

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

ISSN 1818-8338

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Том 9  
№

2

2015

# КЛИНИЦИСТ



**Системные васкулиты**

**Реабилитация в кардиологии**

**Артериальная гипертензия у молодых мужчин**

**Рецидивирующая тромбозмболия легочной артерии  
после успешного комбинированного лечения**

**Медикаментозная коррекция ночных симптомов  
болезни Паркинсона**



# Мовалис® Ампулы №5 – новые возможности выбора лекарственной формы\*



## 5 слагаемых успеха:

- Доступнее за день терапии
- Готовый раствор для в/м введения 1 раз в день<sup>1</sup>
- Большая доказательная база по эффективности и длительности приема<sup>2</sup>
- Благоприятный профиль безопасности для ЖКТ, CCC и печени<sup>3, 4, 5</sup>
- Расширение возможностей «ступенчатой терапии»<sup>6, 7</sup>



### Краткая инструкция по препарату МОВАЛИС®

Раствор для внутримышечного введения 15 мг/1,5 мл. МНН: мелоксикам. Регистрационный номер: ампулы – ПН014482/01. Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. Показания к применению: начальный период лечения болевого синдрома и краткосрочная симптоматическая терапия ревматоидного артрита, остеоартроза (артроза, дегенеративных заболеваний суставов), анкилозирующего спондилита. Противопоказания: гиперчувствительность к активному ингредиенту или вспомогательным компонентам препарата (существует вероятность перекрестной чувствительности к ацетилсалициловой кислоте и другим НПВП); гиперчувствительность (в том числе и к другим нестероидным противовоспалительным препаратам), полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные; воспалительные заболевания кишечника – болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения; тяжелая печеночная и сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии), прогрессирующее заболевание почек; активное заболевание печени; активное желудочно-кишечное кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови; детский возраст до 18 лет; беременность; период лактации; терапия периперационных болей при проведении шунтирования коронарных артерий; сопутствующая терапия антикоагулянтами, так как есть риск образования внутримышечных гематом. С осторожностью: заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе (наличие инфекции H. pylori); хроническая сердечная недостаточность; почечная недостаточность (клиренс креатинина 30-60 мл/мин); ишемическая болезнь сердца; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные глюкокортикостероиды, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; пожилой возраст; длительное использование НПВП; курение; частое употребление алкоголя. Применение при беременности и в период грудного вскармливания: применение препарата противопоказано во время беременности и в период лактации; может оказывать влияние на фертильность (не рекомендуется женщинам, планирующим беременность) и приводить к задержке овуляции. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 1,5 мл 1 раз в сутки в зависимости от интенсивности боли и тяжести воспалительного процесса. Внутримышечное введение препарата показано только в течение первых нескольких дней терапии. В дальнейшем лечение продолжают с применением пероральных лекарственных форм. Суммарная суточная доза препарата, применяемого в виде разных лекарственных форм, не должна превышать 15 мг. Полный перечень рекомендаций представлен в инструкции по применению препарата. Побочное действие: часто: боль в животе, диспепсия, диарея, тошнота, рвота; головная боль, нечасто: головокружение, сонливость, вертиго, повышение артериального давления, чувство «прилива» к лицу; скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение, гастрит, стоматит, запор, вздутие живота, отрыжка, транзиторные изменения показателей функции печени; ангиотек, зуд, кожная сыпь, нарушение показателей функции почек, нарушение мочеиспускания, включая острую задержку мочи. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по применению. Передозировка: данных о случаях, связанных с передозировкой препарата, накоплено недостаточно. Вероятно, будут присутствовать симптомы, свойственные передозировке НПВП, в тяжелых случаях: сонливость, нарушение сознания, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, острая почечная недостаточность, изменение артериального давления, остановка дыхания, астма. Антидот не известен, в случае передозировки препарата следует применять симптоматическую терапию. Кофеин усиливает выведение мелоксикама. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: прием с другими ингибиторами синтеза простагландинов увеличивает риск образования язв и кровотечений в желудочно-кишечном тракте; антикоагулянты, антиромбоцитарные препараты и ингибиторы обратного захвата серотонина – одновременный прием с мелоксикамом повышает риск кровотечений; при совместном применении мелоксикама и метотрексата в течение трех дней возрастает риск повышения токсичности последнего; НПВП снижают эффект антигипертензивных средств вследствие ингибирования простагландинов, обладающих вазодилатирующими свойствами. Перечень всех взаимодействий с другими лекарственными средствами представлен в инструкции по применению. Влияние препарата на способность управления транспортными средствами и механизмами: специальных клинических исследований в отношении влияния препарата на способность управлять автомобилем и механизмами не проводилось. Однако при управлении автомобилем и работе с механизмами следует принимать во внимание возможность развития головокружения, сонливости, нарушения зрения или других нарушений со стороны центральной нервной системы. Пациентам следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля и управлении механизмами. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению.

\* В РФ зарегистрирован Мовалис® раствор для в/м инъекций №3 и №5. 1. Инструкция по мед. применению препарата Мовалис®, р-р для в/м введения, РУ: П N014482/01. 2. Цветкова Е.С. и др. Научно-практическая ревматология, №1, 2007: 69-71. 3. Degner F. et al. Inflammopharmacology 2001, Vol.9, №12: 71-80. 4. Sanchez-Matienzo et al. Clinical therapeutics, 2006, 28:1123-1132. 5. Varas-Lorenzo C. et al. Pharmacoeconomics and Drug Safety, 2013; 22: 559-570. 6. Ghozan POR et al. Br J Rheumatol 1996;35 Suppl 1:51-5. 7. Цветкова Е.С. Научно-практическая ревматология, 2005, №2: 29-32.

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

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

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

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

№ 2'15 ТОМ 9

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

# КЛИНИЦИСТ

KLINITSIST (THE CLINICIAN)

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Шостак Надежда Александровна**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет 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 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

**Ребров Андрей Петрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «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 ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

Руководитель проекта  
**Р.А. Кузнецов**, +7 (499) 929-96-19,  
[kuznetsov@abvpress.ru](mailto:kuznetsov@abvpress.ru)  
Редактор **Н.В. Жукова**  
Корректор **В.А. Наумкина**  
Перевод **Т.А. Чечёткина**  
Дизайн **Е.В. Степанова**  
Верстка **О.Г. Гончарук**

Служба подписки и распространения  
**И.В. Шуграева**,  
+7 (499) 929-96-19, [base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

Служба рекламы  
**Р.А. Кузнецов**, +7 (499) 929-96-19,  
[kuznetsov@abvpress.ru](mailto:kuznetsov@abvpress.ru)  
Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор) ПИ №ФС 77-36931  
от 21 июля 2009 г.

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.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2015  
ISSN 1818-8338  
Клиницист. 2015. № 2. 1—72.  
Отпечатано в ООО «Тверская  
фабрика печати»

Тираж 10 000 экз.



# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

**Гиляров Михаил Юрьевич**, д.м.н., руководитель Регионального сосудистого центра Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова, доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Драпкина Оксана Михайловна**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

**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)

**Левин Олег Семенович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России (Москва, Россия)

**Лесняк Ольга Михайловна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой семейной медицины ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» (Екатеринбург, Россия)

**Лила Александр Михайлович**, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

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

**Мамедов Мехман Ниязович**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России (Москва, Россия)

**Мареев Вячеслав Юрьевич**, д.м.н., профессор, заместитель проректора Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

**Мартынов Михаил Юрьевич**, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Матвеев Всеволод Борисович**, д.м.н., профессор, заведующий урологическим отделением ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

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

**Мухин Николай Алексеевич**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и профессиональных болезней, директор клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Мясоедова Светлана Евгеньевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии факультета дополнительного профессионального образования преподавателей ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Насонов Евгений Львович**, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии факультета послевузовского профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, член-корреспондент РАН (Москва, Россия)

**Овчаренко Светлана Ивановна**, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Оганов Рафаэль Гегамович**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России, почетный Президент Всероссийского научного общества кардиологов (Москва, Россия)

**Пронин Вячеслав Сергеевич**, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, директор клиники эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Савенков Михаил Петрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии факультета усовершенствования врачей (Москва, Россия)

**Стилиди Иван Сократович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением абдоминальной онкопатологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (Москва, Россия)

**Тюрин Владимир Петрович**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный терапевт, заместитель заведующего кафедрой внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГУ «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 ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

**Шестакова Марина Владимировна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

**Щекотов Владимир Валерьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, Россия)

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

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

#### **НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ**

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

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

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

#### **МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

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

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

**Пономарев Владимир Борисович**, д.м.н., кафедра радиологии университета им. Слоана-Кеттеринга (Нью-Йорк, Нью-Йорк, США)

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

#### 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)

#### DEPUTYS EDITOR-IN-CHIEF

**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 Governmental Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

#### EXECUTIVE EDITOR

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

#### EDITORIAL BOARD

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

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

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

**Oxana M. Drapkina**, MD, PhD, Professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (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, Governmental Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**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)

**Oleg S. Levin**, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurology, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Olga M. Lesnyak**, MD, PhD, Professor, Head of Department of Family Medicine, Urals State Medical University (Ekaterinburg, Russia)

**Alexander M. Lila**, MD, PhD, Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, I.I. Mechnikov Northwest State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, 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)

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

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

**Michail 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 Russian Cancer Research Center (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)

**Nikolaiy A. Mukhin**, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Therapy and Occupational Diseases, Director of the E.M. Tareyev Clinic of Nephrology, Internal and Occupational Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State 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, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

**Evgeniy L. Nasonov**, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Head of the Rheumatology Department of the Faculty of Post-graduate Vocational Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Associate Member of the Russian Academy of Natural Sciences (Moscow, Russia)

**Svetlana I. Ovcharenko**, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department № 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, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Research Scientist, State Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Honorable President of the Russian National Scientific Society of Cardiologists (Moscow, Russia)

**Vyacheslav S. Pronin**, MD, PhD, Professor of Department of Endocrinology, Director of Clinic of Endocrinology of University Clinical Hospital № 2 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University 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)

**Ivan S. Stilidi**, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Abdominal Oncopathology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Associate Member of the Russian Academy of Natural Sciences (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, Member Corresponding 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. Shekhotov**, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy № 2, E.A. Vagner Perm State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Perm, 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)

**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)

## SCIENTIFIC EDITORS

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

**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)

**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)

## INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

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

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

**Vladimir B. Ponomarev**, MD, PhD, Department of Radiology of the University Sloan-Kettering (New York, New York, USA)

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Н.А. Шостак, А.А. Клименко*  
Системные васкулиты: новое в классификации, диагностике и лечении. . . . . 8

## ОБЗОРЫ

- Н.В. Гальцева*  
Реабилитация в кардиологии и кардиохирургии. . . . . 13

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.В. Гордиенко, М.А. Мирохина, В.Т. Дыдышко, Д.Ю. Сердюков, А.С. Фёдорова*  
Метаболические нарушения в перспективе развития и прогрессирования артериальной гипертензии у молодых мужчин . . . . . 23
- В.В. Щёкотов, И.А. Булатова, А.П. Щёкотова, Н.И. Насибуллина, Г.Г. Ларионова, А.И. Павлов*  
Влияние противовирусной терапии хронического гепатита С на синтез цитокинов и процессы фиброобразования в печени . . . . . 28

## ЛЕКЦИИ

- Н.А. Шостак, А.А. Клименко*  
Болевой синдром в спине: современные подходы к терапии. . . . . 36

## ОПИСАНИЯ СЛУЧАЕВ

- И.А. Баранова, М.В. Заикина, Л.Ю. Соколова, Л.Г. Токарева, Г.О. Иванова, С.А. Бирюков, Е.В. Филиппов*  
Двухлетнее наблюдение за пациенткой с рецидивирующей тромбозом легочной артерии после успешного комбинированного лечения. . . . . 40
- Д.А. Долгополова, Е.Е. Зинина, Ю.А. Седлова*  
Хронический гепатит или «маска» пароксизмальной ночной гемоглобинурии? . . . . . 48

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- Т.К. Кулуа, Н.В. Фёдорова*  
Применение трехкомпонентной формы леводопы (леводопа/карбидопа/энтакапон) для коррекции ночных симптомов болезни Паркинсона. . . . . 53

## КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

- Материалы III Научно-практической конференции «Нестеровские чтения», 18 марта 2015 г. . . . . 59





# CONTENTS

## EDITORIAL

*N.A. Shostak, A.A. Klimenko*

Systemic vasculitis: novelty in classification, diagnosis, and treatment . . . . . 8

## REVIEWS

*N.V. Galtseva*

Rehabilitation in cardiology and cardiosurgery . . . . . 13

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

*A.V. Gordienko, M.A. Mirokhina, V.T. Dydyshko, D.Yu. Serdyukov, A.S. Fedorova*

Metabolic disturbances in the future development and progression of arterial hypertension in young men . . . . . 23

*V.V. Shchekotov, I.A. Bulatova, A.P. Shchekotova, N.I. Nasibullina, G.G. Larionova, A.I. Pavlov*

Impact of antiviral therapy for chronic hepatitis C on cytokine synthesis and hepatic fibrosing processes . . . . . 28

## LECTURES

*N.A. Shostak, A.A. Klimenko*

Back pain syndrome: modern approaches to therapy . . . . . 36

## CASE REPORTS

*I.A. Baranova, M.V. Zaikina, L.Yu. Sokolova, L.G. Tokareva, G.O. Ivanova, S.A. Biryukov, E.V. Filippov*

A two-year follow-up of a female patient with recurrent pulmonary thromboembolism after successful combined treatment . . . . . 40

*D.A. Dolgoplova, E.E. Zinina, Yu.A. Sedlova*

Chronic hepatitis or “disguise” paroxysmal nocturnal hemoglobinuria? . . . . . 48

## PHARMACOTHERAPY

*T.K. Kulua, N.V. Fedorova*

Use of three-component levodopa (levodopa/carbidopa/entacapone) to correct nocturnal symptoms of Parkinson’s disease . . . . . 53

## CONFERENCES, SYMPOSIUMS, MEETINGS

Proceeding of the 3<sup>rd</sup> Scientific Practical Conference “Nesterovskie chteniya”, 18 March 2015 . . . . . 59



# СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ: НОВОЕ В КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко

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

**Контакты:** Алеся Александровна Клименко aaklimenko@yandex.ru

Системные васкулиты (СВ) являются гетерогенной группой острых и хронических заболеваний, важнейшими патоморфологическими признаками которых считаются воспаление и некроз сосудистой стенки. Основой для классификации СВ выступают этиология и патогенез, тип пораженных сосудов и характер воспаления, преимущественное поражение органов, клинические проявления, генетическая предрасположенность и демографические характеристики. Диагностировать васкулит сложно вследствие широкого спектра клинических проявлений, которые зависят от размера пораженных сосудов, вовлеченных органов и систем, выраженности воспалительного процесса. Для большинства форм СВ нет специфических лабораторных тестов, обычно отмечаются повышение неспецифических воспалительных показателей и активация аутоиммунных реакций.

