОГК выявлено увеличение всех групп лимфатических узлов корня легкого до 4 см, субплевральные и кортикальные очаги до 8 мм в диаметре, а при гистологическом исследовании ткани легкого — неказеозные эпителиоидно-клеточные гранулемы легкого. Назначен метипред в дозе 16 мг с постепенной отменой при положительной КТ-динамике. В октябре 2016 г. пациент отметил появление одышки при физической нагрузке, субфебрильную температуру и общую слабость. Впервые госпитализирован в КНВПБ им. Е. М Тареева, где констатировано обострение саркоидного процесса: множественные очаги саркоидного альвеолита, повышение уровня АПФ, увеличение экскреции кальция с мочой, поражение внутрибрюшных лимфатических узлов, повышение ГГТ и гепатомегалия, спленомегалия; маркеры на аутоиммунные заболевания печени — отрицательные. Данные соответствовали присоединению внегочных поражений в рамках саркоидоза со стороны печени. Проведена пульс-терапия ГКС, назначен урсофальк (урсодезоксихолевая кислота — УДХК) 1000 мг/сут с положительным эффектом. В марте 2017 г. перенес приступ почечной колики, выявлена эхокартина пиелокаликоуретероэктазии справа, конкремента в просвете правого мочеточника, конкрементов правой почки. Экстренно были проведены цитоскопия, уретроскопия справа, лазерная уретеролитотрипсия, уретеролитэкстракция, стентирование правого мочеточника под рентген-наведением. В июле 2017 г. пациент вновь госпитализирован в КНВПБ им. Е. М Тареева с жалобами на одышку, резко увеличившуюся слабость, сердцебиение. При МСКТ легких — множественные участки «матового стекла», чередовавшиеся с участками фиброза, лимфаденопатия. В анализах крови — повышение ГГТ, гиперкальциурия, гиперурикозурия и гиперурикемия. На электрокардиограмме — желудочковые экстрасистолы, при проведении сцинтиграфии миокарда с изотопом технеция визуализированы включения радиоизотопа в миокард левого желудочка с неравномерным распределением, множественными полиморфными участками гипоаккумуляции радиофармпрепарата в заднебоковой области и задней стенке, воспроизводящими признаки саркоидной кардиомиопатии. Проведены 3 сеанса пульс-терапии ГКС по 500 мг с последующим приемом его per os в дозе 25 мг/сут, назначены бисопролол 10 мг/сут, УДХК 500 мг/сут. Через 3 мес одышка уменьшилась, отмечено улучшение общего состояния. При МСКТ — четкая положительная динамика: площадь и количество очагов активного альвеолита сократились, уменьшились внутригрудные лимфатические узлы. На электрокардиограмме — единичные желудочковые экстрасистолы.

Остались сохранными умеренный холестаза, увеличение печени и селезенки при нормальных показателях периферической крови.

В ноябре 2017 г. впервые развился приступ острого артрита I плюснефалангового сустава стопы слева, пациент самостоятельно начал прием НПВП, не обследовался. В мае 2018 г. отмечен рецидив артрита, при обследовании выявлена гиперурикемия (мочевая кислота 500 мкмоль/л), состояние расценено как острый подагрический артрит. Пациент госпитализирован в КНВПБ им. Е. М. Тареева с жалобами на усиление одышки, слабость, периодические боли в I плюснефаланговом суставе стопы слева. Было отмечено повышение уровня щелочной фосфатазы до 525 Ед/л, ГГТ 220 Ед/л, мочевой кислоты — 600 мкмоль/л. Зарегистрированы умеренные нарушения кальциевого обмена — уровень кальция в крови 2,2 ммоль/л, что укладывалось в норму, но при сохраняющейся умеренной кальциурии. Функции внешнего дыхания и уровень АПФ в пределах целевых. На МСКТ — уменьшение ретикулонодулярных изменений в легких, размеров внутригрудных лимфатических узлов (по сравнению с июлем 2017 г.). При осмотре у пациента умеренная гепатомегалия, спленомегалия, суставы безболезненны. С учетом системного характера саркоидоза и, прежде всего, присоединения саркоидного поражения сердца, холестаза, спленомегалии назначен метотрексат 5 мг в неделю в сочетании с фолиевой кислотой. Для коррекции нарушений обмена мочевой кислоты рекомендована низкопуриновая диета, аденин, УДХК 500 мг в день. В результате проведенного лечения отмечается положительная динамика.

Заключение. Наблюдение представляет интерес, так как демонстрирует многообразие клинических вариантов саркоидоза как системного заболевания, когда прогноз больного определяется не только нарушением функций легких, но и внелегочными поражениями — сердца и печени. Острый артрит I плюснефалангового сустава стопы и наличие гиперурикемии позволяют предполагать развитие подагры как самостоятельного заболевания. С другой стороны, не исключено, что это одно из внелегочных проявлений саркоидоза, если учесть отсутствие тофусов и активность системного саркоидоза, предусматривающую избыточный синтез воспалительных медиаторов, нарушения обмена кальция (нефрокальциноз и эпизод кальциурии). В рамках диагностического поиска в план обследования включено исследование внутрисуставной жидкости и МРТ пораженного сустава.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ОСТЕОАРТРОЗ ИЛИ ОХРОНОЗ? СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА

О.А. Оханов, А.А. Мурадянц, Н.С. Чипигина

Кафедра факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: okhanov2014@gmail.com

Цель работы — представить клинический случай орфанного наследственного заболевания — охроноза, протекавшего длительное время под маской РА и остеоартроза.

Материалы и методы. Пациент А., 64 года, поступил в клинику с жалобами на боли, припухлость и ограничение движений в локтевых, плечевых, коленных суставах, мелких суставах кистей, утреннюю скованность в течение часа, эпизоды потемнения мочи. Анамнез заболевания: разрыв левого ахиллова сухожилия в 1978 г., оперативное лечение. В 1985 г. впервые стал отмечать появления боли и припухлость в области лучезапястных, локтевых и плечевых суставов. Был установлен диагноз РА. Однако в последующем этот диагноз был исключен, и пациент наблюдался с диагнозом остеоартроза. В 2015 г. появились выраженные боли и припухлость практически во всех суставах, выявлены высокий уровень РФ в крови, в связи с чем вновь установлен диагноз РА, начата базисная терапия метотрексатом 20 мг/нед с некоторым положительным эффектом. В связи с прогрессированием деформаций и функциональной недостаточности коленных суставов 22.09.17 было проведено эндопротезирование правого коленного сустава. Интраоперационно: в синовиальной оболочке, связках, в толще суставного хряща, менисков, на субхондральной кости определялись отложения черного пигмента, при этом суставной хрящ был истончен, а местами отсутствовал. После сбора анамнеза выяснилось, что пациент неоднократно замечал потемнение мочи. Родная сестра пациента страдает охронозом, мать — РА.

Результаты. При осмотре: общее состояние пациента удовлетворительное. Передвигается при помощи костылей. Кожные покровы чистые, окраска ушных раковин серо-голубоватая. Суставной статус: узелки Бушара и Гебердена, квадратизация кистей. Сила в кистях снижена. Движения в левом лучезапястном суставе болезненные. Отмечена контрактура левого локтевого сустава. Болезненные и ограниченные движения в плечевых суставах, сгибание до 90°, отведение до 110°, болевая дуга — 30° с обеих сторон. Умеренная дефигурация коленных суставов (больше — правого), за счет экссудативно-пролиферативных изменений. Движения в коленных суставах ограничены, болезненны, с интраартикулярным хрустом. Варусная деформация костей голени, подвывихи голеностопных суставов.

Пациенту был проведен ряд обследований: БАК на РФ, АЦЦП и СРБ, РГ коленных суставов, мелких суставов кистей. В результате: РФ 407,5 ед/мл, АЦЦП 174,10 ед/мл, СРБ 2,56 мл/л. РГ коленных суставов: состояние после тотального эндопротезирования правого коленного сустава. Артроз пателлофemorального сочленения слева IV стадии по Келгрену. Обнаружение характерной пигментации ушных раковин, хрящевой и костной ткани интраоперационно, периодическое потемнение мочи у больного, а также проявления полиостеоартроза и семейный анамнез охроноза позволили установить диагноз: охроноз, вторичный алкаптонурический остеоартроз; двусторонний алкаптонурический гонартроз IV стадии, функциональная недостаточность III степени.

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику охроноза, которая стала возможной только после оперативного вмешательства на коленном суставе при обнаружении отложения пигмента в хрящевой ткани и костях. Длительное время охроноз протекал под маской РА и остеоартроза.

СОЧЕТАНИЕ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА И ПОДАГРЫ

Н.В. Пашкевич, М.Ю. Бутусова, А.А. Копелев,
М.А. Громова, Ю.Б. Червякова

Кафедра факультетской терапии

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва

e-mail: nata.student.p@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай больного с псориатическим артритом, осложнившийся развитием подагры.

Материалы и методы. Больной А., 58 лет, поступил 17.05.2017 в 4-е терапевтическое отделение ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана с жалобами на боль, припухание коленных и голеностопных суставов, лихорадку до 38 °С с ознобом. Из анамнеза известно, что в 1978 г. пациент перенес острую ревматическую лихорадку с артритом и формированием митральной регургитации, по поводу которой наблюдается у кардиолога. До 1984 г. получал бициллинопрофилактику, в 1989 г. выполнена тонзиллэктомия. Летом 1984 г. без видимой причины возникла интенсивная боль по подошвенной поверхности стоп, которая купировалась самостоятельно. С 1995 г. появились бляшковидные элементы на коже, за медицинской помощью не обращался, не лечился. В 2012 г. вновь возникла боль в подошвенных областях, а также в голеностопных, плечевых, суставах кистей, отмечено покраснение правого глаза. Консультирован ревматологом, был установлен диагноз: псориатический артрит, эписклерит справа. Назначена базисная терапия сульфасалазином, имевшая положительный эффект в виде регресса симптомов, которую больной самостоятельно отменил на фоне хорошего самочувствия. В течение 5 лет

периодически возникала умеренная боль в суставах, которую пациент купировал самостоятельно — нерегулярно применял пироксикам. В марте 2017 г. состояние ухудшилось, когда без видимой причины возникла выраженная гиперемия области правого лучезапястного сустава, купировавшаяся без дополнительного лечения. Однако 18.04.2017 пациент вновь отметил боль и припухание в голеностопных, лучезапястных суставах, к которым присоединилась лихорадка до 38 °С с ознобом. Применял нимесулид без эффекта, 1 раз амбулаторно — инъекцию кеналога в голеностопные суставы с временным уменьшением боли. 17.05.2017 в связи с сохранением жалоб был госпитализирован в ГКБ № 29. За этот месяц похудел на 12 кг.

Результаты. При поступлении у пациента отмечено состояние средней степени тяжести. Обращали на себя внимание выраженная болезненность и гиперемия пораженных суставов, также при осмотре впервые отмечены тофусы ушных раковин. В стационаре исключены системная воспалительная реакция (прокальцитонин и посев крови — отрицательно, имевшаяся митральная регургитация и другие показатели ЭхоКГ — без ухудшения), специфический (нормергическая реакция Манту, отсутствие патологии при КТ ОГК) и онкопроцесс (онкомаркеры не повышены, ультрасонографически и эндоскопически также без патологии), но выявлена гиперурикемия. Принято решение выполнить пункцию правого коленного сустава — в синовиальной жидкости были обнаружены кристаллы моноурата натрия. В связи с изменением характера суставного синдрома, наличием тофусов, гиперурикемии, подтвержденных кристаллов моноурата натрия состояние было расценено как развитие подагры, осложнившей течение псориатического артрита. К лечению добавлен преднизолон с постепенным снижением дозы препарата, на фоне чего суставной синдром и лихорадка купированы. Интересно, но после того, как была проведена противоподагрическая терапия и подобрана доза аллопуринола, у больного в течение последующего года наблюдения отмечалась стойкая ремиссия и артрита, и псориатических высыпаний.

Заключение. Хотя вторичная гиперурикемия при псориазе известна, в литературе обсуждалась только дифференциальная диагностика, но не сочетание псориатического и подагрического артритов, формируя представление о возможности наличия лишь одного из них. Данное убеждение в сочетании с редкостью случая и атипичной картиной, обусловленной наложением симптоматики, предопределило трудность постановки диагноза. Данный клинический пример подтверждает возможность сочетания псориатического артрита и подагры.

ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА И СИНДРОМ ГУДПАСЧЕРА. ДВА ЗАБОЛЕВАНИЯ – ОДНО РЕШЕНИЕ?

Ю.С. Переварова, А.П. Майорова, А.В. Васильева,
П.Ю. Семина, А.А. Козлова

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

Минздрава России, Москва
e-mail: amajorova32@gmail.com

Цель работы – представить клинический случай, отражающий сложность ранней диагностики сочетания гранулематоза Вегенера (ГВ) и синдрома Гудпасчера (СГ).

Материалы и методы. Пациентка Т., 44 года, жительница г. Москвы, с 2003 г. после 3-х родов начала отмечать появление отеков стоп и голеней, болей в пояснице. Не обследовалась, не лечилась. 03.06.2018 почувствовала резкое ухудшение: боли в пояснице усилились, появились слабость, тошнота и неоднократная рвота, температура повысилась до 38 °С. 11.06.2018 во время одного из приступов вызвала скорую медицинскую помощь. В приемном отделении ГКБ им. Е.О. Мухина был диагностирован пиелонефрит, рекомендована АБТ. От госпитализации отказалась. В течение 5 дней пациентка принимала назначенную терапию, без эффекта. В этот же период отметила резкое снижение количества мочи, отсутствие аппетита и появление кашицеобразного стула, одышку. 17.06.2018 пациентка повторно вызвала скорую медицинскую помощь. Была госпитализирована в отделение реанимации ГКБ №15 им. О.М. Филатова, где выявили терминальную почечную недостаточность. В связи с этим были проведены сеансы заместительной почечной терапии, после которых состояние пациентки стабилизировалось и она была переведена в нефрологическое отделение. При обследовании: на УЗИ ОБП выявлена жидкость в брюшной полости; на КТ отмечены признаки левостороннего хронического фронтита, этмоидита, левостороннего гайморита. КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии, следы жидкости в полости перикарда, незначительный двусторонний гидроторакс. Также были обнаружены АТ к протеиназе (PR-3), АТ к базальной мембране клубочков.

Результаты. Согласно клинической картине и результатам иммунологических исследований был поставлен диагноз СГ в сочетании с ГВ с поражением легких, почек, верхних дыхательных путей. Прогноз в отношении улучшения азотовыделительной функции почек неблагоприятный, и от пункционной биопсии почки решено воздержаться. Была назначена индукционная иммуносупрессивная терапия: пульс-терапия ГКС (преднизолон), цитостатиками ЦФ; АБТ (ко-тримоксазол). В связи с повышением печеночных ферментов был отменен ЦФ. Назначен ритуксимаб в качестве специфичной патогенетически обоснованной терапии. Дозировку преднизолона снизили вследствие появления синдрома Иценко–Кушинга.

Состояние пациентки стабилизировалось: регрессировала одышка, нормализовалась температура тела, но сохранялись анемия и анурия. Пациентке назначены сеансы гемодиализа, на амбулаторном лечении – продолжение терапии. Результаты от 15.02.2019 свидетельствуют о снижении уровня АТ к базальной мембране клубочков и АТ к PR-3 на фоне терапии ритуксимабом до референсных значений.

Заключение. Общий иммунопатологический механизм возникновения ГВ и СГ обуславливает необходимость длительного мониторинга пациентов с уже возникшим ГВ или СГ с целью ранней диагностики присоединения дополнительной аутоиммунной патологии. Вопросы тактики ведения и прогноза пациентов с сочетанием СГ и ГВ остаются малоизученными вследствие редкости, что свидетельствует о значимости описания таких случаев. Как правило, пациенты с начальными стадиями заболевания лучше отвечают на иммуносупрессивную терапию, что во многом не только определяет их выживаемость, но и улучшает прогноз для восстановления функции почек. В рассмотренном клиническом случае прогноз вследствие раннего наступления терминальной стадии почечной недостаточности – неблагоприятный.

МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ САРКОИДОЗА И БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА

М.Ю. Петропавловская, Ф.Н. Синявский, П.А. Боева
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: sinphillip@yandex.ru

Цель работы – провести клинко-морфологические параллели дифференциальной диагностики саркоидоза с поражением слюнных желез и болезнью Шегрена на основании клинической картины и данных лабораторно-инструментальных методов исследования.

Материалы и методы. На I этапе осуществлен ретроспективный анализ историй болезни 11 пациентов, наблюдавшихся в клинике челюстно-лицевой хирургии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, с подробной оценкой результатов биопсии малых слюнных желез (МСЖ), возраст пациентов составил от 39 до 77 лет. В исследовании приняли участие 2 мужчин и 9 женщин. На II этапе исследования проанализирована история болезни пациента с диагнозом саркоидоза, проведена комплексная дифференциальная диагностика, оценена значимость оценки биоптатов МСЖ для верификации процесса.

В ходе исследования были уточнены основные особенности поражения малых и больших слюнных желез при болезни Шегрена с оценкой степени активности

аутоиммунного процесса в зависимости от объема лимфоидного инфильтрата, выраженности склероза и липоматоза, морфологической характеристики инфильтрата.

Больной Т., 31 год, 14.12.2016 поступил в клинику челюстно-лицевой хирургии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова с жалобами на значительное увеличение обеих околоушных слюнных желез (ОСЖ), ощущение сухости во рту, уменьшение слезоотделения, покраснение глаз, сухой кашель. Из анамнеза было известно, что сухой кашель, припухлости в околоушных областях с обеих сторон появились с начала октября 2016 г. Объективно: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы бледные, обычной влажности. Выявлено значительное увеличение ОСЖ с обеих сторон, при пальпации железы плотной консистенции, безболезненны, флюктуации нет. При массаже из устьев стеновых протоков выделяется прозрачная слюна в умеренном количестве. Слизистая полости рта ярко-розовая, язык сухой, зев симметричен. Отмечена отечность обеих верхних век. Конъюнктивы сухая, слабо гиперемизирована. В анализах: ЦИК 185 ЕД/мл; РФ 1/20IU/мл. АНФ АТ не обнаружено; активность АПФ сыворотки (АСЕunit – 173,30). Для верификации системного, специфического, онкологического процесса были назначены лабораторные анализы, консультации врачей-специалистов оториноларинголога и инфекциониста, гистологическое исследование МСЖ и ОСЖ. По данным инцизионной биопсии с учетом РГ пациенту был поставлен диагноз: системный саркоидоз с поражением слюнных и слезных желез и внутригрудных лимфоузлов.

Результаты. На основании анамнестических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследований можно в первую очередь предположить у больного наличие такого заболевания, как саркоидоз. В данном случае прогрессирующее поражение слезных и слюнных желез превалировало над общими симптомами, характерными для саркоидоза, что и являлось основной проблемой для своевременной верификации процесса. Последовательно были исключены паротит бактериальной и вирусной природы, специфический процесс.

Заключение. Учитывая неспецифичность иммунологических лабораторных данных при саркоидозе и болезни Шегрена, а также схожесть клинической картины заболеваний, требуются мультидисциплинарный подход и проведение целенаправленной диагностики, немалую роль в которой играет морфологическое исследование биоптатов слюнной железы.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЛИЯНИЯ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ НА АКТИВНОСТЬ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

А.О. Плахова, В.Н. Сороцкая
Медицинский институт ФГБОУ ВО «Тульский
государственный университет», Тула
e-mail: angela.alieva.89@mail.ru

Цель работы – представить клинический случай, демонстрирующий негативное влияние *H. pylori* на течение заболевания и ответ на базисную терапию у пациентки с прогрессирующим течением РА.

Материалы и методы. **Больная С., 1967 г.р.,** обратилась к ревматологу поликлиники городской больницы г. Тулы с жалобами на общую слабость, тахикардию, утреннюю скованность >120 мин, боль, припухлость и ограничение движений в суставах кистей, лучезапястных, плечевых и голеностопных суставах. Первые симптомы РА пациентка стала отмечать в августе 2016 г., в декабре того же года была обследована в Тульской областной клинической больнице, где установлен диагноз: РА, серопозитивный (РФ+, АЦЦП+), очень ранняя стадия, незрозивный, DAS28 – 5,3; ФК I.

Были назначены метотрексат 15 мг 1 раз в 7 дней, фолиевая кислота – 1 таблетка 1 раз в день на протяжении 6 дней (кроме дня приема метотрексата), метипред 4 мг по 2 таблетки в сутки с последующей полной отменой, НПВП – курс 14 дней. В феврале 2018 г. отметила усиление болей и скованности в суставах, снижение силы в кистях. На момент осмотра: число болезненных суставов – 20, припухших суставов – 12, Нб 119 г/л, Л – $8,7 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 37,2 мг/л, СОЭ – 24 мм/ч, РФ 596 ЕД/л, АЦЦП – 702 ЕД/мл, DAS28 – 6,1. К терапии добавлен плаквенил 200 мг/сут с клиническим улучшением, однако при лабораторном обследовании сохранялись высокие показатели: РФ 478 ЕД/л, СРБ 30,1 мг/л, СОЭ 21 мм/ч. В июне 2018 г. отметила нарастание суставного синдрома, появились слабость, тахикардия, одышка при быстрой ходьбе. Повторно осмотрена ревматологом поликлиники.

Результаты. При осмотре пациентки отмечено состояние средней тяжести. ИМТ – 29,4. Кожные покровы бледные, чистые. По органам систем – без особенностей. STATUS LOCALIS: пальпация паравerteбральных точек умеренно болезненна в поясничном отделе позвоночника, объем движений в позвоночнике сохранен; движения в плечевых суставах ограничены, болезненны, отведение до горизонтального уровня; в области левого локтевого сустава – ревматоидные узелки; деформация лучезапястных суставов, движения ограничены, болезненны, деформация II–III ПФС с двух сторон, болезненность при пальпации II, III, IV ПФС справа, II, III – слева, III, IV, V проксимальные межфаланговые суставы слева, сила сжатия 3б; болезненность при движении в коленных суставах, деформация голеностопных суставов, боль и ограничение движения в них, поперечное

сжатие стоп болезненно. Уровень визуальной аналоговой шкалы — 70 мм, число болезненных суставов — 16, припухших суставов — 6. В лабораторных анализах: *Hb* 91 г/л, *СОЭ* 22 мм/ч, *АЩП* 472 ЕД/мл, *СРБ* 42,3 мг/л, *РФ* 580 ЕД/мл; железо крови 4,2 мкмоль/л, трансферрин 4,5 г/л, насыщение трансферрина 12,1 %. Кал на скрытую кровь: отрицательно. Данные инструментальных методов: *РГ* кистей, стоп: диффузный остеопороз, сужение суставных щелей, кистовидные просветления, единичные эрозии. *ЭхоКГ*: створки аортального и митрального клапанов несколько уплотнены, функция не нарушена. Систолическая и диастолическая функции не нарушены. Фиброэзофагогастродуоденоскопия со взятием биопсии и диагностикой бактерии *H. pylori* методом быстрого уреазного теста: в антральном отделе желудка визуализируются 2 эрозии 2–3 мм. *H. pylori* выделен (+++). Установлен диагноз: РА, серопозитивный (*РФ*+, *АЩП*+), развернутая стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия II), активность 3 (*DAS28* — 5,2), с внесуставными проявлениями (ревматоидные узелки), *ФК* I. Острый эрозивный гастрит, *H. pylori*-ассоциированный. Анемия хронического воспаления.

Пациентке проведена эрадикационная терапия в течение 10 дней с временной отменой метотрексата: омепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза, амоксициллин 1000 мг, висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 раза в сутки (после эрадикации базисная терапия РА продолжена). Проведен контроль эрадикации *H. pylori* экспресс-тестом определения антигенов к бактерии в кале: результат отрицательный. Контрольная эзофагогастродуоденоскопия: поверхностный гастрит. При оценке клинико-лабораторного обследования (через 2 нед после эрадикационной терапии): *Hb* 115 г/л, сывороточное железо 9,2, *РФ* 167 ЕД/л, *СРБ* 9,2 мг/л, *СОЭ* 12 мм/ч, уменьшение продолжительности утренней скованности, болевого синдрома, слабость и одышка регрессировали. При наблюдении в течение полугода сохраняется положительная динамика: ревматоидные узелки регрессировали, воспалительных изменений в суставах нет, *АЩП* 11,7 ЕД/мл, *СРБ* 3,2 мг/л, *РФ* 32 ЕД/мл, *Hb* в норме.