Для скринингового обследования на СВ определяют уровни антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), криоглобулинов, антител к базальной мембране клубочка и к фактору комплемента C1q. Однако в связи с большим количеством серонегативных вариантов сохраняется актуальность биопсии с патоморфологической характеристикой биоптата, а также необходимость использования современных неинвазивных или малоинвазивных методов диагностики. В 2015 г. представлен алгоритм ведения АНЦА-ассоциированных васкулитов, разработанный Британским обществом ревматологов. Своевременная диагностика и лечение СВ в дебюте является фундаментом для улучшения качества и продолжительности жизни пациентов.

**Ключевые слова:** системный васкулит, классификация, гигантоклеточный артериит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, васкулит антинейтрофильных цитоплазматических антител, аутоантитела, антитела к базальной мембране клубочка, алгоритм ведения, метотрексат, азатиоприн, глюкокортикостероиды, ритуксимаб

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-8-12

## SYSTEMIC VASCULITIS: NOVELTY IN CLASSIFICATION, DIAGNOSIS, AND TREATMENT

N.A. Shostak, A.A. Klimenko

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

Systemic vasculitides (SV) are a heterogeneous group of acute and chronic diseases, the most important pathomorphological sign of which is inflammation and necrosis of the vascular wall. The basis for the classification of SV is their etiology and pathogenesis, the type of affected vessels and the pattern of inflammation, predominant organ involvements, clinical manifestations, a genetic predisposition, and demographic characteristics. To diagnose vasculitis is a difficult task due to a broad spectrum of its clinical manifestations that depend on the predominant size of affected vessels, the involved organs and systems, and the magnitude of the inflammatory process. There are no specific laboratory tests for most forms of SV; nonspecific inflammatory measures and activated autoimmune reactions are noted to be higher.

Screening for SV determines the levels of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), cryoglobulins, anti-glomerular basement membrane antibodies, and anti-complement C1q antibodies. However, biopsy with its specimen being pathomorphologically characterized, as well as current noninvasive or minimally invasive diagnostic techniques remain relevant because of a large number of seronegative variants of vasculitis. The ANCA-associated vasculitis management algorithm developed by the British Society of Rheumatology has been presented in 2015. The timely diagnosis and treatment at the onset of SV is the basis for quality of life and survival improvement.

**Key words:** systemic vasculitis, classification, giant-cell arteritis, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies vasculitis, autoantibodies, anti-glomerular basement membrane antibodies, management algorithm, methotrexate, azathioprine, glucocorticosteroids, rituximab

### Введение

Изучение вопросов классификации и патогенеза системных васкулитов (СВ) остается актуальным, что подтверждает число научных работ (за 2014 г. 2702

и к июлю 2015 г. уже 1100), представленных в базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed. Это связано с обсуждением новой номенклатуры СВ, опубликованной в 2013 г. по результатам

2-й Международной консенсусной конференции (Чапел-Хилл), и новыми направлениями в лечении васкулитов, особенно рефрактерных форм [1].

СВ относятся к числу относительно редких заболеваний. Распространенность колеблется от 0,4 до 14 и более случаев на 100 тыс. человек. СВ объединяют гетерогенную группу острых и хронических заболеваний, важнейшими патоморфологическими признаками которых являются воспаление и некроз сосудистой стенки. Диагностировать васкулит сложно вследствие широкого спектра клинических проявлений, которые зависят от преобладающего размера пораженных сосудов, вовлеченных органов и систем, выраженности воспалительного процесса [2]. Однако следует помнить о вторичных причинах возникновения СВ, например об инфекциях, злокачественных опухолях, системных заболеваниях соединительной ткани или реакциях на применение лекарственных препаратов. При некоторых формах СВ описаны «триггерные» факторы, например инфицирование вирусом гепатита В при узелковом периартериите, вирусом гепатита С при эссенциальном криоглобулинемическом васкулите.

#### Классификация системных васкулитов

На сегодняшний день практически полностью удалось уйти от использования в названии васкулита

эпонимов, не отражающих сути патологического процесса. Основой для классификации СВ выступают этиология и патогенез, тип пораженных сосудов и характер воспаления, преимущественное поражение органов и клинические проявления, генетическая предрасположенность и демографические характеристики (возраст, пол, раса, географическое распространение и др.) (табл. 1).

#### Диагностика системных васкулитов

Для большинства форм СВ нет специфических лабораторных тестов, обычно отмечается повышение неспецифических воспалительных показателей и активация аутоиммунных реакций [3, 4]. Наиболее часто в клинической практике для скринингового обследования на СВ используют определение уровня антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), криоглобулинов, антител к базальной мембране клубочка (анти-БМК) и к фактору комплемента C1q (анти-C1q антител) (табл. 2) [3].

Однако в связи с большим числом случаев серонегативных вариантов СВ сохраняется актуальность биопсии с патоморфологической характеристикой биоптата, а также необходимость использования современных неинвазивных или малоинвазивных методов диагностики. Например, для выявления гиган-

Таблица 1. Номенклатура СВ (рекомендации 2-й Международной консенсусной конференции, Чапел-Хилл, 2012) [1]

Группа васкулитов	Основные нозологические формы
Васкулиты с поражением крупных сосудов	Артериит Такаясу Гигантоклеточный артериит
Васкулиты с поражением сосудов среднего калибра	Узелковый полиартериит Болезнь Кавасаки
Васкулиты с поражением мелких сосудов	АНЦА-ассоциированные васкулиты (гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (болезнь Чарга—Стросса) Иммунокомплексные васкулиты (анти-БМК-ассоциированная болезнь, криоглобулинемический васкулит, IgA-васкулит (болезнь Шенлейна—Геноха), гипокомплементный уртикарный васкулит (анти-C1q-ассоциированный васкулит)
Васкулиты с поражением сосудов различного калибра	Болезнь Бехчета Синдром Когана
Васкулиты с поражением одного органа	Кожный лейкоцитокластический васкулит Первичный васкулит центральной нервной системы Изолированный аортит Другие заболевания
Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями	Волчаночный васкулит Ревматоидный васкулит Васкулит при саркоидозе Васкулит при других системных заболеваниях
Васкулиты с установленной этиологией	Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией Васкулит, ассоциированный с гепатитом В Сифилис-ассоциированный аортит Лекарственно-индуцированный иммунокомплексный васкулит Лекарственно-индуцированный АНЦА-васкулит Васкулит, ассоциированный со злокачественными новообразованиями Другие заболевания

Примечание. HCV — вирус гепатита С.

Таблица 2. Аутоантитела при СВ

Вид васкулита	Основные аутоантитела
Артериит Такаясу	Антитела к клеткам сосудистого эндотелия, к аорте Антитела к ферритину Антитела к аннексину V Антитела к поверхностным антигенам моноцитов
Гигантоклеточный артериит	Антитела к клеткам сосудистого эндотелия Антитела к ферритину
Узелковый полиартериит	Антитела к клеткам сосудистого эндотелия
Болезнь Kawasaki	Антитела к клеткам сосудистого эндотелия
АНЦА-ассоциированный васкулит	Антитела к клеткам сосудистого эндотелия Аутоантитела к миелопероксидазе (МРО-АНЦА) Аутоантитела к протеиназе-3 (PR3-АНЦА) Антитела к гликопротеинам 2-го типа лизосомальной мембраны (LAMP-2, lysosome associated membrane protein-2)
Иммунокомплексный васкулит	Анти-БМК Криоглобулины Ревматоидный фактор Анти-C1q антитела АНЦА класса IgA

токлеточного артериита, особенно поражений экстракраниальных артерий, рекомендуется выполнение не только ультразвуковой доплерографии артерий (чувствительность метода – 67 %, специфичность – 95 %) [5], но и магнитно-резонансной томографии (чувствительность – 78,4 %, специфичность – 90,4 %) [6], позитронно-эмиссионной томографии [7] и компьютерной томографической ангиографии [8].

Результаты последних исследований позволили описать клинические особенности течения гигантоклеточного артериита [9]. Так, пациенты с гигантоклеточным артериитом с поражением крупных артерий младше больных классическим височным артериитом (средний возраст  $68,2 \pm 7,5$  года в сравнении с  $75,7 \pm 7,4$  года,  $p < 0,001$ ), имеют более длительный анамнез заболевания (3,5 мес против 2,2 мес,  $p < 0,001$ ). Ревматическая полимиалгия встречается немного чаще у лиц с экстракраниальной формой васкулита (26 % против 15 %,  $p = 0,012$ ); для контроля активности заболевания требуется бо́льшая суммарная доза глюкокортикостероидов (ГКС) ( $11,4 \pm 5,9$  г против  $9,1 \pm 3,7$  г,  $p < 0,001$ ) и более продолжительное лечение (4,5 года против 2,2 года,  $p < 0,001$ ). Отмечено, что классификационные критерии Американской коллегии ревматологов являются низкоспецифичными для пациентов с гигантоклеточным артериитом с поражением крупных артерий.

#### Алгоритм ведения больного системным васкулитом

В рамках завершившегося Европейского конгресса ревматологов EULAR (2015) в рубрике «Что нового?» был представлен алгоритм ведения АНЦА-ассоциированных васкулитов, разработан-

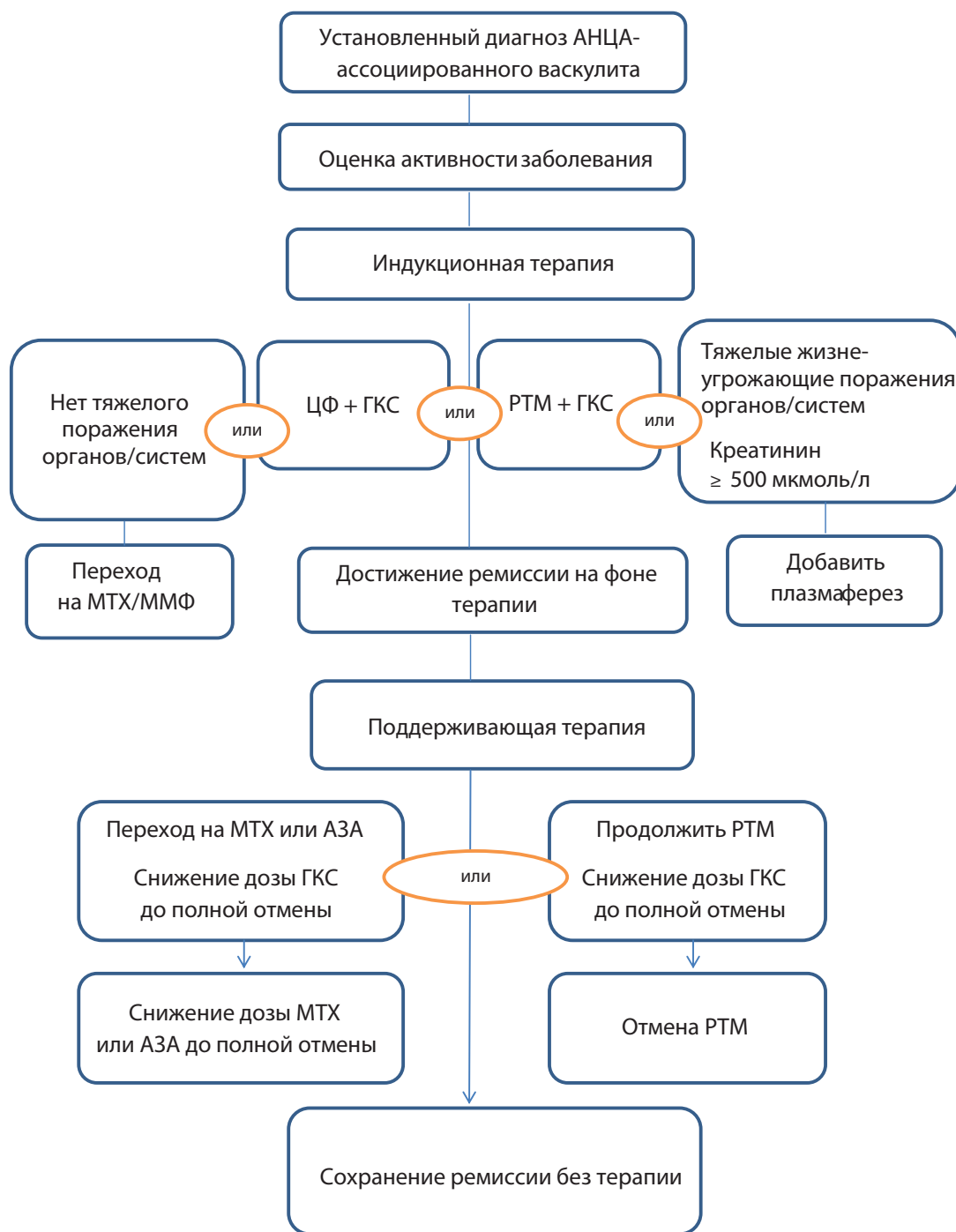
ный Британским обществом ревматологов (см. рисунок) [10].

В соответствии с этим алгоритмом при установлении диагноза АНЦА-ассоциированного васкулита назначают ГКС в сочетании с циклофосфамидом в виде внутривенных пульсовых введений 15 мг/кг через 2 нед 1–3 раза, далее каждые 3 нед или внутрь 2 мг/кг/сут (не более 200 мг/сут) в течение 3–12 мес. При рефрактерности к циклофосфамиду, рецидивирующем течении васкулита назначают ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в неделю в течение 4 нед или 1000 мг дважды с интервалом в 2 нед. Метотрексат (25–30 мг/нед) и мофетила микофенолат (1 г/сут) рассматриваются в качестве альтернативной индукционной терапии при низкой активности заболевания и отсутствии высокого риска развития тяжелых органных поражений.