Заключение. В представленном клиническом случае, несмотря на проводимую комбинированную базисную терапию РА, наблюдалось прогрессирование заболевания, развитие ревматоидных узелков, повышение лабораторной активности. При обследовании выявлен эрозивный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*. На фоне проведенной эрадикационной терапии и при дальнейшем наблюдении достигнуты значительная положительная динамика суставного синдрома, стойкое снижение показателей лабораторной активности, регрессия ревматоидных узелков. Таким образом, рассматривая *H. pylori* как фактор хронического воспаления, можно предположить негативное влияние бактерии на течение РА и ответ на базисную терапию.

РЕДКАЯ ПРИЧИНА СИНДРОМА ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ХРОМОТЫ У МОЛОДОЙ ПАЦИЕНТКИ

В.М. Плахотная, А.Ю. Малышева, А.Д. Наконечная,
М.С. Джауари, Д.Ш. Гимбатова

Кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: alenka.068@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай редкой причины синдрома перемежающейся хромоты у молодой пациентки

Материалы и методы. Пациентка 38 лет, из Кыргызстана, планово госпитализирована в отделение ревматологии ГКБ №15 им. О.М. Филатова с жалобами на периодически возникающие трофические язвы голеней, боль в мышцах и суставах конечностей, онемение в конечностях, одышку, головокружение, кратковременные периоды потери сознания, общую слабость, похудение на 6 кг в течение года, субфебрилитет до 37,1–37,5 °С. С 2005 г. отмечает боли в икроножных мышцах при ходьбе. В 2007 г. появились трофические язвы голеней, в связи с чем пациентка находилась на стационарном лечении в Центре ран и раневых инфекций Национального медицинского исследовательского центра им. А.В. Вишневского. По данным МРТ торакоабдоминального, абдоминального отделов аорты и общих подвздошных артерий, при УЗДГ артерий нижних конечностей, брахиоцефальных артерий выявлены многочисленные стенозы и окклюзии на протяжении. Пациентка была проконсультирована ревматологом. Проведена дифференциальная диагностика между атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, фибромускулярной дисплазией, болезнями Такаясу и Бюргера. На основании пола, возраста пациентки, данных физикального обследования и результатов МРТ и УЗДГ установлен диагноз: неспецифический аortoартериит, III тип. Назначено лечение: вазaproстан 60 мкг, метилпреднизолон 8 мг/сут, отмечена частичная положительная динамика. С 2015 г. было несколько госпитализаций для подбора терапии и лечения язвенно-некротических осложнений. С 2016 г. назначен преднизолон 10 мг/сут с положительным эффектом. В течение 2018 г. имело место прогрессивное ухудшение состояния. В январе 2019 г. — настоящая госпитализация для дальнейшего лечения.

Результаты. Объективно: состояние средней тяжести. При осмотре: разница систолического АД на обеих руках >10 мм рт. ст., снижен пульс периферических артерий, перемежающаяся хромота нижних конечностей, на левой голени по передней и заднелатеральной поверхности — трофические язвы 6 и 5 см в диаметре соответственно, с подрытыми краями и налетом фибрина. По медиальной поверхности — некроз дермы 2 × 1 см. Лабораторно выявлены следующие отклонения: *Hb* 118 г/л,

лейкоциты $15,3 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 30 мм/ч. Пациентка выписана с диагнозом: неспецифический аortoартериит Такаясу, III тип, активность высокая; окклюзия абдоминального отдела аорты, общих подвздошных артерий, наружных подвздошных, общих бедренных артерий; окклюзия правой подключичной артерии, критический стеноз левой подключичной артерии; полинейропатия. Осложнения: ишемия нижних конечностей. Язвы голеней. Анемия смешанного генеза легкой степени.

В отделении была проведена АБТ, ангиопротективная, гормональная (преднизолон) терапия с положительной динамикой: улучшением общего самочувствия, очищением от гнойного налета язвенных дефектов голеней. Пациентка продолжает лечение. В связи с высокой активностью заболевания и частыми язвенно-некротическими осложнениями с целью достижения ремиссии рационально назначить пациентке метотрексат (20–25 мг/нед) в сочетании с небольшими дозами ГК. В случае непереносимости метотрексата — назначить азатиоприн (23 мг/кг/сут).

Заключение. Клинический подход к пациентам с синдромом перемежающейся хромоты неатеросклеротического генеза должен быть комплексным, в том числе включать диагностику ревматологических причин.

БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

И.С. Пронина

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: irishka9669@yandex.ru

Цель работы — на клиническом примере продемонстрировать типичные и нетипичные проявления болезни Стилла у взрослых.

Материалы и методы. Пациентка Л., 26 лет, поступила в ревматологическое отделение клиники им. Э.Э. Эйхвальда 09.02.2017 с клинической симптоматикой поражения мозжечка (нистагм, скандированная речь, туловищная атаксия), пирамидной симптоматикой (повышение и асимметрия сухожильных рефлексов $D > S$, патологические кистевые и стопные рефлексы, симптомы орального автоматизма), невропатией вестибулокохлеарного нерва (двусторонняя глухота), невропатией тройничного нерва (снижение чувствительности II ветви тройничного нерва справа), синдромом умеренных когнитивных расстройств. Известно, что в июне 2009 г. через 3 нед после перенесенной ангины появились эритематозная сыпь на бедрах, голенях, фебрильная лихорадка. В анализах крови — СОЭ до 30 мм/ч. Получала преднизолон, антигистаминные препараты

с непродолжительным положительным эффектом. Через 1 мес присоединились боли, покраснение, припухание коленных суставов. Была госпитализирована в центральную районную больницу. При обследовании: СОЭ 60 мм/ч, СРБ+, нейтрофильный лейкоцитоз $23,5 \times 10^9/\text{л}$ с абсолютным гранулоцитозом до 91 %. Выставлен диагноз РА. Проведено лечение дексаметазоном 8 мг внутривенно, делагилем 250 мг/сут с кратковременным положительным эффектом. В конце августа 2009 г. присоединились боли, припухание, покраснение локтевых, плечевых, лучезапястных суставов, ПФС кистей, общая слабость, сохранялась лихорадка. В республиканской клинической больнице г. Чебоксар верифицирован диагноз болезни Стилла взрослых, проведена пульс-терапия метипредом 1000 мг №3, 500 мг №3, ЦФ 1000 мг однократно, 200 мг №5, эрадикационная терапия острой язвы желудка. До 2010 г. пациентка принимала 12 таблеток преднизолона в сутки с последующим снижением до 3,5 таблетки и 15 мг метотрексата в неделю. В 2012 г. от предложенной терапии генно-инженерными биологическими препаратами пациентка отказалась. В мае 2014 г. появились боли за грудиной, усиливавшиеся в положении лежа и при глубоком вдохе. На ЭхоКГ: массивный выпот в полости перикарда; КТ ОГК с контрастированием: разнокалиберные фокусы уплотнений, плевропульмональных тяжей во всех долях обоих легких на фоне уплотнения центрального и периферического интерстиция, кардио-мегалия.

На фоне высоких доз ГК развился стероидный сахарный диабет, начата инсулинотерапия, лечение ритуксимабом в курсовой дозе 1000 мг, на фоне чего отмечено значительное улучшение состояния. В течение месяца достигнута нормализация острофазовых показателей крови, начато постепенное снижение дозы ГК. Последнее введение ритуксимаба было в марте 2016 г. С июня того же года отмечается нарастание неврологической симптоматики в виде появления головной боли, головокружения, снижения памяти, тремора конечностей, нарушения слуха. По данным МРТ головного мозга выявлены признаки мультифокального поражения белого вещества головного мозга, преимущественно в субкортикальных отделах лобных долей и островков полушарий большого мозга, мозжечка и моста мозга. Картина многоочагового поражения головного мозга, подострое развитие вышеописанной симптоматики не позволяют исключить наличие нейроинфекции на фоне иммуносупрессивной терапии. Следует проводить дифференциальный диагноз с мозжечковой атаксией Фридрейха, с нейросаркоидозом.

Результаты. Пациентка продолжает наблюдаться с диагнозом: болезнь Стилла, развившаяся у взрослых, хроническое течение с поражением суставов, серозных оболочек (экссудативный перикардит, плеврит в анамнезе), почек (ХБП II стадии СКФ 70 мл/мин), легких (пневмонит), активность I степени, ФК I; медикаментозный синдром Иценко—Кушинга; стероидный сахарный

диабет, целевой уровень гликированного Hb <6,5 %; энцефалопатия с симптомами поражения мозжечка, пирамидной симптоматикой, невропатией вестибулокохлеарного нерва (двусторонняя глухота), невропатией тройничного нерва, синдромом умеренных когнитивных расстройств.

Заключение. Особенности настоящего случая заключаются в неуклонном прогрессировании болезни Стилла с вовлечением в процесс всех органов и систем организма, выраженном положительном эффекте терапии генно-инженерными биологическими препаратами, но при этом наличии осложнений на фоне ее проведения, в том числе поражения центральной нервной системы неизвестного генеза.

ТРУДНОСТИ, ОШИБКИ И НЕДООЦЕНКА ТЯЖЕСТИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.А. Рогожкина, Д.О. Орлов, О.Н. Джигоева

Кафедра госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
e-mail: lizarogozkina@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай тяжелого суставного синдрома.

Материалы и методы. Пациентка Г., 72 года, поступила в ГKB г. Москвы с жалобами на боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с иррадиацией в левую ногу, боли в обеих кистях, их отечность. Со слов пациентки, она длительно страдает болями в спине, последнее обострение, которое длилось в течение 6 дней, связывает с перенесенной физической нагрузкой. Пациентка указала на появление болей в позвоночнике, около 2 дней назад отметила нарастание болевого синдрома в кистях, их отечность. Обратилась в скорую медицинскую помощь и была госпитализирована в неврологическое отделение ГKB с диагнозом дорсопатии.

Результаты. При поступлении: болезненность при пассивных и активных движениях в суставах, наиболее выражена в левом коленном, правом плечевом. Наблюдаются отечность и гипертермия в области левого коленного сустава, суставах обеих кистей. При первичном лабораторном обследовании были выявлены изменения: лейкоциты $9,1 \times 10^9/\text{л}$, АЛТ 53,5 ЕД/л, АСТ 62,5 ЕД/л. РГ пояснично-крестцового отдела позвоночника и коленного сустава выявила изменения, характерные для спондилоартроза и гонартроза. РГ кистей не проводили. Пациентке выставлен диагноз: дорсопатия, распространенный спондилоартроз, острый полиартрит, болевой синдром. Назначена терапия дексаметазоном 0,4 % 8 мг, раствором кетопрофена 5 % 100 мг.

Через 7 дней на фоне терапии отмечено ухудшение состояния: усиление болевого синдрома, ограничение движения в коленных, тазобедренных и суставах кистей, нарастание одышки при физической нагрузке, увеличение

ЧСС до 120 уд/мин, снижение АД до 70/40 мм рт. ст., олигоанурия. В течение нескольких часов произошло угнетение сознания до сопора. В лабораторных показателях отмечено снижение Hb до 101 г/л, нарастание лейкоцитов до $12,9 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 176 мг/л, К+ с 4,5 до 7,4 ммоль/л, возрастание креатинина до 246 мкмоль/л, амилазы — до 682 ЕД/л, прокальцитонина — до 10 нг/мл. В связи с тяжестью состояния больная переведена в отделение реанимации для проведения гемодиализа — был заподозрен сепсис без первичного источника. При дообследовании у пациентки были выявлены очаги инфильтрации в нижних долях обеих легких, воспалительный очаг в головке поджелудочной железы. Назначена терапия антибиотиками широкого спектра и системными ГКС. Во время диагностического поиска получены отрицательные результаты ревматологической патологии: АСЛО, РФ, отсутствие АНА, отрицательный анализ на Scl-70. Исключая инфекционную патологию, были найдены АТ к *Yersinia Enterocolitica* IgG.