В случае достижения клинико-лабораторной ремиссии с помощью индукционной терапии осуществляется переход на азатиоприн или метотрексат, которые применяются не менее 2 лет, а в случае гранулематоза с полиангиитом или при наличии васкулита, ассоциированного с PR3-АНЦА, не менее 5 лет. У пациентов со стойкой ремиссией заболевания в течение года на фоне поддерживающей терапии рекомендуется сначала снижать дозу ГКС, а затем снижать или отменять иммуносупрессивную терапию.

Новым направлением в лечении СВ с поражением сосудов различного калибра, в частности болезни Бехчета, кроме традиционного назначения ГКС и азатиоприна, считается применение пероральных форм ингибиторов фосфодиэстеразы 4-го типа, которые значительно уменьшают число язв на слизистой обо-





Алгоритм ведения больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами: АЗА — азатиоприн; ММФ — мофетила микофенолат; МТХ — метотрексат; РТМ — ритуксимаб; ЦФ — циклофосфамид

лочке полости рта и половых органов и выраженность болевого синдрома [11].

### Заключение

Своевременная диагностика и лечение СВ в дебюте — фундамент для улучшения качества и продолжительности жизни пациентов. Основой создания номенклатурной системы за счет добавления

новых категорий васкулитов являются, с одной стороны, достижения медицинской науки в выявлении этиологии и патогенеза заболевания, с другой — совершенствование методов терапии, профилактики негативных проявлений как самого лечения, так и сердечно-сосудистого и онкологического рисков, ассоциированных с аутоиммунным заболеванием.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
2. Nataraja A., Mukhtyar C., Hellmich B. et al. Outpatient assessment of systemic vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:713–32.
3. Silva de Souza A.W. Autoantibodies in systemic vasculitis. *Front Immunol* 2015;6:184.
4. Rao D.A., Wei K., Merola J.F. et al. Myeloperoxidase-antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (MPO-ANCA) and Proteinase 3-ANCA without Immunofluorescent ANCA Found by Routine Clinical Testing. *J Rheumatol* 2015;42(5): 847–52.
5. Diamantopoulos A.P., Haugeberg G., Hetland H. et al. Diagnostic value of color Doppler ultrasonography of temporal arteries and large vessels in giant cell arteritis: a consecutive case series. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(1):113–9.
6. Klink T., Geiger J., Both M. et al. Giant cell arteritis: diagnostic accuracy of MR imaging of superficial cranial arteries in initial diagnosis—results from a multicenter trial. *Radiology* 2014;273(3):844–52.
7. Puppo C., Massollo M., Paparo F. et al. Giant cell arteritis: a systematic review of the qualitative and semiquantitative methods to assess vasculitis with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Biomed Res Int* 2014;2014:574248.
8. Prieto-González S., Arguis P., García-Martínez A. et al. Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis: prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1170–6.
9. Muratore F., Kermani T.A., Crowson C.S. et al. Large-vessel giant cell arteritis: a cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(3):463–70.
10. Ntatsaki E., Carruthers D., Chakravarty K. et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2306–9.
11. Hatemi G., Melikoglu M., Tunc R. et al. Apremilast for Behçet's syndrome -a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med* 2015;372(16):1510–8.

## РЕАБИЛИТАЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ И КАРДИОХИРУГИИ

Н. В. Гальцева

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России;  
Россия, 440071, Пенза, ул. Стасова, 6

**Контакты:** Надежда Викторовна Гальцева galceva\_nadezhda@mail.ru

На сегодняшний день неоспорима эффективность реабилитационных программ после операций на сердце, инфаркта миокарда и в ряде случаев при ишемической болезни сердца (ИБС). Исследования показали, что физические тренировки, которые лежат в основе кардиореабилитации больных ИБС, снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. В обзоре обсуждаются накопленные научные данные о современных подходах к проведению кардиореабилитации: цели, показания, противопоказания, ее организация, достоинства. Подробно описываются контролируемые тренировки больных ИБС, составление комплексной программы кардиореабилитации, виды контроля при кардиотренировках. Рассматривается 2-й (стационарный) этап физической реабилитации после кардиохирургических вмешательств, протоколы которого остаются субъективными и часто оспариваются. Обычно физическая реабилитация после аортокоронарного шунтирования заключается в выполнении дыхательных упражнений, так как имеются мнения о том, что в течение по крайней мере 3 мес после операции следует избегать физических упражнений, при которых создается касательный вектор силы в грудине или вокруг нее. Но если избегать подъема тяжестей в первые недели после операции, то это приводит к более выраженной атрофии мышц грудной клетки.

Существуют данные о том, что раннее (1–2 нед после операции) начало адаптированной программы кардиореабилитации безопасно и ускоряет восстановление, не увеличивая проблем с грудиной. Мы считаем, что реабилитацию после кардиохирургических операций необходимо начинать на стационарном этапе, а контроль нагрузочных реабилитационных программ следует проводить, используя изменения гемодинамики во время нагрузки, рассчитывая энергозатраты, применяя опросник SF-36.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, коронарная ангиопластика, кардиореабилитация, контролируемая физическая тренировка, стационарный этап физической реабилитации, нагрузочная проба, тренировочная частота сердечных сокращений, силовая нагрузка, кардиопульмональное тестирование

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-13-22

### REHABILITATION IN CARDIOLOGY AND CARDIOSURGERY

N. V. Galtseva

Federal Center of Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia;  
6 Stasova St., Penza, 440071, Russia

At the present time effectiveness of rehabilitation programs after heart surgery, myocardial infarction, and in some cases for coronary artery disease (CAD) is undeniable. According to the researches, physical exercises, which underlie cardio rehabilitation of patients with CAD, reduce cardiac mortality. In the review accumulated scientific data about modern approaches to cardio rehabilitation is discussed: goals, indications, contraindications, its organization, advantages. Controlled training in patients with CAD, making a complex program of cardio rehabilitation, kinds of control during cardio training are described in details. In this review the second phase of physical rehabilitation after cardiac surgery – a stationary phase, protocols of which are subjective and often contested, is considered. More frequently physical rehabilitation after coronary artery bypass surgery is doing breathing exercises, as there is data that physical exercises, in which tangential force vector in or around the sternum appears, should be avoided for at least 3 months after surgery. On the other hand, avoiding of heaving during the first weeks after surgery leads to more pronounced atrophy of the chest muscles.

But there is data, according to which, early beginning of an adapted program of cardio rehabilitation (1–2 weeks after surgery) is safely, it accelerates recovery and does not increase problems with the sternum. In this review the following idea is suggested: in order to follow the stages of rehabilitation after cardiac surgery it is necessary to start it on the stationary stage, and control of load rehabilitation programs must be carried out using hemodynamic changes during exercises, energy, SF-36 questionnaire.

**Key words:** coronary artery disease, surgery coronary artery bypass surgery, coronary angioplasty, cardiac rehabilitation, controlled physical training, stationary phase of physical rehabilitation, exercise testing, training heart rate, weight training, cardiopulmonary testing

### Введение

Качество жизни определяется субъективной оценкой человека, зависит от физических, психологических и социальных факторов, которые формируются под влиянием его действий, и объединяют 9 показателей: отдых и культуру, стоимость жизни, риск и безопасность, связь, медицину, свободу, экологию, экономику, климат [1]. Повышение качества жизни — основная цель при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2].

ССЗ являются одной из императивных проблем здравоохранения в мире [3]. Их распространение приводит к огромному социально-экономическому ущербу за счет значительных расходов на лечение и реабилитацию больных данной категории, а также за счет социального обеспечения находящихся на инвалидности пациентов, доля которых составляет 50 % от общего числа людей, признанных инвалидами среди взрослого населения [4].

В последние десятилетия широко используются такие методы лечения ишемической болезни сердца (ИБС), как аортокоронарное шунтирование (АКШ), транскатетерная баллонная коронарная ангиопластика и стентирование коронарных артерий. Повышение их безопасности и клинической эффективности, совершенствование хирургической техники позволило значительно расширить показания к этим вмешательствам и существенно увеличить число больных, подвергаемых данным процедурам [5–7].

Несмотря на то, что современные медикаментозные методы лечения и сердечно-сосудистая хирургия улучшают условия жизни кардиологических больных [8], согласно некоторым исследованиям качество их жизни повышается незначительно [9, 10]. Ограничения повседневной активности оказывают неблагоприятное воздействие на образ жизни таких пациентов [10].

В настоящее время неоспорима эффективность реабилитационных программ после операций на сердце, инфаркта миокарда (ИМ) и в ряде случаев при ИБС в качестве альтернативы чрескожным коронарным вмешательствам [5, 7]. При этом отмечены благоприятное соотношение показателей стоимости/эффективность и высокая степень безопасности программ физических тренировок (1 фатальный случай на 8484 нагрузочных тестов, 1 фатальный случай на 49 565 чел.-ч физических тренировок, частота остановки сердца 1,3 случая на 1 млн чел.-ч тренировок) [11, 12]. Так, в США использование программ кардиореабилитации позволяет сэкономить от 2193 до 28 193 долларов США на год жизни 1 пациента. Эти данные послужили поводом для расширения показаний для проведения кардиореабилитации [13].

Согласно мировой статистике кардиологическими больными в настоящее время становятся молодые люди, для которых важно улучшение качества жизни

или возвращение к дооперационной физической активности. Это делает физическую реабилитацию наиболее актуальной [14].

Доказано, что физические тренировки, лежащие в основе кардиореабилитации больных ИБС, эффективно снижают смертность от ССЗ [15]. Рандомизированные клинические исследования, проведенные с больными, которые перенесли ИМ, показали, что физические тренировки уменьшают вероятность повторного инфаркта и риск смертности [16].

Контролируемые физические нагрузки должны входить в состав программы вторичной профилактики и кардиореабилитации у пациентов с известными ССЗ, в том числе с перенесенным ИМ [2]. Ведущие кардиологические и спортивно-медицинские учреждения, такие как Американская кардиологическая ассоциация, Американская школа спортивной медицины, Немецкое кардиологическое общество, Немецкое общество физической медицины и реабилитации, рекомендуют не только вести активный образ жизни, но и дополнять его регулярными целенаправленными физическими тренировками средней интенсивности 4–5 раз в неделю по 30–40 мин с динамической нагрузкой при заданной частоте сердечных сокращений (ЧСС), не вызывающей развития симптомов ИМ [17].

### История кардиореабилитации

В 1772 г., через 4 года после описания стенокардии (angina pectoris), W. Heberden рассказал об облегчении симптомов у пациента, пилившего дрова по полчаса в день. Это было первой публикацией, которая представила доказательства преимуществ физических упражнений у кардиологических больных. Несмотря на некоторые данные о достоинствах физической активности пациентам, перенесшим острые коронарные события, им запрещали расширение двигательной активности [18]. На протяжении многих лет авторы утверждали, что больные после ИМ не должны быть физически активными в течение 3 нед. Эти разногласия стали одной из причин проведения 1-го Международного конгресса по сердечной реабилитации (Гамбург, 1977), на котором была подтверждена необходимость ранней активизации кардиологических больных [19]. E. Braunwald, S. Sarnoff, E. Sonnenblick, M. Hellerstein, F. Naughton и многие другие авторы доказали пользу физических упражнений, что привело к развитию программ кардиореабилитации в качестве междисциплинарного подхода [20].

По определению Всемирной организации здравоохранения, кардиореабилитация — комплекс мероприятий, обеспечивающих наилучшее физическое и психическое состояние и позволяющих больным с хроническими или перенесенными острыми ССЗ сохранить или восстановить свое место в обществе (социальный статус) и вести активный образ жизни благодаря собственным усилиям (1993) [21]. Это опре-



деление подчеркивает важность 2 аспектов: восстановление физической работоспособности и здоровья индивидуума и его активное участие в жизни общества в новых условиях после перенесенного острого заболевания. Однако на протяжении следующего десятилетия стало ясно, что комплексная кардиореабилитация благоприятно влияет на течение ССЗ, что неразрывно связано не только с качеством жизни, но и с ее продолжительностью.

По определению Американской ассоциации сердечно-сосудистой профилактики и реабилитации, кардиореабилитация — скоординированное многогранное вмешательство, направленное на оптимизацию физического, психологического и социального функционирования пациентов с ССЗ, стабилизацию, замедление прогрессирования и даже обратное развитие атеросклеротического процесса, и, вследствие этого, снижающее заболеваемость и смертность (2005). Таким образом, программы кардиореабилитации рассматриваются как эффективное средство вторичной профилактики [22].

В нашей стране основоположниками кардиореабилитации были Е.И. Чазов, Д.М. Аронов. Кардиореабилитация в СССР и России отличается быстрым успешным внедрением в практическое здравоохранение в масштабах государства и крахом в годы социально-экономических потрясений [23]. В 60-е годы прошлого века Всемирная организация здравоохранения выступила с инициативой и конкретными предложениями по организации в ведущих странах мира кардиореабилитации. Основным разработчиком этого направления в нашей стране являлся НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова (в настоящее время — ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России), который во главе с его директором Е.И. Чазовым организовал первое в стране отделение реабилитации кардиологических больных и начал создавать научные основы и практические методы кардиореабилитации. Успешно завершившиеся клинические исследования легли в основу создания в СССР государственной системы поэтапной реабилитации больных острым ИМ и после АКШ [21].

Американская ассоциация сердца, Фонд американского колледжа кардиологии и Американская ассоциация сердечно-сосудистой и легочной реабилитации изложили основные компоненты современной программы кардиореабилитации и вторичной профилактики, разработали принципы выявления, лечения и профилактики ССЗ. К их основным компонентам относятся оценка объективного статуса пациента, физические тренировки, консультирование по физической активности, отказ от употребления табака, алкоголя, консультирование по вопросам правильного питания, управления весом и стрессом, психологическая помощь, модификация агрессивных факторов риска, сексуальной дисфункции [24, 25].

Некоторые из этих рекомендаций были недавно обновлены, так как появились данные других клинических исследований по снижению риска ССЗ [2, 26].

### Цели тренировочных мероприятий в рамках программы кардиореабилитации

Основная цель тренировочных мероприятий на основе физических упражнений, выполняемых в рамках программы кардиореабилитации, — благотворное влияние на прогноз заболевания, особенно при ИБС и ее патологических последствиях (острый коронарный синдром, внезапная смерть от ССЗ, ишемическая сердечная недостаточность), а также при неишемической сердечной недостаточности [27].