Пациентка переведена в инфекционную клиническую больницу №2. Основной диагноз: иерсиниоз, генерализованная форма. Осложнение: реактивный полиартрит, выраженный болевой синдром, сепсис, септическая двусторонняя нижнедолевая пневмония, острый панкреатит, тубулоинтерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность. Длительность диагностического поиска и появление отсроченных осложнений были обусловлены недооценкой суставного синдрома и неверным входным диагнозом. Дифференциальная диагностика суставного синдрома включает в себя воспалительный характер полиартритов, среди которых такие нозологии, как РА, серонегативные артриты (псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, синдром Рейтера), полиартриты в рамках смешанного заболевания соединительной ткани (СКВ, системная склеродермия, подагрический артрит, пирофосфатная артропатия — ПФА), а также реактивные артриты на фоне инфекционного процесса. При дообследовании в данном клиническом случае были исключены РА, смешанное заболевание соединительной ткани, подагрический артрит и ПФА. Клиническая картина сходна с реактивным артритом.

Заключение. Причиной реактивного полиартрита чаще всего является урогенитальная и кишечная инфекции. Пациенты с подозрением на реактивный артрит должны обследоваться на *Yersinia spp.*, *Shigella spp.* и *Chlamydia spp.* Поэтому при наличии у пациентки суставного синдрома важно как можно быстрее верифицировать его причину и назначить этиотропную терапию.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ТРУДНОСТЕЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО СИНОВИТА

О.А. Родионова, И.М. Марусенко, Н.Н. Везикова
ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»,
Россия, Петрозаводск
e-mail: olga-ptz@inbox.ru

Цель работы — обратить внимание на трудности диагностики хронического синовита коленного сустава.

Материалы и методы. Пациентка Е., 30 лет. С 2010 г. (с возраста 22 лет) отмечает боли по наружной поверхности и припухлость правого коленного сустава, другие суставы не изменены, травм не было. При амбулаторном обследовании РФ, СРБ отрицательные. По данным УЗИ коленных суставов выявлены признаки тендинита и бурсы «гусяной лапки» справа. Ревматологом исключены РА, реактивный артрит. Пациентка наблюдалась ортопедом. В связи с частыми рецидивами синовита в 2014 г. выполнена артроскопия: представление о гиперплазии жирового тела правого коленного сустава. Принимала НПВП по требованию. В 2016 г. после родов отмечено ухудшение состояния в виде частых рецидивов синовита, ортопедом выполнялись неоднократные пункции сустава без эффекта от локального введения ГКС, а также сохранялся болевой синдром, несмотря на терапию НПВП и ацетаминофеном. При выполнении МРТ выявлен пролиферативный синовит правого коленного сустава.

С учетом молодого возраста, олигоартрита с хроническим синовитом в 2017 г. пациентка была госпитализирована в ревматологическое отделение для дифференциальной диагностики. При поступлении сохранились болезненность и припухлость при пальпации правого коленного сустава, остальные суставы интактны. Из лабораторных исследований: гипохромная анемия легкой степени, ускорение СОЭ до 50 мм/ч, повышение СРБ до 14 мг/л (при норме 0–5,0 мг/л). При исследовании синовиальной жидкости выявлен цитоз 10 150 кл/мл преимущественно за счет нейтрофильных лейкоцитов; кислотоустойчивых бактерий не обнаружено. РГ коленных суставов: выявлены признаки правостороннего гонартроза. По данным УЗИ: суставные контуры справа неровные за счет многочисленных краевых костных заострений и множественных эрозий, выраженный синовит правого коленного сустава, выраженный отек тела Гоффа и параартикулярных связок справа. Проведен дифференциальный диагноз РА, спондилоартрита, реактивного артрита, туберкулеза и вилонодулярного синовита, выполненный Диаскинтест отрицательный. Критериев РА и периферического варианта спондилоартрита не выявили, поэтому пациентка была направлена на синоэктомию. По результатам гистологического исследования определено обилие однотипных штампованных эпителиоидноклеточных гранул с примесью клеток Пирогова—Лангханса и инородных тел, без некроза, окруженных зоной кольцевидного склероза, что соответствует кар-

тине хронического продуктивного гранулематозного синовита. При контрольной МРТ выявлены участки трабекулярного отека в переднелатеральных отделах латерального мыщелка бедренной кости и мыщелков бедренной и большеберцовой кости. Также определяется многокамерная кистозная структура над медиальным мениском.

Спиральная КТ ОГК: без очаговых и инфильтративных изменений. Увеличения внутригрудных лимфатических узлов нет. Таким образом, при проведении дифференциальной диагностики на основании МРТ и данных биопсии синовиальной оболочки мы вынуждены были остановиться на диагнозе саркоидоза.

Заключение. Представленный случай демонстрирует сложности дифференциальной диагностики хронического синовита. Время от появления 1-х симптомов заболевания до постановки диагноза составило 8 лет. Трудности в диагностике связаны с отсутствием поражения легких и достаточно редким в рамках данного заболевания поражением суставов по типу хронического артрита. Неожиданное морфологическое заключение о саркоидозе синовиальной оболочки правого коленного сустава побудило нас направить пациентку на консультацию в Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии г. Санкт-Петербурга.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК. АА-АМИЛОИДОЗ (?) С БЫСТРОПРОГРЕССИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ У ПАЦИЕНТА МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

**О.А. Русанова¹, А.С. Огородник², И.П. Гонтарь¹,
Д.С. Бочкарева², О.И. Шилова², О.И. Емельянова¹**
¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
клинической и экспериментальной ревматологии
им. А.Б. Зборовского», Волгоград;
²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский
университет», Волгоград
e-mail: olga-rusanova28@rambler.ru

Цель работы — описать клинический случай быстро прогрессирующего анкилозирующего спондилита с выраженным нефротическим синдромом у пациента в молодом возрасте.

Материалы и методы. Больной В. 1992 г.р., инвалид 2-й группы. Больным себя считает с 2013 г., когда возникли боли в левом тазобедренном суставе, в связи с которыми он обратился к ортопеду. Пациенту был поставлен диагноз коксартроза и назначен курс лечения (НПВП, лечебная физкультура, массаж). После данной терапии симптоматика исчезла. Повторно боли в тазобедренном суставе, иррадиирующие в позвоночник, и в локтевом суставе возникли в 2015 г. В связи с этим пациент был госпитализирован в ГКБ скорой медицинской помощи № 25. Был установлен диагноз: анкилозирующий спондилит. В последующие годы постоянно принимал НПВП, сульфасалазин. В 2017 г. больному был назначен

инфликсимаб, который ему вводили в течение 1 года. С осени 2018 г. отмечает появление отеков в области голеней. В последний раз был госпитализирован 25.12.18 в связи с обострением. Жалобы: отеки ног, общая слабость, боли, ограничение объема движений в позвоночнике, хромота. Пациенту выполнены клинические, лабораторные и инструментальные исследования. Из особенностей: моча по Нечипоренко: лейкоциты — 500, эритроциты — 250. Взята биопсия слизистой прямой кишки (в работе). УЗИ брюшной полости: печень увеличена за счет левой доли (75), правая равна 96. Паренхима неоднородная. Контуры ровные. Диаметр воротной вены — 9, холедоха — 3. Размеры почек: правая 128 × 56, левая 73 × 34. Чашки, лоханки и мочеточник соответствуют норме. ПЧЛ-индекс 1 : 1. Эхогенность левого коркового слоя повышена. Аорта не визуализируется. Кишечник пневматизирован, свободная жидкость в брюшной полости, во всех отделах, в умеренном количестве. В плевральной полости справа — 130 мл, слева — 400 мл. Заключение: увеличение левой доли печени, диффузные изменения паренхимы печени, почек, поджелудочной железы, свободная жидкость в брюшной полости. Вторично сморщенная левая почка. Фиброгастродуоденоскопия, 16.01.17: кардия пищевода смыкается частично, в желудке 100 мл мутно-пенистого содержимого. Слизистая желудка диффузно гиперемизирована в области тела, имеются язвенные очаги в антральном отделе. Привратник проходим. Полость луковицы двенадцатиперстной кишки деформирована плотным рубцом. Слизистая розовая. Заключение: поверхностный гастрит, рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

Результаты. С учетом данных анамнеза и результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований больному установлен диагноз: анкилозирующий спондилит развернутой клинической стадии, высокой степени активности (BASDAI = 5), Rst II, функциональная недостаточность суставов II–III степени с поражением периферических, тазобедренных суставов (коксартроз левого тазобедренного сустава St 3), нарушением функций ходьбы и опоры, поражением почек (хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, ХБП С2А3). АА-амилоидоз? Назначена терапия: преднизолон 60 мг; омепразол 20 мг по 1 таблетке на ночь, сульфасалазин 500 мг по 2 таблетки 2 раза в день, инфликсимаб по 300 мг 1 раз в 8 нед внутривенно, лозартан 50 мг 1 раз в день, фуросемид 60 мг по 2 раза под контролем диуреза, гепарин по 5000 ЕД по 2 раза под контролем активированного частичного тромбопластинного времени, atorvastatin 40 мг 1 раз в сутки. Для верификации диагноза пациенту выполнена биопсия слизистой прямой кишки (в работе), которая позволит определить дальнейшую тактику ведения больного. При неинформативности биопсии слизистой прямой кишки пациенту планируется выполнить биопсию почек. В случае выявления гломерулонефрита на фоне высокой активности основного

заболевания пациенту будут назначены ГКС в высоких дозах.

Заключение. В данном клиническом случае анкилозирующего спондилита с дебютом в молодом возрасте отображены особенности течения и трудности диагностики болезни. Следует обратить внимание на вероятность сочетания основного заболевания и АА-амилоидоза. Окончательный диагноз, от которого зависит тактика дальнейшего лечения, будет установлен после получения результатов биопсии. Необходимо правильно вести диагностический поиск таких пациентов во избежание возможных осложнений с вовлечением других органов и систем.

АХИЛЛОБУРСИТ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА: ПОДТВЕРДИТСЯ ЛИ ДИАГНОЗ?

В.П. Рымберг, Е.О. Бездольнова,
Ю.С. Переварова, Т.С. Столярова

Кафедра госпитальной терапии №1 лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: varvara.rymberg@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай пациентки с ахиллобурситом как возможным проявлением туберкулеза.

Материалы и методы. Пациентка А., 55 лет, считает себя больной с 15 лет, когда спустя 2 нед после тонзиллита возникли боли в правом коленном суставе (прошли самостоятельно). В 30 лет была госпитализирована с нестерпимыми болями в том же суставе, поставлен диагноз: инфекционно-аллергический артрит правого коленного сустава. В 2015 г. появились боли и отеки голеностопных суставов, что пациентка связывала с неудобной обувью. Назначены компрессы с димексидом, диклофенак внутримышечно — с положительным эффектом. В сентябре 2018 г. возникли боли в пяточных областях и ахилловых сухожилиях, трижды вводился дипроспан в пяточные области, без эффекта. Ухудшение состояния отмечает с ноября 2018 г., когда появились боли в левом голеностопном суставе, получала внутримышечно вольтарен и найз с незначительным эффектом. В декабре 2018 г. появились боли в правом коленном суставе. Принимала преднизолон 15 мг/сут с постепенным снижением дозировки, по назначению хирурга поликлиники продолжала принимать НПВП. УЗИ лимфоузлов шеи: признаки умеренной лимфаденопатии подчелюстной области слева. Терапевтом поликлиники выставлен диагноз: серонегативный спондилоартрит. На РГ кистей, стоп и таза особенностей не выявлено. С целью дифференциальной диагностики серонегативных спондилоартритов были проведены исследования: HLA B27 — отрицательно, АСЛО — в пределах референсных значений.