Положительное влияние регулярных физических нагрузок на состояние здоровья больных после ИМ было подтверждено многими исследованиями, в частности, выполненными S.G. Wannamethee и соавт., а также S. Yusuf и соавт. [28, 29].

Другие цели кардиореабилитации направлены на повышение качества жизни в целом и толерантности к физической нагрузке при отсутствии симптоматики [24, 27, 30]. В дальнейшем эти задачи должны быть связаны с преодолением ограничений со стороны сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата, вызванных малоподвижным образом жизни (после операции на открытом сердце), а также с повышением мобильности и самостоятельности, достижением психологического благополучия, социальной и профессиональной реинтеграции и воздействием на сердечно-сосудистые факторы риска, что в будущем приведет к уменьшению помощи пациентам в домашнем уходе [17, 31]. Цели кардиореабилитации включают не только отказ от курения и оптимизацию приема лекарственных препаратов для контроля артериального давления (АД), уровня гликемии, холестерина, но и терапевтическое обучение, управление психосоциальными проблемами кардиологических больных [21].

Регулярная физическая активность снижает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и гликемии, уменьшает висцеральный жир и АД [32].

### Показания к кардиореабилитации

В разных странах показания к кардиореабилитации отличаются. Это связано с выделением на нее неодинаковых ресурсов, организацией здравоохранения и политикой.

Общепринятые показания для кардиореабилитации:

- перенесенный ИМ;
- стабильная стенокардия;
- АКШ;
- коррекция клапанов сердца;
- коронарная ангиопластика;
- трансплантация сердца или комплекса сердце-легкие [33, 34].

До недавнего времени были наложены ограничения в отношении проведения кардиореабилитации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), но благодаря работе М. J. Sullivan и соавт. [35] в программу кардиореабилитации была включена группа больных ХСН II и III функциональных классов [36].

В индивидуальном протоколе физических занятий учитывают особые физиологические характеристики больных после пересадки сердца: денервированный миокард, повышение в плазме норадреналина, снижение пиковой ЧСС, низкий ударный объем, задержка восстановления сердечного ритма, повышенное систолическое и диастолическое АД, замедление увеличения ЧСС во время субмаксимальной работы [31].

Пациенты с атеросклерозом периферических артерий также могут быть включены в программу кардиореабилитации, так как большинство из них страдают ИБС [37, 38].

#### Противопоказания к кардиореабилитации

Противопоказания к кардиореабилитации вступают в силу только при проведении именно физической реабилитации, все остальные ее компоненты могут быть продолжены.

К противопоказаниям относятся нестабильная стенокардия, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжелые желудочковые нарушения ритма, высокая легочная гипертензия, наличие тромба в полостях сердца, последствия тромбофлебита с легочной эмболией и без нее, тяжелая обструктивная кардиомиопатия, тяжелый или симптоматический аортальный стеноз, неконтролируемая воспалительная или инфекционная патология, любая патология опорно-двигательного аппарата, препятствующая выполнению физических упражнений [39].

#### Компоненты и организация кардиореабилитации

Федеральный закон «Об основах здоровья граждан Российской Федерации», принятый в ноябре 2011 г., направлен на создание мультидисциплинарных центров реабилитации со стационарным и диспансерно-поликлиническими отделениями по профилям: кардиология, неврология, онкологическая патология, травматология, перинатология. Согласно данному закону предусматриваются 3 этапа кардиореабилитации. Первый этап заключается в оказании реабилитационной помощи начиная с острой стадии заболевания в блоке интенсивной терапии, выполняется в кардиологических отделениях стационаров. Второй этап (стационарный) должен проходить в условиях специализированного кардиореабилитационного отделения либо мультидисциплинарного центра реабилитации. Новой возможностью выполнения программы данного этапа является использование дневных стационаров. Третий этап кардиореабилитации (по-

ликлинический) — самый важный, он длится всю жизнь и требует мультидисциплинарного подхода. На этом этапе на фоне комплексной медикаментозной терапии параллельно используют программы физических тренировок, «школы для больных», психологической коррекции и реадaptации, обучения пациентов и их родственников современной атеросклеротической диете, модификации факторов риска, поддающихся коррекции (артериальная гипертензия, гипер- и дислипидемия, ожирение, низкая физическая активность, отучение от курения) [21].

#### Физические тренировки

Кардионагрузка включает любую продолжительную физическую активность, которая приводит к усилению дыхания, увеличению ЧСС. При кардионагрузке происходят энергозатраты и потери калорий [40]: как правило, в работу включаются большие группы мышц верхних и нижних конечностей. Виды кардиотренировок:

- прогулки/походы;
- бег трусцой/бег;
- тренировки на кардиотренажерах (степперах, беговых дорожках, велотренажерах, райдерах, эллиптических, гребных тренажерах);
- хождение по лестнице;
- велосипедный спорт;
- гребля;
- плавание/упражнения в воде;
- катание на лыжах;
- художественная гимнастика;
- спорт, требующий больших затрат энергии (бокс, баскетбол, бадминтон, теннис, хоккей, футбол) [40].

Необходимо назначать кардиотренировки с учетом их продолжительности и интенсивности. При высокой интенсивности упражнений их оптимальная продолжительность может составлять 20–30 мин на каждую сессию, при умеренной интенсивности — 30–45 мин, при низкой интенсивности — 45–60 мин. Каждая из этих тренировок может сжигать одинаковое количество калорий в связи с различными уровнями интенсивности [41].

Контролируемые тренировки — основные компоненты комплексной программы кардиореабилитации, составляющие до 30–50 % (иногда  $\geq 70$  %) всей деятельности в рамках кардиореабилитационных мероприятий при болезнях сердца. Это относится к начальному этапу и этапу улучшения кардиореабилитации больных после острого коронарного синдрома, первичной коронарной ангиопластики, операций на сердце (АКШ, операций на сердечных клапанах, трансплантации сердца), а также пациентов с ХСН [15].

Физические тренировки после кардиохирургического вмешательства должны быть основаны на аэробных упражнениях на выносливость [42]. К ним необходимо добавить такие компоненты, как силовые

тренировки и гимнастика, включающие упражнения на координацию, гибкость и силу, а также тренировки по развитию перцептивных навыков. К дополнительным распространенным видам аэробных упражнений относятся обычная и скандинавская ходьба, езда на велосипеде, бег трусцой и плавание [30].

Программа реабилитации больных после кардиохирургического лечения должна соответствовать стадии и тяжести заболевания, функциональному состоянию сердечно-сосудистой системы и миофасциальных структур, толерантности организма к физическим нагрузкам, которая определяется по результатам нагрузочных проб, проводимых на велотренажере или беговой дорожке. Это помогает оценить максимальную, субмаксимальную ЧСС, физическую нагрузку, возможный ишемический порог, а также изменение АД в ответ на упражнения [17, 24, 43]. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование позволяет более точно определить переносимость аэробных нагрузок. Показатель максимального потребления кислорода является «золотым стандартом» для оценки толерантности к физической нагрузке и одним из сильных предикторов прогноза заболевания у пациентов с ИБС и ХСН [44, 45]. Согласно данным литературы нагрузочную пробу в полном ее объеме (т.е. достигнуть максимальную ЧСС) можно провести больному не ранее чем через 12–14 сут после перенесенного острого коронарного инцидента, АКШ, первичной коронарной ангиопластики [44, 46].

Как правило, рекомендуемая интенсивность тренировок должна быть существенно ниже ишемического порога [43].

ЧСС — объективный параметр, который легко определяется и используется для регулирования и контроля физической нагрузки в рамках программы кардиореабилитации [17]. В кардиореабилитации тренировочная ЧСС составляет 60–75 % от максимальной ЧСС. Для назначения упражнений учитывают только реакцию сердечного ритма на стресс-тест с физической нагрузкой, выполняемый пациентом при его обычной лекарственной терапии (особенно при приеме бета-блокаторов).

Тренировочную ЧСС можно вычислять математически с помощью формулы Карвонена, по которой рассчитывают резерв ЧСС [40]. Он представляет собой разницу между максимальной ЧСС и ЧСС в покое в соответствии с результатами стресс-теста с физической нагрузкой. Метод с использованием резерва ЧСС применяют главным образом у пациентов с хронотропной некомпетентностью. Для кардиологических больных рекомендуемая тренировочная ЧСС должна составлять 40–60 % резерва ЧСС и быть значительно ниже ишемического порога (например, на 10 уд/мин) [46].

Максимальная физическая нагрузка — это надежный и воспроизводимый параметр регулирования упражнений, выполняемых на велотренажере [24].

В рамках программы кардиореабилитации рекомендуемая интенсивность упражнений составляет 40–60 % (при хорошей переносимости — до 70–80 %) от максимальной физической нагрузки, достигаемой в ограниченном симптоматикой нагрузочном тестировании. У больных с очень низкой толерантностью к физической нагрузке, невозможностью адекватного ответа на нее синусового узла за счет увеличения ЧСС (у пациентов с хронотропной некомпетентностью, фибрилляцией предсердий, кардиостимуляторами, а также после трансплантации сердца), крайне малым резервом ЧСС интенсивность тренировок необходимо контролировать в соответствии с выполняемой физической нагрузкой с помощью шкалы Борга.

Шкалу Борга, отражающую уровень переносимой нагрузки, применяют для субъективной оценки восприятия человеком интенсивности выполненного упражнения (от 6 до 20 баллов) [42]. Данную шкалу можно использовать в качестве дополнения к другим вариантам регулирования тренировочного процесса, а также для развития способности оценивать выполняемую физическую нагрузку. Прогностические значения уровня переносимости нагрузки составляют 11–14 баллов, что соответствует упражнениям от легкой до умеренной степени интенсивности.

Максимальное потребление кислорода, определяемое при проведении стресс-теста с физической нагрузкой, а также потребление кислорода при достижении анаэробного порога — важные параметры при регулировании физической нагрузки во время тренировок [42]. Целью при использовании результатов кардиопульмонального тестирования для определения интенсивности аэробных тренировок является достижение 40–70 % от максимального потребления кислорода (до 80 % при хорошей переносимости), что близко к анаэробному порогу здорового человека.

В недавно проведенных исследованиях доказана эффективность физических нагрузок не только умеренной, но и высокой интенсивности, особенно у пациентов с избыточной массой тела, где проводится подсчет потери калорий [47, 48].

Установлено, что тренировки повышают толерантность к физической нагрузке [15] и, соответственно, считаются ключевым компонентом кардиореабилитации. J. Myers и соавт. показали, что увеличение толерантности к физической нагрузке на 1 метаболический эквивалент приводит к снижению смертности от всех причин на 12 % [12].

M.A. Jolly и соавт. доказали, что физические тренировки нормализуют неправильный сердечный ритм, который является предиктором смертности [49].

Продолжительность программ амбулаторной реабилитации варьирует в мире в зависимости от финансовых возможностей. Так, в США, где существуют системы медицинского страхования (Medicaid и Medicare), длительность реабилитации составляет

8–12 нед, частота занятий — 3 раза в неделю по 45 мин [50].

В Канаде продолжительность программы кардиореабилитации — 6–8 нед, в Европе (Франция и Германия) — 3–4 нед.

Р.А. Ades и соавт. разработана программа тренировок для пациентов с ИБС и ожирением. Она рассчитана на гораздо более высокий расход энергии (3000–3500 ккал/нед) по сравнению с обычным лечением (700–800 ккал/нед). В результате более интенсивных упражнений снижается масса тела, улучшается липидный профиль [44, 51].

### Преимущества кардиореабилитации

Преимущества, достигнутые в ходе кардиореабилитации, являются результатом комбинации всех ее компонентов. Часть случаев (28 %) снижения смертности, достигнутая с помощью физической реабилитации, относится к сокращению основных факторов риска, особенно к отказу от курения [52]. Такие факторы, как снижение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови, не связанное с потерей массы тела или приемом медицинских препаратов, улучшение функции эндотелия, фибринолитической активности также способствуют пользе кардиореабилитации [51]. Другим ее достоинством считается увеличение числа метаболических эквивалентов на 33 % и максимального потребления кислорода на 16 %, т. е. повышение физической работоспособности [32].

Улучшение качества жизни в ходе кардиореабилитации происходит за счет уменьшения болевого синдрома в грудной клетке, одышки, утомляемости, снижения уровня стресса, повышения психосоциального благополучия [53].

Преимущества кардиореабилитации у пациентов с ИБС приведены в 2 последних метаанализах. При масштабном метаанализе базы данных Cochrane было показано, что выполнение физических упражнений пациентами с ИБС снижает общую смертность на 27 % (относительный риск (ОР) 0,73; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,54–0,98), а смертность от ССЗ — на 31 % (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,71–1,05) [15].

Другой метаанализ 48 рандомизированных исследований 8940 больных ИБС продемонстрировал, что с кардиореабилитацией связано значительное снижение смертности от всех причин (ОР 0,80; 95 % ДИ 0,68–0,93) и от ССЗ (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,61–0,96) [16].

В недавнем исследовании из 600 тыс. пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома, чрескожного коронарного вмешательства или АКШ, 73 049 (12,2 %) приняли участие в кардиореабилитации. Через 1 год и 5 лет наблюдения смертность в группе больных, которые проходили кардиореабилитацию, составила 2,2 и 16,3 % соответственно, а в группе пациентов, не участвующих в данной программе, — 5,3 и 24,6 % соответственно. Также была

выявлена зависимость дозы/реакции в ходе проведения кардиореабилитации. У пациентов, участвующих более чем в 25 сессиях занятий, 5-летняя смертность была меньше на 20 %, тех, кто присутствовал на менее чем в 25 сеансах реабилитационной программы [11].

Первые публикации, показывающие преимущества кардиореабилитации больных с ХСН, были небольшими, моноцентровыми, с оспоренными результатами [54]. Масштабный метаанализ ExtraMatch 9 рандомизированных исследований подтвердил снижение смертности у пациентов с сердечной недостаточностью на 35 % [55]. Крупное рандомизированное контролируемое исследование тренировок больных с сердечной недостаточностью (HF-ACTION), в котором принял участие 2331 пациент с фракцией выброса левого желудочка  $\leq 35$  %, показало, что физические упражнения могут достигать значительного снижения смертности (15 %) от всех причин, а также от ССЗ и частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности [56].

### Стационарный этап кардиореабилитации

Данные литературы доказывают эффективность аэробных тренировок пациентов после кардиохирургических вмешательств, которые находятся на 2-м или 3-м этапе реабилитации и практически не имеют риска возникновения осложнений после АКШ [53]. К таким больным можно применять виды и интенсивности физических тренировок, которые используются у пациентов с хронической ИБС.

Протоколы кардиореабилитации, применяемые на этапе стационара, являются субъективными, и их результаты оспариваются. Чаше физическая реабилитация после АКШ заключается в проведении дыхательных упражнений, так как имеются мнения о том, что следует в течение по крайней мере 3 мес после операции избегать физических упражнений, при которых создается касательный вектор силы в грудной клетке или вокруг нее (давление или осевая нагрузка) [57]. С другой стороны, если избегать подъема тяжестей в первые недели после операции, то это приводит к более выраженной атрофии мышц грудной клетки и плечевого пояса. Также у пациентов после АКШ силовые тренировки ограничены до 4–6 нед, что тоже связано с заживлением грудины [22, 58].

В некоторых реабилитационных центрах пациентам предлагают прохождение амбулаторной программы кардиореабилитации только после 6–12 нед, чтобы обеспечить полное заживление грудины. Данные Института спортивной медицины, профилактики и реабилитации свидетельствуют о том, что раннее (1–2 нед после операции) начало адаптированной программы кардиореабилитации безопасно, ускоряет восстановление, не увеличивая проблем с грудной клеткой, способствует психологическому восстановлению [22, 59].



В Великобритании активно ведется изучение физических нагрузок со статическим компонентом. Известно, что функциональное состояние скелетных мышц не только определяет физическую работоспособность пациентов, но и имеет прогностическое значение у кардиологических больных [60]. Большое влияние на мышечный статус оказывают статические нагрузки, но их использование при ССЗ до настоящего времени вызывает опасения у врачей [40]. На сегодняшний день рекомендации чрезмерно ограничивают пациентов после ИМ, имплантации электрокардиостимулятора и операции на сердце. Это приводит к длительной бездеятельности, а в некоторых случаях к развитию у больных страха перед физической активностью. Согласно рекомендациям врачей после кардиохирургических операций ограничение на подъем тяжестей составляет 0,5–3 кг. Считается, что подъем тяжестей может повысить риск повреждения в зоне хирургического вмешательства (например, диастаз грудины после АКШ или смещение кардиостимулятора). Однако после тщательного анализа выяснилось, что для преодоления большинства нагрузок в повседневной жизни пациенты прилагают большие усилия, чем рекомендовали врачи [14]. Например, для открывания двери в реабилитационный центр требуется усилие в 7 кг, двери автомобиля — в 6 кг, двери холодильника — в 4 кг. Это означает, что при добросовестном выполнении рекомендаций врачей больной практически не может обходиться без посторонней помощи [61].

J. Adams и соавт. для каждой группы пациентов (после ИМ, операций реваскуляризации миокарда, имплантации электрокардиостимуляторов) разработали шкалу, позволяющую учитывать как пользу, так и возможный риск, связанный с резистивными упражнениями для различных групп мышц. Так, если разведение рук с гантелями в стороны возможно для больных после ИМ, то для пациентов 2 других категорий нежелательно в течение 4–6 нед после операции. В то же время упражнения, направленные на укрепление бицепса и трицепса, вполне допустимы для больных всех категорий. Использование такой шкалы помогает легко разработать реабилитационные программы для каждой категории пациентов, индивидуализировать реабилитационные нагрузки с учетом исходного физического состояния, пола и возраста, чего нельзя сделать, если просто применять фиксированные веса для тренировок [61].

Существует мнение, что физические упражнения могут приводить к существенному увеличению нагрузки на сердце за счет повышения АД и, как следствие, двойного произведения, т. е. произведения ЧСС и систолического АД. Однако в реальности такое происходит только при неправильном преодолении статических нагрузок, задержке дыхания пациентами (эффект Вальсальвы) [14]. Во всех остальных случаях, наоборот, при статических нагрузках двойное произ-

ведение возрастает в меньшей степени, чем при динамических, и эти нагрузки хорошо переносятся больными, в том числе после недавно перенесенных ИМ и АКШ [61]. Пациентам после хирургических вмешательств важно оставаться активными для предотвращения физиологической атрофии и снижения функционального состояния. Резистивные тренировки улучшают силу и выносливость мышц, что имеет большое значение для безопасного возвращения к нагрузкам в повседневной жизни [62].

Наиболее важным видам нагрузок посвящены специальные научные исследования. Так, в одной из работ провели изучение вопроса о том, можно ли пациентам после операций на сердце выкашивать газон (обычно данный вид нагрузки запрещается) [61]. Исследователи смоделировали нагрузку, возникающую при толкании газонокосилки, в лабораторных условиях. Ни у одного больного при этом не возникали боли в грудной клетке, аритмия, снижение АД. В области шва на груди при пальпации и при рентгенографии не было выявлено никаких неблагоприятных последствий. Авторы пришли к выводу, что нет оснований запрещать больным такую повседневную нагрузку, как скашивание газонов с помощью газонокосилки. Более того, они предложили использовать физические тренировки у пациентов с хронической нестабильностью грудины после операций на сердце. Специальные упражнения, направленные на укрепление абдоминальных мышц и стабилизацию туловища, способны уменьшить диастаз грудины в среднем на 6,2 мм и заметно снизить выраженность болевых ощущений при преодолении повседневных нагрузок.

Длительный постельный режим, особенно при продолжительной искусственной вентиляции легких, приводит к истощению и атрофии скелетных мышц, снижая их функциональные возможности. Такие изменения возникают уже на 4–8-й день отсутствия нагрузки на скелетные мышцы [63]. В Бельгии провели исследование по изучению функциональной электростимуляции (ЭСМ) бедра в условиях блока интенсивной терапии в течение недели у данной группы больных [64, 65]. Непосредственно в ходе ЭСМ не отмечалось отрицательной динамики АД, ЧСС, частоты дыхания и насыщения крови кислородом, что подтверждает безопасность данного вида терапии. Кроме того, через 7 дней в группе больных, которым выполняли ЭСМ, отмечено отсутствие уменьшения окружности бедра, наблюдаемое в контрольной группе. В более ранних исследованиях у пациентов с заболеваниями легких, находящихся на продолжительной искусственной вентиляции легких на фоне ЭСМ, также удалось существенно увеличить силу мышц, снизить частоту дыхания и ускорить активизацию организма в целом. В частности, длительность постельного режима уменьшилась с  $14,3 \pm 2,5$  сут в контрольной группе до  $10,8 \pm 2,4$  сут в основной ( $p = 0,001$ ) [64].

В своей работе R. Stein и соавт. отметили, что стационарный этап кардиореабилитации рекомендуется после АКШ, однако данные о ее влиянии на функциональное состояние больных отсутствуют [66]. Авторы провели исследование, в котором на протяжении первых 7 дней после АКШ больные основной группы помимо дыхательных упражнений использовали кардиопульмональную и циркуляторную тренировки, а пациенты контрольной — ограничивались традиционной схемой реабилитации. После курса стационарной реабилитации у больных основной группы увеличились показатели давления на вдохе ( $4,6 \pm 1,8$  до  $5,0 \pm 1,8$  кПа) и на выдохе ( $6,1 \pm 2,0$  до  $6,9 \pm 2,6$  кПа), а также такие параметры спирометрии, как форсированная жизненная емкость легких ( $73,0 \pm 11,0$  до  $80,4 \pm 14,0$  %) и объем форсированного выдоха за первую секунду ( $76 \pm 11$  до  $83 \pm 9$  %). Кроме того, в основной группе по сравнению с контрольной через 7 дней после операции отмечено существенное увеличение расстояния при тесте 6-минутной ходьбы, а через 30 дней максимальное потребление кислорода стало на 28 % выше. Авторы сделали вывод, что курс 7-дневной стационарной реабилитации после АКШ улучшает функциональное состояние больных, дыхательную функцию и силу респираторных мышц.

### Проблемы кардиореабилитации

Основная проблема кардиореабилитационных программ — несоответствие между их доказанной клинической эффективностью и низким процентом участия пациентов [67–69]. В США частота участия больных в реабилитации после кардиохирургических операций составляет 10–20 % [70], в Европе — около 35 % [71]. Наиболее важными компонентами реабилитации являются отбор и начало физических упражнений на стационарном этапе [32].

Так, после 6-месячного курса кардиореабилитации (2-недельная программа ежедневных тренировок

в стационаре, затем 10-недельная программа амбулаторных тренировок через день, после чего тренировки в виде ходьбы) число пациентов с гиперхолестеринемией после протезирования аортального клапана в сочетании с АКШ снизилось с 40 до 23,5 % ( $p < 0,001$ ), а число активных курильщиков — на 35 % [14]. Программа 12-недельной реабилитации после АКШ (3 нед стационарного этапа и 9 нед амбулаторного) привела к повышению физической работоспособности в среднем на 18 % [8]. При этом отмечалось благоприятное влияние на факторы риска: у 87 % больных достигнут целевой уровень АД, у 61 % — целевой уровень липопротеидов низкой плотности, 59 % пациентов отказались от курения и 73 % добились снижения массы тела.

Физическая способность определяется 2 компонентами: работой опорно-двигательного аппарата и нормальным функционированием сердечно-легочной системы. Улучшение показателей работоспособности достигается при регулярной физической активности и связано с лучшей переносимостью упражнений. Постельный режим значительно снижает сердечно-сосудистую толерантность к выполнению упражнений и способствует физической слабости [19].

### Заключение

Реабилитацию после кардиохирургических операций нужно начинать на стационарном этапе. С учетом положительного влияния аэробных тренировок на выносливость с использованием кардиотренажера следует стандартизировать программу стационарной физической реабилитации после АКШ. Контроль нагрузочных реабилитационных программ необходимо проводить, используя изменения гемодинамики (АД, ЧСС) во время нагрузки, рассчитывая энергозатраты, применяя опросник SF-36. На стационарном этапе кардиореабилитации можно получить положительный эффект, чего не удастся достичь в амбулаторный период.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Law M.R., Watt H.C., Wald N.J. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment. *Arch Intern Med* 2002;162(21):2405–10.
2. AHA/ACC Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(23):2432–46.
3. Naughton J. Exercise training for patients with coronary artery disease. *Cardiac rehabilitation revisited*. *Sports Med* 1992;14(5):304–19.
4. Романова В.П. Факторы, обуславливающие выбор эффективных программ реабилитации больных, перенесших острый инфаркт миокарда. *Вестник новых медицинских технологий* 2010;17(4):87–91. [Romanova V.P. Factors, causing the choice of efficient rehabilitation programs for the patients, who undergo the acute myocardial infarction. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* = New medical technologies herald 2010;17(4):87–91. (In Russ.)].
5. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503–16.
6. Hambrecht R., Walther C., Möbius-Winkler S. et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109(11):1371–8.
7. Katritsis D.G., Ioannidis J.P. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;111(22):2906–12.
8. Panagopoulou E., Montgomery A., Benos A. Quality of life after coronary artery

- bypass grafting: evaluating the influence of preoperative physical and psychosocial functioning. *J Psychosom Res* 2006;60(6):639–44.
9. Bradshaw P.J., Jamrozik K.D., Gilfillan I.S., Thompson P.L. Asymptomatic long-term survivors of coronary artery bypass surgery enjoy a quality of life equal to the general population. *Am Heart J* 2006;151(2):537–44.
10. Marwick T.H., Zuchowski C., Lauer M.S. Functional status and quality of life in patients with heart failure undergoing coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(3):750–8.
11. Hammill B.G., Curtis L.H., Schulman K.A., Whellan D.J. Relationship between cardiac rehabilitation and long-term risks of death and myocardial infarction among elderly Medicare beneficiaries. *Circulation* 2010;121(1):63–70.
12. Myers J., Prakash M., Froelicher V. et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346(11):793–801.
13. Kavanagh T., Mertens D.J., Hamm L.F. et al. Peak oxygen intake and cardiac mortality in women referred for cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(12):2139–43.
14. Сумин А.Н., Кобякова О.В., Галимзянов Д.М. Прогностическое значение показателей диастолической функции левого желудочка и мышечного статуса у пожилых пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология* 2007;47(6):21–6. [Sumin A.N., Kobyakova O.V., Galimzyanov D.M. Prognostic value of left ventricular diastolic function and muscle status in older patients who undergo the myocardial infarction. *Kardiologiya = Cardiology* 2007;47(6):21–6. (In Russ.)].
15. Heran B.S., Chen J.M., Ebrahim S. et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:CD001800.
16. Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116(10):682–92.
17. Leon A.S., Franklin B.A., Costa F. et al. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2005;111(3):369–76.
18. Bethell H.J. Cardiac rehabilitation: from Hellerstein to the millennium. *Int J Clin Pract* 2000;54(2):92–7.
19. de Macedo R.M., Faria-Neto J.R., Costantini C.O. et al. Phase I of cardiac rehabilitation: A new challenge for evidence based physiotherapy. *World J Cardiol* 2011;3(7):248–55.
20. Naughton J., Lategola M.T., Shanbour K. A physical rehabilitation program for cardiac patients: a progress report. *Am J Med Sci* 1966;252(5):545–53.
21. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России. *Российский кардиологический журнал* 2013;4(102):14–22. [Aronov D.M., Bubnova M.G. Problems of implementation of new cardiac rehabilitation system in Russia. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian journal of cardiology* 2013;4(102):14–22. (In Russ.)].
22. Bjarnason-Wehrens B. Kardiologische Rehabilitation in Europa. *Clin Res Cardiol* 2009;4(2):82–8.
23. Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахрем-Ахремович Р.М. и др. О режиме двигательной активности при остром инфаркте миокарда. *Клиническая медицина* 1977; 55(6):23–9. [Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhrem-Akhremovich R.M. et al. On motion behavior state at acute myocardial infarction. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine* 1977;55(6):23–9. (In Russ.)].
24. Balady G.J., Williams M.A., Ades P.A. et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2007;115(20):2675–82.
25. Thomas R.J., King M., Lui K. et al. AACVPR/ACC/AHA 2007 performance measures on cardiac rehabilitation for referral to and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention services. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2007;27(5):260–90.
26. Smith S.C.Jr., Benjamin E.J., Bonow R.O. et al. AHA/ACC secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011;124(22):2458–73.
27. Thompson P.D., Buchner D., Pina I.L. et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *J Circulation* 2003;107(24):3109–16.
28. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation* 2000;102(12):1358–63.
29. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937–52.
30. Bjarnason-Wehrens B., Schulz O., Gielen S. et al. Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. *Clin Res Cardiol Suppl* 2009;4:1–44.
31. Ueno A., Tomizawa Y. Cardiac rehabilitation and artificial heart devices. *J Artif Organs* 2009;12(2):90–7.
32. Womack L. Cardiac rehabilitation secondary prevention programs. *Clin Sports Med* 2003;22(1):135–60.
33. Broustet J.P., Monpère C. Cooperative survey of the results of coronary surgery during cardiac rehabilitation (in French). *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87(10):1267–73.
34. Stewart K.J., Badenhop D., Brubaker P.H. et al. Cardiac rehabilitation following percutaneous revascularization, heart transplant, heart valve surgery, and for chronic heart failure. *Chest* 2003;123(6):2104–11.
35. Sullivan M.J., Higginbotham M.B., Cobb F.R. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988;78(3):506–15.
36. Zwisler A.D., Soja A.M., Rasmussen S. et al. Hospital-based comprehensive cardiac rehabilitation versus usual care among patients with congestive heart failure, ischemic heart disease, or high risk of ischemic heart disease: 12-month results of a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2008;155(6):1106–13.
37. Pande R.L., Perlstein T.S., Beckman J.A., Creager M.A. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* 2011;124(1):17–23.
38. Scrutinio D., Giannuzzi P. Comorbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: impact on outcome and implications for cardiac rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(4):379–85.
39. Naughton J. Exercise training for patients with coronary artery disease. *Cardiac rehabilitation revisited. Sports Med* 1992;14(5):304–19.
40. Haskell W.L., Lee I.M., Pate R.R. et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116(9):1081–93.
41. Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C.Jr. et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association

- conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(2):e19–24.
42. Bonow R.O., Mann D.L., Zipeset D.P. et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2012, p.1210–58.
  43. European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Committee for Science Guidelines; EACPR, Corrà U., Piepoli M.F. et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counselling and exercise training: key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J* 2010;31(16):1967–74.
  44. Ades P.A., Savage P.D., Harvey-Berino J. The treatment of obesity in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010;30(5):289–98.
  45. Lund L.H., Aaronson K.D., Mancini D.M. Validation of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for serial risk stratification in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95(6):734–41.
  46. Chicco A.J. Exercise training in prevention and rehabilitation: which training mode is best? *Minerva Cardioangiol* 2008;56(5):557–70.
  47. Rognmo Ø., Hetland E., Helgerud J. et al. High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11(3):216–22.
  48. Warburton D.E., McKenzie D.C., Haykowsky M.J. et al. Effectiveness of high intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;95(9):1080–4.
  49. Jolly M.A., Brennan D.M., Cho L. Impact of exercise on heart rate recovery. *Circulation* 2011;124(14):1520–6.
  50. Lavie C.J., Milani R.V. Cardiac rehabilitation and exercise training in secondary coronary heart disease prevention. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;53(6):397–403.
  51. Milani R.V., Lavie C.J., Mehra M.R. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(6):1056–61.
  52. Taylor R.S., Brown A., Ebrahim S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116(10):682–92.
  53. Maines T.Y., Lavie C.J., Milani R.V. et al. Effects of cardiac rehabilitation and exercise programs on exercise capacity, coronary risk factors, behavior, and quality of life in patients with coronary artery disease. *South Med J* 1997;90(1):43–9.
  54. McKelvie R.S., Teo K.K., Roberts R. et al. Effects of exercise training in patients with heart failure: the Exercise Rehabilitation Trial (EXERT). *Am Heart J* 2002;144(1):23–30.
  55. Piepoli M.F., Davos C., Francis D.P. et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004;328(7433):189.
  56. O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L. et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301(14):1439–50.
  57. El-Ansary D., Waddington G., Adams R. Trunk stabilization exercises reduce sternal separation in chronic sternal instability after cardiac surgery: a randomised cross-over trial. *Aust J Physiother* 2007;53(4):255–60.
  58. Locke T.J., Griffiths T.L., Mould H., Gibson G.J. Rib cage mechanics after median sternotomy. *Thorax* 1990;45(6):465–8.
  59. Crowe J.M., Bradley C.A. The effectiveness of incentive spirometry with physical therapy for high-risk patients after coronary artery bypass surgery. *Phys Ther* 1997;77(3):260–8.
  60. Hulsmann M., Quittan M., Berger R. et al. Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6(1):101–7.
  61. Adams J., Pullum G., Stafford P. et al. Challenging traditional activity limits after coronary artery bypass graft surgery: a simulated lawn-mowing activity. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28(2):118–21.
  62. Bjarnason-Wehrens B., Mayer-Berger W., Meister E.R. et al. Recommendations for resistance exercise in cardiac rehabilitation. Recommendations of the German Federation for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11(4):352–61.
  63. Zanutti E., Felicetti G., Maini M., Fracchia C. Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: effect of electrical stimulation. *Chest* 2003;124(1):292–6.
  64. Meesen R.L., Dendale P., Cuypers K. et al. Neuromuscular electrical stimulation as a possible means to prevent muscle tissue wasting in artificially ventilated and sedated patients in the intensive care unit: A pilot study. *Neuromodulation* 2010;13(4):315–20.
  65. Vermaelen M., Marini J.F., Chopard A. et al. Ubiquitin targeting of rat muscle proteins during short periods of unloading. *Acta Physiol Scand* 2005;185(1):33–40.
  66. Stein R., Maia C.P., Silveira A.D. et al. Phase one cardiopulmonary rehabilitation improves functional capacity and pulmonary function after coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial (Abstract). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(Suppl. 1):S106.
  67. Guidon M., McGee H. Recruitment to clinical trials of exercise: challenges in the peripheral arterial disease population. *Physiotherapy* 2013;99(4):305–10.
  68. Mazzini M.J., Stevens G.R., Whalen D. et al. Effect of an American Heart Association Get with the Guidelines program-based clinical pathway on referral and enrollment into cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101(8):1084–7.
  69. Temporelli P.L., Giannuzzi P. Cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a valuable opportunity that should not be missed. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15(2):128–9.
  70. Suaya J.A., Shepard D.S., Normand S.L. et al. Use of cardiac rehabilitation by Medicare beneficiaries after myocardial infarction or coronary bypass surgery. *Circulation* 2007;116(15):1653–62.
  71. Karoff M., Held K., Bjarnason-Wehrens B. Cardiac rehabilitation in Germany. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(1):18–27.



# МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ПЕРСПЕКТИВЕ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН

А.В. Гордиенко, М.А. Мирохина, В.Т. Дыдышко, Д.Ю. Сердюков, А.С. Фёдорова

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;

Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Дмитрий Юрьевич Сердюков serdukovdu@yandex.ru

**Цель исследования** — выявить нарушения углеводного и липидного метаболизма и их возможное значение у молодых мужчин с начальной артериальной гипертензией (АГ).

**Материалы и методы.** Обследованы 130 мужчин в возрасте  $40,3 \pm 4,3$  года. Сформированы 3 группы: с гипертонической болезнью I стадии с анамнезом АГ ( $n = 61$ ), с впервые диагностированной гипертонической болезнью без указания на длительную АГ ( $n = 39$ ), контрольная группа без кардиоваскулярных заболеваний ( $n = 30$ ).

**Результаты.** У пациентов с длительным течением АГ чаще выявлялись отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям и сахарному диабету 2-го типа, признаки инсулинорезистентности и субклинического атеросклероза, чем при первичной диагностике заболевания и в контроле.

**Заключение.** У молодых мужчин с длительно протекающей АГ нарушения углеводного и липидного обмена носят латентный характер. Для ранней диагностики гликемических нарушений в указанном контингенте рекомендовано выполнение перорально-го глюкозотолерантного теста с обязательной оценкой как 2-часовой, так и 1-часовой гликемии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, раннее нарушение липидного и углеводного обмена, стандартный глюкозотолерантный тест, постпрандиальная гликемия, предиабет, инсулинорезистентность, дислипидемия, аполипопротеиды, субклинический атеросклероз

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-23-27

## METABOLIC DISTURBANCES IN THE FUTURE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN YOUNG MEN

A.V. Gordienko, M.A. Mirokhina, V.T. Dydyshko, D.Yu. Serdyukov, A.S. Fedorova

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Academician Lebedev St., Saint Petersburg, 194044, Russia

**Objective:** to reveal carbohydrate and lipid metabolic disturbances and their possible importance in examined young men with early arterial hypertension (AH).

**Subjects and methods.** A total of 130 men aged  $40.3 \pm 4.3$  years were examined. There were 3 patient groups: stage I hypertensive disease with a history of AH ( $n = 61$ ); primarily diagnosed hypertensive disease without evidence of long-term AH ( $n = 39$ ); a control group non-cardiovascular diseases ( $n = 30$ ).

**Results.** The patients with long-term AH were more commonly found to have a compromised history of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus, signs of insulin resistance and subclinical atherosclerosis than those with the primarily diagnosed disease and the control group.

**Conclusion.** Carbohydrate and lipid metabolic disturbances are latent in young men with long-term AH. Both 2- and 1-hour oral glucose tolerance tests are recommended for the early diagnosis of glycemic disorders in the above patient cohort.

**Key words:** arterial hypertension, hypertensive disease, early lipid and carbohydrate metabolic disorder, standard glucose tolerance test, postprandial glycemia, prediabetes, insulin resistance, dyslipidemia, apolipoproteins, subclinical atherosclerosis

### Введение

Около трети взрослого населения Российской Федерации страдает от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), основным из которых является гипертоническая болезнь (ГБ) [1, 2]. В условиях ранней диагнос-

тики повышенного артериального давления (АД) в амбулаторном и стационарном периодах медицинской помощи все большее значение приобретает наличие у пациентов различных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), определяющих лечеб-

ную тактику и индивидуальный прогноз [2, 3]. Интерес представляют нарушения нутритивного статуса, углеводного и липидного метаболизма, способствующие по результатам многочисленных исследований не только раннему дебюту артериальной гипертензии (АГ), но и активации сердечно-сосудистого континуума [4–6].

В нашей стране сохраняется высокая частота встречаемости АГ среди молодых трудоспособных мужчин, что влечет за собой риск развития у них атеросклеротических заболеваний. Статья посвящена влиянию ряда метаболических маркеров на прогрессирование ГБ на этапе доклинических изменений в органах-мишенях.

**Цель исследования** — выявить наличие нарушений углеводного и липидного метаболизма и их возможное значение у молодых мужчин с АГ.

### Материалы и методы

Исследование выполняли в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Обследованы 130 мужчин в возрасте  $40,3 \pm 4,3$  года. У 100 мужчин в соответствии с критериями ВНОК [7] была диагностирована АГ и I стадия ГБ; остальные 30 составили группу контроля. Оценивали жалобы, длительность АГ, наличие ССО и сахарного диабета (СД) 2-го типа у родственников 1-й линии, эффективность антигипертензионной терапии. Проводили биохимическое исследование липидного спектра крови и углеводного обмена, включая определение аполипопротеидов (АпоА1, АпоВ) и их соотношения (АпоВ/АпоА1), уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) и гликированного гемоглобина (HbAc), стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ), расчет индекса НОМА-IR. Для уточнения стадии ГБ выполняли эхокардиографию с оценкой конечных диастолического и систолического размеров левого желудочка (ЛЖ), индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, систолической и диастолической (Е/А) функции, измерение толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ). Наличие метаболического синдрома устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями 2009 г. [8].

Все участники дали информированное согласие. В обследование не включали пациентов с поражением органов-мишеней и ассоциированными клиническими состояниями. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Военно-медицинской академии.

По результатам обследования было сформировано 3 группы: с ГБ I стадии с анамнезом (жалобы и/или данные медицинской документации) АГ ( $n = 61$ ), с первично диагностированной ГБ без указания на длительную АГ ( $n = 39$ ), контрольная группа без кардиоваскулярных заболеваний ( $n = 30$ ).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 for Windows. При сравнении распределений

количественных показателей в группах использовали методы параметрического анализа (дисперсионный анализ для сравнения 3 групп и критерий Стьюдента ( $t$ ) для сравнения 2 групп). Проверку гипотезы о происхождении групп, сформированных по качественному признаку, выполняли на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот, применяли критерий Пирсона ( $\chi^2$ ).

### Результаты

При обследовании анализировали жалобы, анамнез заболевания и жизни, данные объективного осмотра (табл. 1). У большинства пациентов (85 %) с АГ отмечалась головная боль; головокружение, слабость, зрительные расстройства изолированно встречались гораздо реже (до 15 %) без значимых внутрigrupповых различий. У пациентов 1-й группы чаще выявлялась отягощенная наследственность по ССЗ ( $\chi^2 = 3,9$ ;  $p = 0,048$ ) и СД 2-го типа ( $\chi^2 = 2,4$ ;  $p = 0,12$ ) по сравнению с лицами контрольной группы. Аналогичная тенденция наблюдалась и с регулярным курением в группах, включая контрольную. Алиментарное ожирение статистически значимо чаще по сравнению с контрольной встречалось в 1-й и 2-й группах (индекс массы тела —  $p = 0,004$ ; объем талии —  $p = 0,01$ ; частота ожирения —  $\chi^2 = 15,6$ ;  $p = 0,015$ ). При оценке АД его систолический и диастолический компоненты ожидаемо оказались выше в группах с АГ ( $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной.

При анализе показателей липидного обмена (табл. 2) отмечались значимые различия уровня триглицеридов: у пациентов с ГБ и длительным анамнезом АГ он был выше по сравнению с аналогичной группой без длительной гипертензии ( $p = 0,01$ ) и контрольной группой ( $p = 0,027$ ). Значения общего холестерина, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности не имели достоверных межгрупповых различий ( $p > 0,05$ ). Исследование АпоА1, АпоВ, АпоВ/АпоА1 также не продемонстрировало межгрупповых различий ( $p > 0,05$ ).