Результаты. 24.01.19 пациентка обратилась в консультативно-диагностический центр ГKB № 15 им. О.М. Филатова с лихорадкой до 37,6 °С, выраженными болями в стопах. При осмотре: положение вынужденное, припухлость, гиперемия тыла правой кисти, тыла правой стопы, настожность голени, стоп, явления ахиллобурсита с двух сторон. Лабораторные исследования выявили анемию легкой степени, лейкоцитоз до $18,7 \times 10^9/\text{л}$ и относительную лимфопению, повышение СОЭ до 90 мм/с, СРБ — до 118 мг/л. Была госпитализирована в ревматологическое отделение ГKB № 15 им. О.М. Филатова. Выполнены РГОГК, ЭхоКГ, УЗИ ОБП, эзофагодуоденоскопия, результаты которых не имеют прямой связи с патологией пациентки. Посев крови на бактериальную флору отрицательный. МРТ правого голеностопного сустава: артроз I–II степени; пяточная шпора; тендинит пяточного сухожилия. УЗИ шейных лимфоузлов: с обеих сторон лоцируются единичные шейные лимфоузлы с сохраненной структурой, овоидные, с максимальным размером до 9 мм. Выполнены также УЗИ и МРТ мягких тканей правой кисти: подкожно лоцировалась отграниченная жидкость, выявлялся отек мягких тканей. Была выполнена операция, при которой на тыле правой кисти была вскрыта полость абсцесса, выделилось 4 мл желтого густого гноя с казеозными массами. В связи с подозрением на туберкулез выполнена окраска масс по методу Циля–Нильсена, проведен Диаскин-тест — исследования дали отрицательный результат. Гистологическое исследование показало неясную картину. На КТОГК выявлен фиброзный тяж в левом легком.

Заключение. Системность проявлений, обнаружение казеозных масс и неясность гистологической картины не позволяют исключать туберкулез на данном этапе диагностического поиска. В настоящее время проводятся повторные исследования на наличие туберкулеза у пациентки.

ГАНГРЕНОЗНАЯ ПИОДЕРМИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ КРОНА

А.А. Самусенко, О.Ю. Барышева, Н.Н. Везикова
Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск
e-mail: hosptherapy@mail.ru

Цель работы — продемонстрировать на клиническом случае диагностический поиск у пациента с гангренозной пиодермией, приведший к выявлению первичного иммуновоспалительного заболевания.

Материалы и методы. Больной А., 39 лет. С 2015 г. в анамнезе пациента — рецидивирующий парапроктит, свищевая форма, лечение у хирурга по месту жительства. С мая 2017 г. отмечены рецидивирующий фасциит области правой и левой голени, гнойное воспаление в области лица, рук. В июне 2017 г. состояние ухудшилось в связи с возникновением фебрильной лихорадки, после чего пациент госпитализирован в Республиканскую ин-

фекционную больницу, где были диагностированы сепсис, гнойный артрит обоих голеностопных суставов, гнойный ахиллобурсит, гнойный артрит проксимальных межфаланговых суставов правой кисти, абсцесс левой височной области. Для дальнейшего лечения был переведен в хирургическое отделение. В течение 3 мес похудел на 13 кг. 23.08.2017 госпитализирован с диагнозом гангренозной пиодермии. При обследовании: СРБ 176,5 мг/л, лейкоцитоз 12,27 г/л, гипопротейнемия 61,5 г/л, гемоглобин 92 г/л, железо сыворотки 3,4 мкмоль/л, ферритин 21,5 нг/мл. Длительно получал АБТ (левофлоксацин внутривенно капельно), местное лечение гангренозной пиодермии с использованием ВАК-системы, выполнена свободная кожная пластика 13.09.2017. При проведении диагностического поиска исключены вирусные гепатиты В и С, лимфопролиферативные заболевания, системные заболевания соединительной ткани, СВ.

Результаты. С учетом наличия парапроктитов в анамнезе, воспалительной лабораторной активности, потери массы тела возникло предположение о наличии у пациента болезни Крона. Выполнена видеокколоноскопия 9.10.2017: слизистая подвздошной кишки розовая, эластичная, высота ворсин значительно снижена, биопсия № 1. Баугиниева заслонка губовидной формы, визуально не изменена. Стенки толстой кишки эластичные, складки умеренно отечны, расправляются плохо, гаустрация отсутствует. Слизистая умеренно отечна, с участками легкой гиперемии, покрытыми вязкой слизью, сплошь гиперплазирована по типу псевдополипов. Множественные биопсии. В прямой кишке до уровня 15 см слизистая эластичная, розовая, сосудистый рисунок не изменен. Заключение: болезнь Крона с поражением толстой кишки. Результаты гистологического исследования: морфологическая картина соответствует болезни Крона. Таким образом, диагностированы болезнь Крона, колит (воспалительно-инфильтративная форма), парапроктит (свищевая форма) с внекишечными проявлениями (гангренозная пиодермия). С 01.11.2017 начата терапия метронидазолом 750 мг/сут per os, преднизолоном 60 мг/сут per os с постепенным снижением дозы до полной отмены. Отмечается сохранение небольшого кожного дефекта по задней поверхности левой голени. В момент стационарного лечения в нефрологическом отделении пациент был обследован у фтизиатра — данных о наличии туберкулеза нет. Проведена комиссия по отбору на лечение генно-инженерными биологическими препаратами, в связи с наличием болезни Крона с поражением толстой кишки (воспалительная форма), хронического парапроктита (свищевая форма), внекишечных проявлений (гангренозная пиодермия) показана биологическая терапия, в качестве препарата лечения выбран цертолизумаб пэгол, который пациент получает по настоящее время. Достигнута клинико-лабораторная ремиссия. Планируется выполнение контрольной фиброколоноскопии (для оценки эндоскопической картины).

Заключение. Воспалительные заболевания кишечника являются системными заболеваниями с крайне разнообразной клинической картиной поражения кишечника и широким спектром внекишечных проявлений, что значительно затрудняет первичную диагностику. Правильная трактовка внекишечных симптомов способствует своевременному установлению диагноза и назначению адекватной терапии. В представленном клиническом случае необычными оказались дебют болезни с гангренозной пиодермией и отсутствие явных клинических признаков поражения кишечника, что затруднило диагностику болезни Крона.

СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ У ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТКИ

Е.А. Стребкова, П.О. Кожевникова, Л.И. Алексеева
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
e-mail: pko31@list.ru; ekaterinazlepko@gmail.com

Цель работы — описать клинический случай ведения пожилой пациентки с гранулематозом с полиангиитом (Вегенера), длительно текущим поражением лор-органов и быстро прогрессирующим системным поражением.

Материалы и методы. Пациентка Х., 64 года, поступила в НИИР им. В.А. Насоновой с клиническими проявлениями периферической нейропатии нижних конечностей неясного генеза, выраженным болевым синдромом в икроножных мышцах, конституциональными симптомами (лихорадка, слабость, похудение), артралгиями «летучего» характера, выпадением полей зрения вследствие эмболии центральной артерии сетчатки обоих глаз в течение последних 2 мес. Из анамнеза: в течение 30 лет беспокоят кровяные корочки в носу. Последние 10 лет с периодичностью 1 раз в 1–2 мес беспокоили приступы удушья, проявляющиеся инспираторной одышкой, резким кашлем с отхождением слизистого содержимого. В июне 2018 г. в больнице по месту жительства проведена ларингоскопия, установлен диагноз: хронический компенсированный подскладочный стеноз гортани, хронический гиперпластический ларингит. В начале сентября 2018 г. пациентка стала ощущать онемение в области подошв стоп. Через 2 нед впервые появилась выраженная боль в икроножных мышцах, отмечен подъем температуры тела до 39 °С, в анализах крови: СОЭ 54 мм/ч, СРБ 64 мг/л. Ревматологом состояние расценено как ревматическая полимиалгия, назначен метипред 20 мг/сут — без эффекта. В течение месяца онемение в нижних конечностях распространилось до уровня голеностопного сустава справа и верхней трети голени слева. 26.10.2018 — острая потеря зрения правого глаза. С диагнозом задней ишемической нейропатии правого глаза госпитализирована в офтальмологическое отделение, при обследовании отмечена высокая

воспалительная активность: лейкоцитоз $14,2 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 32 мг/л. 21.11.2018 развивается парез левой стопы; неврологом по месту жительства состояние расценено как идиопатическая нейропатия малоберцового нерва с парезом левой стопы вторичного генеза. 08.12.2018 — острая потеря зрения левого глаза, эмболия центральной артерии сетчатки с выпадением полей зрения. При обследовании по месту жительства отмечена высокая воспалительная активность: лейкоцитоз $23,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз $419 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 98 г/л, СОЭ 25 мм/ч, СРБ 86,7 мг/л. 27.12.18 выполнена КТОГК, при участии врача-рентгенолога НИИР им. В.А. Насоновой выявлены изменения, характерные для интерстициального поражения легких.

Результаты. В течение госпитализации в НИИР им. В.А. Насоновой в первую очередь исключалось поражение центральной нервной системы: проведена МРТ головного мозга с контрастированием: визуализированы утолщение слизистой оболочки верхнечелюстных пазух, гипоплазия нижней носовой раковины, снижение пневматизации клеток сосцевидных отростков обеих височных костей. По данным МСКТ околоносовых пазух носа выявлены деструктивные изменения нижней, средней носовых раковин слева и костной части носовой перегородки с наличием утолщения мягких тканей на этом уровне. Костная часть носовой перегородки S-образно изогнута с отклонением от центральной оси. По результатам обследований: лейкоцитоз $20,3 \times 10^9/\text{л}$, Нб 111 г/л, тромбоцитоз $426 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 50 мм/ч, СРБ 93,7 мг/л. Выявлено повышение АНФ (НЕР-2) 1/640 cut-off, РФ 59,4 МЕ/мл, рANCA AT к миелопероксидазе и PR-3 — отрицательно. Консультирована лор-врачом, выполнена эндоскопическая риноскопия, выявлены изменения, характерные для гранулематоза с полиангиитом. На основании клинко-лабораторных данных установлен диагноз: гранулематоз с полиангиитом, АНЦА-негативный. Начата комбинированная индукционная терапия ритуксимабом, ЦФ и солус-медролом внутривенно по 1000 мг, преднизолоном внутрь в дозе 50 мг. На фоне проводимой терапии отмечено значительное уменьшение боли в икроножных мышцах, при контрольном обследовании: лейкоцитоз $10,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз $302 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 23 мм/ч. Рекомендована повторная госпитализация через 14 дней для повторного курса терапии по схеме.

Заключение. Особенностью данного клинического случая является длительное, медленно прогрессирующее поражение лор-органов у пациентки с СВ. Значительное ухудшение состояния и быстрое прогрессирование заболевания с присоединением поражения периферической нервной системы, глаз, легких, выраженной воспалительной активностью потребовали сложного диагностического поиска. Пациентка не предъявляла жалобы на кровяные корочки, нарушение дыхания через нос в течение всего периода заболевания, таким образом детально собранный анамнез и проведение дополнительных инструментальных

исследований позволили верифицировать диагноз и начать специфическую терапию.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

Л.Н. Струева, Н.А. Демидова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва
e-mail: lubov.strueva@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай гранулематоза с полиангиитом, дебютировавшего с преимущественного поражения легких, что потребовало сложной дифференциальной диагностики в рамках синдрома внутриполостного образования.

Материалы и методы. Пациент А., 47 лет, заболел в 2013 г., когда появились боль в левом ухе, лихорадка. При обследовании был заподозрен отит, проводилась АБТ, без эффекта. Через 2 мес пациент отметил покраснение левого глаза, слезотечение. Госпитализирован в офтальмологическое отделение с диагнозом кератouveита. Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг внутривенно трехкратно с положительным эффектом — температура тела нормализовалась, регрессировали покраснение глаза, боль в ухе. Через 2 мес после переохлаждения у больного появились боли в мелких суставах кистей, плечевых, коленных и голеностопных суставах, в течение 2 нед его мучили лихорадка 39,5 °С, кашель с небольшим количеством мокроты с прожилками крови, пациент похудел на 5 кг, кроме того, беспокоила боль в левом ухе. Госпитализирован в ГКБ № 57 с подозрением на пневмонию. В клиническом анализе крови отмечалось снижение уровня Hb до 110 г/л, повышение СОЭ до 50 мм/ч, СРБ до 120 г/л. В анализе мочи отклонений от нормы не было. По данным КТ ОГК: в нижней доле правого легкого — инфильтративные изменения, полость 1,5 см в диаметре, округлой формы с неровными внутренними контурами, стенки до 2 мм, без содержимого, расширение корней легких, внутригрудная лимфаденопатия. Назначен ванкомицин, амикацин, затем меропенем, однако через 10 дней лечения у больного сохранялись лихорадка, кашель с мокротой с прожилками крови, артралгии, а при повторной КТ ОГК появились зоны очаговой инфильтрации в верхних сегментах (II, III) правого легкого, полость в нижней доле правого легкого на фоне инфильтрации сохранялась. Посев мокроты роста не дал. Серологическое исследование на аспергиллез, эхинококкоз — отрицательно. Фтизиатром туберкулезная этиология легочного процесса отвергнута. Выполнена трансбронхиальная биопсия легкого, отмечены признаки язвенного бронхита, при микроскопии — некротический васкулит, гранулематозное воспаление в стенках артерий, атипичных клеток не обнаружено. Выполнен анализ крови на АНЦА, титр которых был

значительно повышен (АТ к PR-3 84 ЕД/мл). Заподозрен гранулематоз с полиангиитом. Начата терапия: иммуноглобулин внутривенно, ЦФ 1000 мг внутривенно трехкратно, метилпреднизолон 24 мг/сут. Через 1 нед температура стала субфебрильной, кашель не беспокоил. Больной был выписан. Рекомендованные инъекции ЦФ пациент не проводил, дозу метилпреднизолона самостоятельно уменьшил до 8 мг. Через 6 мес после выписки в анализе мочи появились эритроциты (10–15 в поле зрения), единичные зернистые цилиндры, протеинурия до 1 г/сут. КТ ОГК: без динамики. При анализе мокроты выявлена синегнойная палочка. Проведена АБТ с последующим назначением микофенолата мофетила 2000 мг/сут, доза метипреда увеличена до 16 мг/сут. Биопсию почки не выполняли.

Результаты. В октябре 2017 г. на фоне приема микофенолата мофетила сохранялись субфебрильная температура тела до 37,5 °С, миалгии, повышение СРБ, высокие титры АНЦА, эритроцитурия (10–15 в поле зрения), протеинурия до 2 г/сут. При КТ ОГК в нижней доле правого легкого отмечена тонкостенная полость округлой формы диаметром 16 мм с воздушным содержимым, включениями плотности кальция, измененной тканью по типу «матового стекла», в верхушке правого легкого — зона фиброэлектктаза. Клинический диагноз: гранулематоз с полиангиитом, АНЦА-ассоциированный (АТ к PR-3), с сохранением артралгии (в анамнезе), поражением легких (множественные инфильтраты, полость в правом легком), левого уха (отит в анамнезе), правого глаза (кератouveит в анамнезе), мышц (миалгии), почек (гломерулонефрит) индекс BVAS 20, тяжелое обострение. Пациенту назначен ритуксимаб 1000 мг внутривенно двукратно в 1-й месяц лечения. Достигнут положительный эффект: нормализовалась температура тела, отклонений в биохимическом и клиническом анализе крови не было, титр АТ к PR-3—25 ЕД/мл, в анализе мочи белок 0,1 г/л, эритроцитов, цилиндров нет.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует сложность диагностики гранулематоза с полиангиитом, который манифестировал с появления отита, кератouveита, гектической лихорадки, а также поражения легких с образованием очага деструкции на фоне инфильтративных изменений, что потребовало от врачей сложного диагностического поиска, включавшего биопсию легкого. Таким образом, гранулематоз с полиангиитом необходимо включать в перечень заболеваний при выявлении деструкции в легочной ткани, особенно при наличии поражения глаз и лор-патологии.

ПАННИКУЛИТ В ДЕБЮТЕ ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

В.С. Сыгырта

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
e-mail: veronika-live@mail.ru

Цель работы — представить случай гранулематоза с полиангиитом, в дебюте которого доминировало поражение кожи в виде панникулита, что значительно затрудняло своевременную постановку диагноза.

Материалы и методы. Больная Н. поступила впервые в НИИР им. В.А. Насоновой в январе 2018 г. с жалобами на умеренно болезненные уплотнения с тенденцией к рубцеванию на верхних и нижних конечностях, на туловище. Из анамнеза известно, что в ноябре 2016 г. у пациентки впервые возник в области правой голени болезненный гиперемизированный подкожный узел с тенденцией к увеличению. В декабре 2016 г. диагностирована инфицированная липома, проведено ее оперативное удаление. В мае 2017 г. произошел рецидив умеренно болезненных подкожных узлов на бедрах. С целью исключения злокачественного поражения кожи пациентка проконсультирована онкологом; проведена биопсия узла — атипичных клеток не обнаружено. Осмотрена фтизиатром, данных о наличии туберкулеза кожи не получено. В связи с длительно незаживающим язвенным дефектом на правой голени в июле 2017 г. выполнена операция по его иссечению с пластикой свободным кожным лоскутом. Через 3 нед отмечено расхождение послеоперационных швов в области забора кожного лоскута. С августа 2017 г. началась лихорадка до 39 °С, в области правого бедра — вскрытие подкожного узла с выделением маслянистой жидкости светло-желтого цвета. При РГ ОГК выявлены очаговые образования в средней и нижней долях правого легкого. По данным КТ ОГК в нижней доле в VI сегменте — округлое образование с ровными четкими контурами, размером 6,7 × 5,5 × 5,2 см; образование с неоднородными (краевым и центральным) воздушными просветлениями, содержимое средней плотности, мелкий кальцинат 0,2 см; в базальных сегментах нижней доли — аналогичные небольшие образования. Клинических признаков поражения дыхательной системы нет.

С декабря 2017 г. отмечено появление множественных болезненных подкожных узлов, диагностирован идиопатический лобулярный панникулит, подострое течение, кожно-висцеральный вариант, инфильтративная форма с системными проявлениями (поражение почек и легких). При обследовании в ОАМ: эритроциты — 20–30 в поле зрения, лейкоциты — 10–15 в поле зрения, белок 0,59 г/л; в иммунологическом анализе: РФ 218 МЕ/мл, АНА 1,3 ЕД/мл, ЦИК 20,4 ЕД/мл, АНФ 6,3 ЕД/мл, АНЦА 1/80 титр (норма 1/40).

В связи с торпидным течением заболевания проведена интенсивная экстракорпоральная терапия (плазма-

ферез №4) с последующим внутривенным введением ЦФ в кумулятивной дозе 3,0 г и метилпреднизолона 3,0 г с последующим приемом per os преднизолона 90 мг/сут — с удовлетворительным эффектом. В январе 2018 г. пациентка направлена в НИИР им. В.А. Насоновой, где в результате комплексного обследования выявлены АНЦА — 46,9 ЕД/мл, АТ к PR-3 — 10,8 (норма до 10 ЕД/мл); в анализе мочи по Нечипоренко: лейкоциты 400, эритроциты 1800; на УЗИ подкожного узла: аваскулярное овальное образование без признаков капсулирования с тонкими жидкостными септами размерами 1,8 × 1,8 см; на КТ околоносовых пазух и сосцевидных отростков — без особенностей. С учетом клинических проявлений и данных лабораторно-инструментального обследования заподозрен СВ, рекомендовано снижение дозы преднизолона до 10 мг/сут с последующим проведением биопсии ткани легкого. В марте 2018 г. по месту жительства выполнена пункционная биопсия легкого — материал скудный; межальвеолярные перегородки — с немногочисленными лимфогистиоцитарными элементами; обнаружены макрофаги, содержащие множество мелких пылевидных гранул серо-черного цвета; наблюдаются 2 кровеносных сосуда; в одном — стенки отечные, содержат единичные гистиоциты, в другом — деструктивные изменения. Морфологическое заключение: из-за малого количества материал не содержит достоверных опорно-диагностических признаков.

На фоне снижения дозы 10 мг преднизолона с апреля 2018 г. — рецидив болезненных подкожных узлов в области ягодиц и повышение температуры до 39 °С. При обследовании: лейкоциты — 12,2, СОЭ 53 мм/ч, СРБ 63,9 мг/л. По данным КТ ОГК по сравнению с предыдущими отмечаются плевральная реакция справа, уменьшение размеров образования S6 справа, появление деструкции. В динамике от 29.03.18 — увеличение размеров фокусов, усиление деструктивных, воспалительных изменений в нижней доле справа. Повторное обследование на АНЦА выявило 30-кратное увеличение показателя (154,7 ед/мл при норме до 5 ед/мл). С учетом полученных данных диагностирован гранулематоз с полиангиитом, ассоциированный с АНЦА (АТ к PR-3) с поражением легких (множественные инфильтраты с распадом), почек (изолированный мочевого синдром), в анамнезе — поражение органа слуха (перфоративный отит слева), кожи (лобулярный панникулит). Проведена терапия ритуксимабом в суммарной дозе 1000 мг на фоне приема преднизолона 10 мг/сут и азатиоприна 150 мг/сут, что способствовало регрессу заболевания и улучшению качества жизни.

Заключение. Представленное наблюдение показывает, насколько разнообразной и сложной может быть клиническая картина панникулита, особенно ассоциированная с ранней стадией АНЦА-СВ. Авторы надеются, что приведенные клинические характеристики гранулематоза с полиангиитом послужат подспорьем в ежедневной работе клиницистов в плане своевременной диагностики и назначения адекватной терапии.

СВЯЗЬ ПИРОФОСФАТНОЙ АРТРОПАТИИ И ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

О.В. Теплякова, А.А. Люберцева, С.А. Медведев

Кафедра поликлинической терапии, ультразвуковой
и функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Уральский
государственный медицинский университет»

Минздрава России, Екатеринбург

e-mail: allalyubertseva@yandex.ru

Цель работы — описать клинический случай ПФА, развившейся на фоне гиперпаратиреоза.

Материалы и методы. Пациентка Ц., 78 лет, 21.01.19 г. предъявила жалобы на боли в коленных суставах механического характера, отеки в области коленных суставов. Для купирования болей принимает эторикоксиб 90 мг ежедневно. В анамнезе — суставной синдром <10 лет, который сопровождался постепенным развитием деформаций. Последние 3 года пациентка регулярно принимает НПВП, дважды за последний год имело место внутрисуставное введение бетаметазона. Эндопротезирование было отсрочено в связи с сопутствующей патологией (в анамнезе от 2016 г. — бессимптомная ТЭЛА).

Сопутствующая патология: нефрэктомия (2008 г.) по поводу злокачественного новообразования. В настоящее время при обследовании: уровень креатинина 68 мкмоль/л, СКФ (СКД-EP1) — 74 мл/мин/1,73 м². Более 10 лет страдает АГ II степени, II стадии, по поводу чего пациентка постоянно принимает лозартан (50 мг/сут) и лерканидипин (10 мг/сут). В 2016 г. перенесла ТЭЛА, до настоящего времени получает дабигатран 220 мг/сут. В 2016 г. диагностирован остеопороз — по данным аксиальной денситометрии: T-пекс = -3,2; T L_{I-IV} = -1,2. Получала деносумаб (в течение 2 лет 60 мг/мл подкожно каждые 6 мес) и с августа 2018 г. — холекальциферол 2000 МЕ/сут. В августе 2018 г. на приеме у эндокринолога впервые был определен показатель паратиреоидного гормона — 22 пмоль/л (норма: до 7,8 пмоль/л), что расценено врачом как вторичный гиперпаратиреоз на фоне недостаточности витамина D: концентрация 25 (ОН) D в августе 2018 г. составила 23 нг/мл (норма: 50–100 нг/мл), при этом уровень кальция — 2,43 ммоль/л, фосфора — 1,23 ммоль/л (в пределах референсных значений). На фоне терапии в декабре 2018 г. уровень паратиреоидного гормона составил 230 пг/мл (норма: 15–65 пг/мл), 25 (ОН) D — 57,37 нг/мл (норма: 50–100 нг/мл).