Анализ гликемии натощак (табл. 3) показал более высокую частоту встречаемости нарушений у пациентов с АГ по сравнению с лицами контрольной группы. При более детальном обследовании с применением ГТТ были выявлены различия по уровню ИРИ ( $p = 0,042$ ), индексу НОМА-IR ( $p = 0,038$ ), глюкозы через 1 ( $p = 0,068$ ) и 2 ч ( $p = 0,047$ ) после стандартной гликемической нагрузки при проведении дисперсионного анализа между группами пациентов с длительной АГ и контрольной. По содержанию HbAc и общей частоте предиабета сравниваемые группы значимо не различались ( $p > 0,05$ ).

Частота выявления метаболического синдрома (как интегрального показателя нарушенного гликемического и липидного гомеостаза в сочетании с АГ) была существенно выше у больных 1-й группы (59 %) по сравнению с пациентами 2-й (46 %) ( $\chi^2 = 20,3$ ;  $p < 0,001$ ).

Таблица 1. Клинические и анамнестические показатели в группах,  $X \pm \sigma$  (для количественных показателей)

Параметр	Значение		
	1-я группа (n = 61)	2-я группа (n = 39)	Контрольная группа (n = 30)
Отягощенный анамнез по ССЗ, n (%)	29 (50)*	18 (46)	7 (27)
Отягощенный анамнез по СД 2-го типа, n (%)	31 (56)	15 (40)	9 (37)
Ожирение, n (%)	40 (68)*	24 (62,5)*	7 (26)
Курение, n (%)	34 (58)	25 (64)	14 (52)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,6 ± 4,5**	29,1 ± 4,3**	26,2 ± 3,8
Объем талии, см	96,7 ± 9,2*	97 ± 11*	89,7 ± 9,2
Максимальное систолическое АД, мм рт.ст.	166 ± 21**	151 ± 13**	124 ± 11
Максимальное диастолическое АД, мм рт.ст.	102 ± 12**	96 ± 11**	81 ± 9

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; во 2-м столбце различия между 1-й и контрольной группами; в 3-м — между 1-й и 2-й группами; в 4-м — между 2-й группой и группой контроля.

Таблица 2. Показатели липидного обмена в группах обследованных мужчин,  $X \pm \sigma$ 

Параметр	Значение		
	1-я группа (n = 61)	2-я группа (n = 39)	Контрольная группа (n = 30)
Общий холестерин, ммоль/л	5,53 ± 0,96	5,12 ± 1,2	5,03 ± 1,12
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	0,99 ± 0,5	0,85 ± 0,5	0,8 ± 0,6
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,1 ± 1,0	2,9 ± 1,0	2,8 ± 1,0
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,29 ± 0,6	1,39 ± 0,5	1,34 ± 0,36
Триглицериды, ммоль/л	2,28 ± 1,6**	1,55 ± 0,76*	1,47 ± 0,74*
Коэффициент атерогенности	4,0 ± 2,0	3,4 ± 2,0	2,8 ± 1,0
АпоА1, г/л	1,6 ± 0,38	1,42 ± 0,41	1,53 ± 0,42
АпоВ, г/л	1,3 ± 0,34	1,3 ± 0,27	1,13 ± 0,42
АпоВ/АпоА1	0,86 ± 0,32	0,98 ± 0,32	0,78 ± 0,28

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; во 2-м столбце различия между 1-й и контрольной группами; в 3-м — между 1-й и 2-й группами; в 4-м — между 2-й группой и группой контроля.

Таблица 3. Показатели углеводного обмена в группах,  $X \pm \sigma$  (для количественных показателей)

Параметр	Значение		
	1-я группа (n = 61)	2-я группа (n = 39)	Контрольная группа (n = 30)
Глюкоза, ммоль/л	5,7 ± 0,6	5,8 ± 0,7	5,4 ± 1,4
Глюкоза через 1 ч ГТТ, ммоль/л	8,98 ± 2,0*	8,65 ± 2,12	8,18 ± 1,66
Глюкоза через 2 ч ГТТ, ммоль/л	6,3 ± 1,7*	6,0 ± 1,9*	5,2 ± 1,3
HbA <sub>1c</sub> , %	5,8 ± 0,8	5,7 ± 0,6	5,5 ± 0,7
ИРИ, мкЕд/мл	14,3 ± 6,8*	10,5 ± 5,3	7,8 ± 4,5
НОМА-IR	3,2 ± 1,7*	2,4 ± 1,2	1,8 ± 0,7
Нарушение гликемии натощак, n (%)	4 (7)	5 (13)	1 (3)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	14 (25)*	3 (8)	2 (7)
Предиабет, n (%)	18 (32)	8 (21)	3 (10)

\*  $p < 0,05$ ; во 2-м столбце различия между 1-й и контрольной группами; в 3-м — между 1-й и 2-й группами; в 4-м — между 2-й группой и группой контроля.

Таблица 4. Морфометрия левых камер сердца и крупных сосудов,  $\bar{X} \pm \sigma$ 

Параметр	Значение		
	1-я группа (n = 61)	2-я группа (n = 39)	Контрольная группа (n = 30)
Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	51,3 ± 5,8	51,5 ± 5,8	51,3 ± 4,4
Конечный систолический размер ЛЖ, мм	31,8 ± 4,5	32,2 ± 6	31,5 ± 12,4
Фракция выброса, %	75 ± 20	70 ± 15	68,8 ± 6,6
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	108,3 ± 22,0	99,6 ± 22,8	96,5 ± 18
Размеры левого предсердия, мм:			
переднезадний	36,5 ± 3,0	36,4 ± 3,3	36,3 ± 3,2
медиально-латеральный	38,8 ± 4,9	40,2 ± 3,8	39,4 ± 5,0
верхне-нижний	46,3 ± 6,1	47,1 ± 5,6	45,6 ± 3,3
Е/А	1,35 ± 0,36	1,3 ± 0,36	1,6 ± 0,3
ТКИМ, мм	0,90 ± 0,34	0,75 ± 0,09	0,77 ± 0,19
Признаки сердечно-сосудистого атеросклероза, n (%)	45 (27)*	7 (18)	6 (20)*

\*  $p < 0,05$ ; во 2-м столбце различия между 1-й и контрольной группами; в 3-м — между 1-й и 2-й группами; в 4-м — между 2-й группой и группой контроля.

По основным показателям эхокардиографии (табл. 4) значимых различий не отмечалось ( $p > 0,05$ ), что доказывает равномерность распределения пациентов в группах и отсутствие гипертрофии и дилатации левых камер сердца. Систолическая и диастолическая функции ЛЖ во всех группах были в пределах нормы. У большинства обследованных мужчин ТКИМ крупных сосудов находилась на уровне референсных интервалов, в 1-й группе она приближалась к верхнему пограничному значению. Ультразвуковым методом качественно оценивали признаки атеросклероза клапанных структур сердца и стенки аорты: они были более характерны для мужчин с длительным анамнезом АГ по сравнению с контрольной группой ( $\chi^2 = 5,3$ ;  $p = 0,05$ ).

### Обсуждение

Проведенное исследование показало взаимосвязь выявляемой АГ с такими классическими факторами риска, как отягощенный наследственный анамнез по ССЗ и СД 2-го типа и ожирение. Анализ липидного спектра не продемонстрировал существенных изменений, однако отмечалась достоверная гипертриглицеридемия у пациентов 1-й группы, что, возможно, объясняется трофологическими расстройствами (ожирением) и связанной с ними дислипидемией. Скрининговая оценка гликемического профиля также не выявила значимых межгрупповых различий и отклонений от нормы. Тем не менее после проведенного нагрузочного теста с 75 г глюкозы и оценки индекса НОМА-IR частота выявленной нарушенной толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности была значительно выше у лиц 1-й группы, что свидетельствует о повышении риска СД 2-го типа при длительной

неконтролируемой АГ. Отдельно следует обратить внимание на распространенность 1-часовой постпрандиальной гипергликемии у пациентов с длительным анамнезом АГ. Полученные данные совпадают с результатами Хельсинкского исследования, показавшего взаимосвязь начальных нарушений углеводного обмена с развитием ССО [4, 6], и свидетельствуют об их дополнительном риске и вероятности прогрессирования ГБ у данной категории пациентов. Значимых изменений при анализе параметров ультразвуковой визуализации сердца в исследуемых группах не получено, однако у пациентов группы с ГБ и длительной АГ более часто выявлялись признаки уплотнения створок клапанов сердца и стенки аорты, что могло свидетельствовать о субклиническом развитии атеросклероза. С учетом того, что Российская Федерация относится к странам с высокой частотой встречаемости ССЗ и смертности от них, подобная категория пациентов нуждается в расширенном обследовании в целях повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

### Заключение

У молодых мужчин с длительно протекающей АГ значительно возрастает частота нарушений углеводного и липидного обмена, однако данные изменения носят латентный характер и могут не обнаруживаться при рутинном скрининговом обследовании. Для ранней диагностики гликемических нарушений в указанном контингенте рекомендовано выполнение стандартного перорального ГТТ с обязательной оценкой как 2-часовой, так и 1-часовой гликемии в целях выявления пациентов с повышенным риском ССО и СД 2-го типа.



Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Литовский И.А., Гордиенко А.В., Смирнов А.А. Атеросклероз и гипертоническая болезнь: вопросы патогенеза, диагностики и лечения. СПб.: СпецЛит, 2012. [Litovskiy I.A., Gordienko A.V., Smirnov A.A. Atherosclerosis and hypertensive disease: issues of pathogenesis, diagnostics and management. Saint Petersburg: SpetsLit, 2012. (In Russ.)].
2. Маковеева О.В., Гордиенко А.В., Дыдышко В.Т. и др. Стратификация кардиоваскулярного риска у лиц молодого возраста, страдающих эссенциальной гипертензией. Вестник Российской военно-медицинской академии 2014;4(48): 58–61. [Makoveeva O.V., Gordienko A.V., Dydyshko V.T. et al. Stratification of cardiovascular risk in young patients with essential hypertension. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Russian military medical academy herald 2014;4(48):58–61. (In Russ.)].
3. Bianchi C., Miccoli R., Trombetta M. et al. Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired  $\beta$ -cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(5):2100–5.
4. Zhang H., Thijs L., Kuznetsova T. et al. Progression to hypertension in the non-hypertensive participants in the Flemish Study on Environment, Genes and Health Outcomes. J Hypertens 2006;24(9):1719–27.
5. Sciacqua A., Maio R., Miceli S. et al. Association between one-hour post-load plasma glucose levels and vascular stiffness in essential hypertension. PLoS One 2012;7(9):e44470.
6. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31(7):1281–357.
7. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2-й пересмотр). М.: ВНОК, 2009. [Recommendations of experts of Society of cardiology of Russian Federation for diagnostics and management of metabolic syndrome (2<sup>nd</sup> revision). Moscow: VNOK, 2009. (In Russ.)].

# ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С НА СИНТЕЗ ЦИТОКИНОВ И ПРОЦЕССЫ ФИБРОЗИРОВАНИЯ В ПЕЧЕНИ

В.В. Щёкотов<sup>1</sup>, И.А. Булатова<sup>1</sup>, А.П. Щёкотова<sup>1</sup>, Н.И. Насибуллина<sup>1</sup>, Г.Г. Ларионова<sup>2</sup>, А.И. Павлов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; Россия, 614990, Пермь, ул. Куйбышева, 39;

<sup>2</sup> ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая инфекционная больница»; Россия, 14990, Пермь, ул. Пушкина, 96;

<sup>3</sup> ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого» Минобороны России; 143400, Красногорск, ул. Светлая, 11

Контакты: Ирина Анатольевна Булатова bula.1977@mail.ru

**Цель исследования** — оценить динамику содержания фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и показателей фиброза печени — гиалуроновой кислоты (ГК) и индекса эластичности печени — под влиянием комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) интерфероном альфа-2b и рибавирином у больных хроническим гепатитом С (ХГС).

**Материал и методы.** Обследовано 50 пациентов с ХГС. В сыворотке крови оценивали уровень ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-6 и ГК иммуноферментным анализом. Стадию фиброза печени определяли методом фиброэластографии с оценкой индекса эластичности печени, динамику показателей — в момент окончания ПВТ у 20 больных. Вирусологический эффект контролировали после окончания терапии и через 6 мес.

**Результаты.** У пациентов с ХГС в фазе реактивации выявлено увеличение активности ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-6 в 84, 100, 60 % случаев соответственно ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,01$  соответственно). Медиана концентрации ГК в сыворотке крови при ХГС в 1,8 раза превышала уровень этого показателя в группе контроля ( $p = 0,03$ ), индекс эластичности печени в среднем составил 6,5 кПа. Уровни ФНО-α и ИЛ-6 коррелировали с вирусемией, трансаминазами и показателями фиброза печени. На момент окончания комбинированной ПВТ вирусологический ответ достиг 85 %, что сопровождалось значимым уменьшением выраженности цитолиза, концентрации ГК, индекса эластичности печени до 5,4 кПа (3,6–6,8 кПа) ( $p < 0,04$ ) и снижением активности исследованных цитокинов. Стойкий вирусологический ответ составил 80 %. У пациентов, не ответивших на ПВТ, уменьшился только уровень ИЛ-4, а концентрации ФНО-α и ИЛ-6 сохранились на исходном уровне.

**Заключение.** Мониторинг ФНО-α, ИЛ-4, ИЛ-6 и ГК целесообразен для оценки тяжести поражения печени при ХГС и прогноза эффективности ПВТ.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, цитокин, фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-4, интерлейкин-6, гиалуроновая кислота, фиброз печени, эластография, индекс эластичности печени, вирусемия, противовирусная терапия, рибавирин, интерферон альфа-2b

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-28-35

## IMPACT OF ANTIVIRAL THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C ON CYTOKINE SYNTHESIS AND HEPATIC FIBROSING PROCESSES

V.V. Shchekotov<sup>1</sup>, I.A. Bulatova<sup>1</sup>, A.P. Shchekotova<sup>1</sup>, N.I. Nasibullina<sup>1</sup>, G.G. Larionova<sup>2</sup>, A.I. Pavlov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Acad. E.A. Vagner Perm State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 39 Kuibyshev St., Perm, 614990, Russia;

<sup>2</sup> Perm Territorial Clinical Infectious Diseases Hospital; 96 Pushkin St., Perm, 614990, Russia;

<sup>3</sup> A.A. Vishnevsky Third Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia; 11 Svetlaya St., Krasnogorsk, 143400, Russia

**Objective:** to estimate the time course of changes in the levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-4 (IL-4), IL-6, and the hepatic fibrosis indicators hyaluronic acid (HA) and liver elasticity index during combined antiviral therapy (AVT) with interferon alpha-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C (CHC).