При осмотре: выраженная варусная деформация коленных суставов: угол отклонения продольной оси составил 70°. Незначительная деформация суставов, легкая гипертермия кожных покровов над коленными суставами. Определяются грубая крепитация и ограничение сгибания до 80°. На период дообследования проведена коррекция терапии: отменен эторикоксиб, переведена на прием трамадола 50 мг 2 раза в день в связи с приемом дабигатрана. Проведено дообследование: РГ коленных суставов: в обоих суставах сужены суставные

щели до полного смыкания. Определяется варусная деформация, а также отмечаются деформация и уплощение медиальных мыщелков большеберцовых костей. Суставная щель между надколенником и бедренной костью с обеих сторон неравномерно сужена, в обоих пателлофеморальных сочленениях — субхондральный склероз, костные разрастания по краям суставных поверхностей. Заключение: двусторонний гонартроз IV стадии. Левосторонний пателлофеморальный артроз III стадии. Частично обызвествленная киста Бейкера справа. Анализ синовиальной жидкости, полученной из правого коленного сустава: светло-желтая, мутноватая, общий объем — 63 мл. Концентрация глюкозы (4,2 ммоль/л), белка (20 г/л), СРБ (0,2 мг/л), мочевой кислоты (264 ммоль/л) — в пределах референсных значений. Содержание лейкоцитов — 750/мкл (норма: до 300) за счет лимфоцитов — 87 % (норма: до 30 %). Обнаружены кристаллы пирофосфата кальция. Установлен диагноз: ПФА, хронический артрит коленных суставов, левого локтевого сустава; вторичный остеоартрит коленных суставов (R–IV); функциональная недостаточность суставов III степени; первичный гиперпаратиреоз; АГ II степени, II стадии, хроническая сердечная недостаточность II ФК по NYHA (New York Heart Association). Дальнейшая тактика: пациентке следует провести УЗИ паращитовидных желез, сцинтиграфию, КТ области шеи с контрастированием для дифференциальной диагностики с третичным гиперпаратиреозом или с неоплазией, продолжить наблюдение кальций-фосфатного обмена.

Заключение. Данный клинический случай представляет врачам возможность ознакомиться с последствиями длительно протекающей ПФА, ассоциированной с гиперпаратиреозом. Специалистам-ревматологам необходимо помнить о связи ПФА и гиперпаратиреоза. С учетом небольшого числа пациентов с ПФА и существующих стандартов подготовки больных к ортопедическим операциям мы хотим обратить внимание хирургов на необходимость дообследования таких пациентов по поводу состояния кальций-фосфорного обмена, а также возможных пери- и постоперационных рисков.

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА У БОЛЬНОЙ С ДЕРМАТОМИОЗИТОМ

П.О. Тремаскина

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

Цель работы — представить клинический случай с особенностями диагностического поиска у больной дерматомиозитом.

Материалы и методы. Больная О., 67 лет, обратилась к дерматологу по месту жительства в ноябре 2017 г. с жалобами на очаговую алопецию, эритему лица, прогрессирующий кожный синдром, а также эпизод

мышечной слабости летом 2017 г., длившийся 2 мес. Дерматологом направлена в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Н.Н. Блохина для гистологического обследования в связи с подозрением на лимфому кожи. Нельзя не отметитьотягощенный анамнез пациентки (радикальное лечение диффузной В-клеточной лимфомы правой молочной железы в 2008 г., радикальное лечение рака восходящей ободочной кишки в 2015 г.) и наличие семейного анамнеза (онкология у матери и сестры). Гистологическое исследование не подтвердило лимфому кожи. Дерматологом назначена локальная терапия на очаги заболевания — без значимого эффекта. Кроме того, больная была консультирована неврологом, проведена сосудистая терапия, а также курс терапии миорелаксантами.

Результаты. Через год после начала заболевания, летом 2018 г. при обследовании обращают на себя внимание похудение пациентки на 10 кг за год, эритема лица, зоны декольте и шали, эритема Готтмана с изъязвлением над III ПФС правой руки. В августе 2018 г. получены результаты повторного гистологического исследования кожи, врачом-патологоанатомом установлено, что картина заболевания наиболее соответствует паранеопластическому дерматозу. Рекомендовано в первую очередь исключить дерматомиозит, провести серологическое исследование (анти-Jo-1, КФК, антиядерные антитела). После получения результатов биопсии пациентка направлена на консультацию в НИИР им. В.А. Насоновой, где на основании результатов игольчатой электромиографии (выявлены признаки первично-мышечного процесса умеренной активности), типичного кожного синдрома был установлен диагноз дерматомиозита. С ноября 2018 г. получает метипреднизолон 40 мг/сут, с положительным эффектом — исчезновением зуда, нарастанием мышечной силы. С учетом того, что вероятность выявить злокачественное новообразование у пациентки с дерматомиозитом выше, чем у пациента, не имеющего этой патологии, больной было рекомендовано провести онкопоиск, — по результатам позитронно-эмиссионной томографии и КТ злокачественных новообразований не выявлено. Ко времени плановой госпитализации в феврале 2019 г. удалось снизить дозу метипреда до 24 мг/сут, однако сохраняется выраженный кожный синдром, в связи с чем начата терапия иммуноглобулином внутривенно.

Заключение. В дебюте дерматомиозита нередко диагноз не определяется правильно, даже при классическом течении. Особенно часто думают о дерматологических и онкологических заболеваниях. Важное значение в дифференциальной диагностике имеют электромиография, биопсия и исследование иммунологического профиля. Также важно не забывать о рисках развития злокачественного процесса у больных с дерматомиозитом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ФИБРОЗА В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

Э.З. Фатыхова¹, С.П. Якупова¹, Т.Б. Сибгатуллин²,
М.Н. Давыдова¹, Р.О. Демидов¹

¹Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВПО
«Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Казань;

²Отделение ревматологии медико-санитарной части
университетской клиники ФГАОУ ВО Казанский
(Приволжский) федеральный университет, Казань
e-mail: elzafatykhova@mail.ru

Цель работы — описать особенности диагностики и оценить эффективность выбранной тактики лечения ретроперитонеального фиброза в практике ревматолога.

Материалы и методы. Пациент Е., 38 лет, обратился впервые к врачу в конце декабря 2017 г. с жалобами на боль в животе с иррадиацией в поясничную область. Больной был осмотрен гастроэнтерологом. Проведенные фиброгастродуоденоскопия и фиброколоноскопия патологии не выявили, лабораторно обнаружено повышение СОЭ (75 мм/ч) и СРБ (72 мг/л). На рентген-КТ органов брюшной полости с контрастированием выявлено изоденсивное образование, циркулярно охватывающее сосуды брюшной полости. Проведена консультация онколога, по результатам биопсии забрюшинных лимфатических узлов (фрагмент фиброзно-жировой ткани) исключена онкологическая патология. Пациент направлен к ревматологу с предварительным диагнозом ретроперитонеального фиброза.

Результаты. Для дифференциальной диагностики пациенту проведены лабораторные исследования (АНФ, АНЦА, РФ, иммуноблот АНА); изменений не выявлено. На основании анамнеза, клинической картины (абдоминальный болевой синдром), лабораторных изменений (повышение СОЭ и СРБ), характерных данных визуализации (изоденсивное образование протяженностью от чревного ствола до бифуркации размером 43 × 64 × 170 мм, циркулярно охватывающее брюшную аорту (сужение инфраренального отдела брюшной аорты до 12,5–14,3 мм, поперечник до 23 мм), нижнюю полую вену, верхнюю брыжеечную артерию, почечные артерии и вены (больше слева), с вовлечением регионарных лимфатических узлов; небольшое тяжистое уплотнение по ходу левого мочеточника), а также исключения онкологических заболеваний выставлен диагноз: идиопатический ретроперитонеальный фиброз. Важным моментом являлось уточнение IgG₄-ассоциированности заболевания, что могло повлиять на выбор тактики лечения. Для этого обследован уровень IgG₄ в крови, который оказался в пределах нормы. Но по данным литературы, 30 % таких пациентов могут иметь нормальный уровень в крови и для верификации ассоциированности заболевания с IgG₄ необходимо проведение иммуногистохимического исследования биоптата. В результате проведения данного вида

исследования у пациента убедительных данных о наличии IgG₄-ассоциированного заболевания не выявлено. Была выбрана следующая тактика лечения: внутривенная пульс-терапия ГК (метилпреднизолоном) и ЦФ (1000 мг) ежемесячно совместно с приемом внутрь метилпреднизолона в дозе 8 мг/сут. Отмечена положительная динамика клинических проявлений (абдоминальный болевой синдром купировался через 2 нед), лабораторных показателей (снижение СОЭ и СРБ с полной нормализацией через 3 мес). Всего было проведено 5 курсов пульс-терапии. МСКТ брюшной полости, проведенная через 6 мес после начала терапии, показала уменьшение размеров и протяженности ретроперитонеального фиброза на 70 %. Доза метилпреднизолона в таблетках была снижена до 4 мг/сут. В настоящий момент планируется подбор цитостатика для поддержания клинического эффекта. По данным литературы, при этом заболевании, кроме ЦФ, показали свою эффективность микофенолат мофетил, азатиоприн, метотрексат. С учетом небольшого числа пациентов с ретроперитонеальным фиброзом в мире, в настоящее время нет четко разработанной стратегии длительности проводимой терапии, а значит, пациент нуждается в динамическом наблюдении ревматолога для дальнейшей оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.

Заключение. Приведенный клинический пример демонстрирует проверенный алгоритм диагностики для подтверждения диагноза, хорошую эффективность выбранной тактики лечения идиопатического IgG₄-неассоциированного ретроперитонеального фиброза, редко встречающегося не только в общеклинической практике, но и в практике ревматолога.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ ПОД МАСКОЙ БОЛЕЙ В СПИНЕ

А.С. Федотова, А.В. Жигалова, А.А. Сагателян,
Н.С. Чипигина

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: f.a.s96@mail.ru

Цель работы — описать клинический случай ИЭ под маской болей в спине.

Материалы и методы. Пациент А., 72 лет, был госпитализирован в связи с интенсивными болями в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и лихорадкой до 38,5 °С. Болен с конца мая 2018 г., когда появилась боль в пояснице и повысилась температура до 39,8 °С с ознобом. На фоне приема вильпрафена в течение 7 дней температура нормализовалась, но через 10 дней вновь повысилась до 38,8 °С. При амбулаторном обследовании: СОЭ 60 мм/ч, СРБ 62 мг/л, по данным УЗИ брюшной полости выявлялась спленомегалия, при колоноскопии патологии не выявлено. В связи с сильными болями в по-

яснице постоянно принимал НПВП, при этом сохранялась субфебрильная температура с ознобом и эпизодическими подъемами до 38,5 °С. В конце августа состояние ухудшилось: стало трудно передвигаться, появились ощущения распирания в стопах и голенях, сыпь на коже голеней и отеки голеней и стоп. При проведении МРТ поясничного отдела позвоночника 20.08.2018 выявлены протрузии межпозвонковых дисков L_{III}–L_{IV} и грыжи дисков L_{IV}–L_V, L_V–S_I. 27.08.2018 госпитализирован в неврологическое отделение больницы с диагнозом: дорсопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника. При физикальном обследовании обращено внимание на аускультацию пансистолического шума на верхушке сердца с проведением в подмышечную область, в связи с чем был заподозрен ИЭ и проведена ЭхоКГ, при которой были выявлены крупная вегетация на створке митрального клапана, митральная регургитация II степени. При микробиологическом исследовании крови в 2 посевах получен рост *Enterococcus faecalis*. При повторном МРТ от 15.09.2018 выявлен пиогенный спондилит L₄–L₅; больной проконсультирован нейрохирургом, рекомендована АБТ. Таким образом, через 3 мес после начала заболевания диагностирован энтерококковый ИЭ митрального клапана с вторичным пиогенным спондилитом. У больного также наблюдались вторичный острый гломерулонефрит, вторичный геморрагический васкулит, вторичная железodefицитная анемия и вторичная тромбоцитопения.

Результаты. На фоне терапии даптомицином в комбинации с рифампицином температура стойко нормализовалась через 1 нед от начала терапии. Продолжительность лечения в целом составила 12 нед (до 6 нед в соответствии с ИЭ и далее продлена до 12 нед в связи с пиогенным спондилитом). Неврологическая симптоматика не прогрессировала, отсутствовало развитие клапанной патологии. На МРТ выявлена положительная динамика. Боли в пояснице уменьшились, дальнейшее лечение вторичного спондилита при ИЭ проводится в соответствии с рекомендациями нейрохирурга и ортопеда.

Заключение. Представленное наблюдение демонстрирует трудности диагностики ИЭ с внесердечной маской и указывает на необходимость включения ИЭ в круг диагностического поиска при болях в спине у больных с длительной лихорадкой неуточненного генеза.

СИНДРОМ SAPHO – ТРУДНЫЙ ПУТЬ ДИАГНОЗА И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

Д.В. Хорольский, М.Э. Маликова, К.Н. Хайрутдинов
Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: mmalika2507@gmail.com

Цель работы – представить клинический случай, демонстрирующий сложный дифференциально-диагностический поиск синдрома SAPHO из группы спондилоартритов.

Материалы и методы. Пациент Р., 22 лет. Обратился с жалобой на боли в шейном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника, в периферических – лучезапястных, правом коленном и голеностопном – суставах, а также на утреннюю скованность до 2 ч. Из анамнеза известно, что впервые пациент почувствовал дискомфорт в периферических суставах в возрасте 11 лет. Интенсивность болей нарастала, и в 2010 г. пациент был консультирован ортопедом, после чего выставлен диагноз плоскостопия. В это же время было отмечено появление боли в спине, через 2 года – акне в области предплечий и большей части спины. Пациент консультирован дерматологом, установлен диагноз акне conglobata, и назначены линименты с ГК, оказавшие положительный, но временный эффект. С 2013 г. пациента беспокоила нарастающая утренняя скованность, с 2016 г. – диарея до 3 раз в сутки с примесью крови и слизи.

Результаты. Состояние удовлетворительное. ЧСС 56 уд/мин, ЧДД – 16 в минуту, АД 127/84 мм рт. ст. Передвигается при помощи костылей. Болезненность и ограничение подвижности C_V – C_{VII} , Th_{IX} – L_{IV} (симптом Томайера 50 см.) Болезненность правого локтевого, обоих лучезапястных суставов. Болезненность при пальпации правой подколенной области. Боли в правом голеностопном суставе. Множественные макулопустулезные высыпания в верхней части спины и плеч. При обследовании: АТ к ядерным антигенам, скрининг – 0,41. Лейкоцитоз $10,4 \times 10^9$ /л, эритроцитоз $5,85 \times 10^{12}$ /л, Hb 158,0 г/л, тромбоциты 362×10^9 /л, СОЭ 11 мм/ч.

Биохимическое исследование: общий белок 101,54 г/л, мочевина 4,8 ммоль/л, креатинин 99,5 мкмоль/л, мочевая кислота 513,9 ммоль/л, билирубин общий 14,80 мкмоль/л; АЛТ 32,2 ЕД/л, АСТ 16,9 ЕД/л, щелочная фосфатаза 97,9 ЕД/л; СРБ 5,02 мг/л, РФ 6,07 МЕ/л, АСЛО 11,9 МЕ/мл. Электрофорез белковых фракций сыворотки крови: альбумин 54,1 %; (57,0–58,5) α_1 -глобулины – 4,1 %; (5,2–5,5) α_2 -глобулины – 9,5 %; (6,1–7,5) β_1 -глобулины – 4,7 %; β_2 -глобулины – 4,0 %; (8,2–10,6) γ -глобулины – 23,6 %; (20,3–20,5) альбумино-глобулиновый коэффициент – 1,18; МРТ крестцово-подвздошных сочленений: убедительных данных о наличии сакроилита не получено. Ректосигмоколоноскопия: на осмотренных участках слизистой оболочки толстой кишки органиче-

ской патологии не обнаружено. Сцинтиграфия костей скелета: признаки артрозо-артрита в грудино-ключичных сочленениях и плюсовых суставов стоп. Замедление уродинамики в лоханке правой почки. МСКТ грудино-ключичных сочленений: сопрягаемые суставные поверхности со стороны грудины, обеих ключиц конгруэнтны. Признаков узурации компактных пластинок на исследованном уровне и деструктивных изменений не выявлено. Признаков реактивных изменений со стороны периартикулярных мягких тканей не выявлено.

После всех выполненных обследований поставлен диагноз: синдром SAPHO; терминальный эрозивный илеит. Проводившееся лечение: ежедневный прием НПВП, омега-3 20 мг/сут, сульфасалазин 2,0 г/сут ежедневно (в 2 приема), местно гидрокортизоновые мази.

Заключение. Представленное нами наблюдение демонстрирует трудность пути к диагнозу синдрома SAPHO у пациента Р. Это обусловлено длительным анамнезом заболевания, схожестью клинических проявлений с другими заболеваниями, низкой распространенностью заболевания в популяции и недостаточной осведомленностью клиницистов о данном синдроме, а отсутствие клинических рекомендаций по ведению пациентов с синдромом SAPHO – основа нерешенных вопросов терапии.

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СКЛЕРЕДЕРМЫ У ПАЦИЕНТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

А.А. Чуркина, Д.В. Малышева, А.В. Тишкина, А.А. Кондрашов

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
e-mail: anstille@icloud.com

Цель работы – описать клинический случай склеродермы у больного сахарным диабетом (СД) 1-го типа с исключением прогрессирующего системного склероза.

Материалы и методы. Пациент А., 42 лет, болен СД 1-го типа с 18 лет, нерегулярно измеряет уровень гликемии, диету с подсчетом хлебных единиц не соблюдает. Вследствие неконтролируемого течения гликемии у данного больного в довольно раннем возрасте развились макро- и микрососудистые осложнения. В 2014 г. перенес тромбоз левой подколенной артерии с последующим аортофеморальным шунтированием. В сентябре 2018 г. перенес трансмуральный инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка, проведена коронарная ангиография со стентированием огибающей ветви левой коронарной артерии. Микрососудистые осложнения: диабетическая дистальная сенсомоторная полинейропатия; диабетическая нефропатия. ХБП С2 (СКФ 82 мл/мин/1,73 м²); диабетическая ретинопатия. Пациент отмечает, что полтора года назад появилась утренняя скованность

в кистях. Год назад возникли боль и припухлость в области проксимального межфалангового сустава II пальца правой руки. С указанными жалобами обратился к ревматологу, которым было рекомендовано выполнение иммунологического анализа крови, в том числе иммуноблота на АНА. По данным анализов титр АНФ — в пределах референсных значений: <1 : 160, но имеется позитивность по антителам к Th/To (+) и PM-Scl-75 (+). В связи с наличием неспецифических жалоб и результатов иммунологического анализа пациент был госпитализирован для проведения дифференциального диагноза между прогрессирующим системным склерозом и склеродермоподобными расстройствами на фоне эндокринного заболевания.

Результаты. Осмотр костно-мышечной системы показал небольшой плотный отек дистальных фаланг, болезненность при пальпации по ходу сухожилий сгибателей III–IV пальцев обеих кистей, невозможность полностью сжать кисти в кулак. Экссудативных изменений в суставах нет. Положительный «тест молящегося». Незначительное уплотнение кожи верхней части спины. Остальные системы органов без видимой патологии. При обследовании: РФ, АСЛО — отрицательно. В БАК следующие изменения: глюкоза 11 ммоль/л, HbA1c 9,98 г/дл, СРБ 15,15 мг/л, АСТ 25,0 ЕД/л, АЛТ 31,0 ЕД/л, общий холестерин 3,13 ммоль/л, креатинин 92,0 мкмоль/л (СКФ 88,1 мл/мин). Уровень гликемии был нестабилен — от 5,9 до 16,1 ммоль/л. ЭхоКГ: полости не расширены. Минимальная гипокинезия сегментов. Фракция выброса 61 %. По данным КТ ОГК, эзофагогастродуоденоскопии, исследования функции внешнего дыхания патологии не выявлено. Результаты капилляроскопии ногтевого ложа: имеются извитые расширенные капилляры, плотность капиллярной сети не снижена, микрогеморрагий и расширенных капилляров нет. Воспалительная ангиопатия отсутствует. Диагноз: сахарный диабет 1-го типа, на инсулине; целевой уровень HbA1c <7,0 %; диабетическая склеродема; диабетическая ретинопатия; диабетическая дистальная сенсомоторная полинейропатия; диабетическая нефропатия; ХБП II стадии (СКФ 82 мл/мин/1,72 м² по MDRD); ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз; стентирование огибающей ветви левой коронарной артерии (2018 г.); тромбоз левой подколенной артерии (2014 г.); аортоvenозное шунтирование; хроническая артериальная недостаточность левой нижней конечности стадии 2А. Лечение: коррекция инсулинотерапии, колхицин 0,5 мг 2 раза в сутки, гель диметилсульфоксида 2 раза в сутки, периартикулярное введение триамцинолона с анестетиком в синовиальное влагалище сухожилий сгибателей пальцев кистей — с положительным эффектом.

Заключение. Таким образом, при наличии у пациента иммунологических изменений других клинико-инструментальных данных о прогрессирующем системном склерозе и ином заболевании соединительной

ткани получено не было. Важное значение в развитии склеродемы при сахарном диабете играет гипергликемия, которая стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез компонентов внеклеточного матрикса, а также нарушает деградацию коллагена. Также склеродема при сахарном диабете отличается отсутствием феномена Рейно, атрофии кожи и телеангиэктазий. АНФ является ключевым маркером для дифференциального диагноза поражения кожи при сахарном диабете 1-го типа и прогрессирующем системном склерозе. Явление склеродактилии при сахарном диабете — маркер поражения микроциркуляторного русла, который часто развивается параллельно с нефропатией, ретинопатией и нейропатией.

БОЛЕЗНЬ-ХАМЕЛЕОН

Л.Д. Шахгильдян, Э.Ю. Щелканов

Кафедра пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
e-mail: lyuba.shakhgildyan@gmail.com

Цель работы — представить клинический случай пациентки с СКВ.

Материалы и методы. Пациентка, 1968 г.р., в феврале 1994 г. перенесла ангину, после чего у нее появились жалобы на боли в коленных суставах, межфаланговых суставах кистей и стоп, припухлость в их области, повышение температуры до 38,5 °С. В мае 1994 г. пациентка была госпитализирована в ГКБ №6, где ее состояние было расценено как реактивный артрит. Была назначена терапия антибиотиками и НПВП, однако положительная динамика оказалась незначительной. В течение следующего года сохранялись артралгии, появились признаки синдрома Рейно, в анализах крови были неоднократно отмечены повышение СОЭ до 40 мм/ч, лейкопения $2,1 \times 10^9/\text{л}$. В апреле 1995 г. пациентка была госпитализирована в факультетскую терапевтическую клинику Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, где ее состояние было расценено как инфекционно-аллергический полиартериит на фоне хронического тонзиллита. При лабораторных исследованиях выявлено: АНФ 1 : 10, тип свечения гомогенный (+), АТ к нативной ДНК 1,6, LE-клетки не найдены, латекс-тест (++) , РФ отрицательный. Через некоторое время после выписки появились эритематозные пятна на лице. С 1998 г. артралгия в суставах кистей и стоп приобрела постоянный характер, сохранялось онемение пальцев, появились точечные высыпания на конечностях.

Результаты. В июле 2002 г. был поставлен диагноз СКВ хронического течения с поражением кожи, суставов, системы крови, присутствовал синдром Рейно. Кроме того, пациентку начали беспокоить головные боли, а также загрудинные боли жгучего характера, возникающие при физической нагрузке, что говорит о поражении

нервной системы и прогрессировании поражения сердечно-сосудистой. С этого момента начали проводить лечение метипредом (8 мг/сут; 20 мг/сут — в периоды обострения СКВ), на фоне которого развился синдром Иценко—Кушинга. Это беспокоило женщину с эстетической точки зрения, в связи с чем в определенный момент комплаентность терапии снизилась. Однако вариант смены препарата не рассматривался. В марте 2015 г. пациентка перенесла острое нарушение мозгового кровообращения. Была госпитализирована в неврологическое отделение ГКБ № 15 им. О.М. Филатова, где диагностировали обострение СКВ (цереброваскулит).

Заключение. Атипичные варианты дебюта и течения, непредсказуемость развития обострений и ремиссий, резистентность к агрессивным методам лечения,

широкий спектр сопутствующей патологии затрудняют проведение дифференциальной диагностики и постановку диагноза СКВ. Мы хотим обратить внимание на то, что при клинической картине, напоминающей, к примеру, острую ревматическую лихорадку или реактивный артрит, особенно среди лиц женского пола в возрасте 20–40 лет, следует проводить лабораторную диагностику (выявление АНФ, АТ к нативной ДНК и др.) с целью своевременного исключения или подтверждения диагноза СКВ. Кроме того, необходимо учитывать возможные альтернативные виды лечения, к примеру использование моноклональных АТ в случае непереносимости терапии ГК, а также выраженные побочные эффекты при их применении.