**Subjects and methods.** Fifty patients with CHC were examined. Serum TNF-α, IL-6, IL-4, and HA were estimated using an enzyme immunoassay. The stage of hepatic fibrosis was determined by fibroelastography with the liver elastic index being measured; the time course of changes in the indicators was assessed in 20 patients at the end of AVT. A virological response was monitored at therapy completion and 6 months later.

**Results.** The patients with CHC in the reactivation phase were found to have enhanced TNF-α, IL-6, and IL-4 activities in 84, 60, and 100 % of the cases, respectively ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.01$ ,  $p < 0.001$ , respectively). The median serum concentration of HA in CHC was 1.8-fold higher than that in the control group ( $p = 0.03$ ); the liver elastic index averaged 6.5 kPa. TNF-α and IL-6 levels correlated with viremia,

*transaminases, and hepatic fibrosis indicators. At combined AVT completion, the virological response rate was as high as 85 %, which was attended by a considerable reduction in cytolysis, HA concentrations, and liver density index to 5.4 kPa (3.6–6.8 kPa) ( $p < 0.04$ ), and in the activity of the examined cytokines. The sustained virological response rate was 80 %. Only IL-4 levels decreased and TNF- $\alpha$  and IL-6 concentration remained at the baseline level in patients unresponsive to AVT.*

**Conclusion.** *It is expedient to monitor TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, and HA to evaluate the severity of liver involvement in CHC and to predict the efficiency of AVT.*

**Key words:** *chronic hepatitis C, cytokine, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-4, interleukin-6, hyaluronic acid, hepatic fibrosis, elastography, liver elasticity index, viremia, antiviral therapy, ribavirin, interferon alpha-2b*

## Введение

В патогенезе иммуновоспалительного процесса, хронизации и прогрессировании инфекции вируса гепатита С при хроническом гепатите С (ХГС) большое значение имеет нарушение баланса продукции цитокинов, которые являются ключевыми медиаторами воспалительного процесса, регулируют развитие местного иммунного ответа и контролируют общую реакцию организма на патоген [1, 2].

Цитокины непосредственно участвуют в развитии воспаления, иммунных реакций и регенераторных процессах печени, а повреждение печеночной ткани сопровождается дисбалансом выработки провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что объясняет большой интерес к изучению цитокинового статуса, особенно в прикладных целях для оценки прогноза течения заболевания и ответа на противовирусную терапию (ПВТ). Следует отметить, что инактивация цитокинов крови происходит в печени, поэтому при ее патологии нарушение этого механизма может также явиться причиной дисбаланса цитокинов и иммунных нарушений [1, 3]. В литературных источниках представлены многочисленные данные об изменении различных цитокинов при ХГС и динамике цитокинового профиля на фоне ПВТ, но эти работы противоречивы. Например, показано, что нарушение структуры печени с развитием в ней некротических и фибротических изменений связано с уровнем продукции провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) [4–6]. По некоторым сведениям, содержание ФНО- $\alpha$  значимо увеличено у 83 % пациентов с ХГС независимо от выраженности клинико-биохимических признаков [7]. Интерлейкин-4 (ИЛ-4) — естественный ингибитор воспаления, подавляющий освобождение провоспалительных цитокинов. В периоды активации ХГС количество ИЛ-4 возрастает почти в 3 раза. Причем рост активности цитолиза сопровождается увеличением продукции ИЛ-4, концентрации ряда провоспалительных цитокинов и дисбалансом между различными цитокинами [3]. В других работах встречаются данные о нормальной активности ИЛ-4 у 77 % пациентов [8]. По результатам некоторых исследований, частота гиперпродукции ИЛ-6 составляет 35–37 %, а рост активности цитолиза сопровождается возрастанием содер-

жания ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4 [4, 8]. Ряд авторов считают, что критерием эффективности ПВТ, помимо положительной динамики клинических, биохимических и морфологических параметров, является уменьшение исходно высокой концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 через 6–12 мес терапии при стабильно нормальном содержании ИЛ-4 [4, 8]. Отсутствие единого мнения о направленности и выраженности изменений цитокинов диктует необходимость изучения взаимосвязи ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ИЛ-6 с развитием фиброза печени, а также с традиционными показателями мониторинга эффективности ПВТ — вiremией и маркерами цитолиза на фоне ПВТ.

**Цель исследования** — оценить динамику концентраций ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и показателей фиброза печени — гиалуроновой кислоты (ГК) и индекса эластичности печени — под влиянием комбинированной ПВТ интерфероном альфа-2b и рибавирином у больных ХГС.

## Материалы и методы

Обследование 50 пациентов (22 мужчины и 28 женщин) с ХГС в фазе реактивации проводили на базе инфекционного отделения № 2 Пермской краевой клинической инфекционной больницы. Средний возраст больных составил  $36,9 \pm 7,8$  года. Сопоставимая по полу и возрасту контрольная группа включала 30 практически здоровых людей. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Протокол анализа одобрен Этическим комитетом Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера.

Диагноз ХГС был поставлен на основании результатов лабораторного обследования — обнаружении суммарных антител классов G и M к вирусу гепатита С (ВГС) методом иммуноферментного анализа (ИФА) на фотометре «Stat-Fax-2100» с использованием наборов «Бест анти-ВГС» (комплект 2) и «Бест анти-ВГС» (комплект 4) ЗАО «Вектор-Бест», а также обнаружении антител класса M к ВГС с применением набора «Рекомби Бест анти-ВГС-IgM» ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Рибонуклеиновую кислоту (РНК) ВГС выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе Real-time «CFX-96» Bio-Rad Laboratories, Inc. (США) с помощью набора «Реал Бест ВГС» ПЦР (комплект 2) ЗАО «Вектор-Бест».

Для выделения РНК ВГС из плазмы крови для последующего анализа методом ПЦР с детекцией в реальном времени применяли набор «Реал Бест Дельта Маг ВГВ/ВГС/ВИЧ» (комплект 2, вариант 2–8). Чувствительность (предел обнаружения) набора «Реал Бест ВГС» ПЦР (комплект 2): в 100 % образцов РНК ВГС обнаруживается в концентрации не менее 15 МЕ/мл при выделении РНК из 1 мл образца (в пробе), что соответствует международным критериям рекомендуемой чувствительности метода [9]. Генотипирование вируса проводили с использованием набора реагентов «Реал Бест РНК ВГС-генотип» для выявления, количественного анализа и дифференциации 1–3-го генотипов РНК ВГС методом обратной транскриптазной ПЦР в режиме реального времени (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). У 25 (50 %) из 50 больных выявлен 1-й генотип, у 20 (40 %) – 3-й генотип и у 5 (10 %) – 2-й генотип.

Определение уровня аланиновой трансаминазы (АЛТ) и аспарагиновой трансаминазы (АСТ) в сыворотке крови выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect-4000» (США).

В качестве прямого лабораторного маркера фиброза печени у пациентов с ХГС была исследована ГК в сыворотке крови, уровень которой имеет отрицательное прогностическое значение в отношении исключения выраженного фиброза и цирроза печени, по разным данным, в 89–93 и 93–100 % случаев соответственно [10, 11]. Концентрацию ГК в сыворотке крови обследуемых определяли методом ИФА с помощью набора «BSM Diagnostics» (США), который позволяет исключить цирроз печени в 100 % случаев при концентрации  $GK \leq 100$  нг/мл [12].

Уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ИЛ-6 определяли методом ИФА с использованием соответствующих наборов ЗАО «Вектор-Бест» и планшетного фотометра «Stat-Fax-2100» (США).

Стадию фиброза печени оценивали посредством фиброэластографии (ФЭГ) до и после лечения с измерением индекса эластичности (в кПа) и оценкой стадии фиброза по шкале METAVIR. До настоящего времени нет общепринятых пороговых значений индекса эластичности печени для дифференциации стадий фиброза. Для группы пациентов с ХГС использовали пороговые значения, предлагаемые отечественными гепатологами Ч.С. Павловым, Д.В. Глушенковым и В.Т. Ивашкиным [13]. По шкале METAVIR индекс эластичности печени при ФЭГ  $\leq 5,8$  кПа свидетельствует об отсутствии фиброза (стадия F0); 5,8–7,1 кПа соответствует I стадии фиброза (F1); 7,2–9,5 кПа – II стадии (F2); 9,6–12,5 кПа – III стадии (F3);  $\geq 12,5$  кПа – цирроз печени (F4).

У 10 пациентов с ХГС в целях уточнения стадии фиброза провели биопсию печени. При этом помимо стандартного описания гистологической картины оценивали индекс фиброза по шкале METAVIR.

В качестве ПВТ 20 больных ХГС получали интерферон альфа-2b внутримышечно через день по 3 млн МЕ в течение 24 нед при 3-м генотипе и 48 нед при 1-м. Всем пациентам с ХГС назначили рибавирин в индивидуально подобранных дозах. Среди больных с ХГС 1-й генотип имели 85 % ( $n = 17$ ), 3-й – 15 % ( $n = 3$ ). Контрольное обследование проводили после окончания ПВТ, через 24 (при 3-м генотипе) и 48 (при 1-м генотипе) нед [9]. Стойкий вирусологический эффект оценивали через 6 мес после завершения ПВТ.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft). Проверку распределения результатов проводили по критерию Колмогорова–Смирнова. Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде медианы (Me) и 25–75-го перцентиля. Поскольку распределение показателей отклонялось от нормы, для оценки значимости различий независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Количественную оценку линейной связи между 2 независимыми величинами осуществляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Различия между выборками считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При исследовании биохимических показателей у пациентов с ХГС в фазе реактивации были обнаружены нарушения функциональных печеночных проб в виде синдрома цитолиза, который характеризовался увеличением в сыворотке крови активности АЛТ ( $p < 0,001$ ) и АСТ ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). В группе больных ХГС повышение содержания ГК в сыворотке крови выявлено у 43 % ( $n = 21$ ), что отражает активацию фиброза на фоне хронического воспаления печени, при этом медиана концентрации ГК в сыворотке крови в 1,8 раза превышает этот показатель в группе контроля ( $p = 0,03$ ). В группе контроля максимальный уровень ГК достигал 63,6 нг/мл, в группе ХГС – 107 нг/мл.

В последние годы активно применяются неинвазивные методы диагностики выраженного фиброза печени. Это связано с вариабельностью (различие до III–IV стадий фиброза), а также с субъективными проблемами, в частности, воспроизводимостью результатов при изучении препаратов разными специалистами составляет 70–80 % [14]. По данным Н.Х. Сафиуллиной, диагностическая эффективность определения ГК довольно высока и имеет при концентрации  $\geq 100$  нг/мл чувствительность 100 %, специфичность – 84,6 % для разграничения стадии F3 при хроническом гепатите и F4 при циррозе печени [15]. В предыдущих исследованиях мы получили аналогичные результаты по стратификации ХГС и цирроза печени с помощью определения ГК [12].



Таблица 1. Динамика активности трансаминаз, показателей фиброза печени и цитокинов у больных ХГС на фоне ПБТ, Ме (25–75-й перцентили)

Показатель	Контрольная группа	Группа больных до ПБТ	Группа больных в момент окончания ПБТ	$p_1$	$p_2$	$p_3$
АЛТ, Ед/л	15 (12,0–19,1)	58,5 (34–96)	24,6 (15–54)	< 0,001	0,005	0,001
АСТ, Ед/л	20 (18,0–24,4)	34,5 (26–51)	31 (21,4–45,0)	< 0,001	0,33	0,001
ГК, нг/мл	21 (8,0–31,4)	38,7 (16–74)	18,8 (13–37)	0,03	0,009	0,36
ФЭГ, кПа	—	6,5 (5,4–7,8)	5,4 (4,3–6,8)	—	0,04	—
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	0,5 (0,5–0,6)	2,9 (1,3–5,7)	2,1 (1,5–2,7)	< 0,001	0,004	0,001
ИЛ-4, пг/мл	1,4 (1,0–1,4)	6,8 (6,3–7,7)	1,9 (1,5–2,0)	< 0,001	< 0,001	0,02
ИЛ-6, пг/мл	0,25 (0,25–0,25)	1,3 (0,4–3,1)	0,8 (0,3–1,8)	0,01	0,04	0,003

Примечание.  $p_1$  — значимость различий в группах контроля и ХГС до ПБТ;  $p_2$  — значимость различий в группах больных ХГС до и после ПБТ;  $p_3$  — значимость различий в группах контроля и ХГС в момент окончания ПБТ.

Другой показатель фиброза печени — индекс эластичности печени — у больных ХГС до начала ПБТ в среднем составил 6,5 кПа. По данным ФЭГ, фиброз отсутствовал (F0) у 29 % пациентов, минимальный и умеренный фиброз (F1–F2) выявлен в 64 % случаев, выраженный фиброз (F3) — в 7 % (табл. 2).

Таблица 2. Стадии фиброза печени по данным ФЭГ на фоне ПБТ

Группа	Стадии фиброза по шкале METAVIR		
	F0 (ФЭГ $\leq$ 5,8 кПа)	F1–2 (ФЭГ 5,8–9,5 кПа)	F3 (ФЭГ 9,6–12,5 кПа)
Больные до ПБТ	29 % ( $n = 6$ )	64 % ( $n = 13$ )	7 % ( $n = 1$ )
Больные после ПБТ	58 % ( $n = 12$ )	42 % ( $n = 8$ )	0

При обследовании практически здоровых людей уровни интерлейкинов были крайне низкими. Эти данные сопоставимы с результатами А.А. Останина и Е.Р. Черных (2005), полученными методом проточной флуориметрии на двухлучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio Plex Protein Assay System, BioRad, США) [16]. У здорового человека многокомпонентная система цитокинов как в состоянии относительного покоя *in vivo*, так и в условиях активационных воздействий *ex vivo* характеризуется физиологическим равновесием регуляторных подсистем. Вследствие относительно низкой концентрации цитокинов в системном кровотоке изменения этих показателей могут быть наиболее эффективны в диагностике или мониторинге состояний, связанных с гиперпродукцией цитокинов, однако их информативность недостаточна в ситуациях, сопряженных с дефицитом или изменением баланса регуляторных факторов [17, 18]. Известно, что характер секреции цитокинов во многом зависит от аллельного полимор-

физма кодирующих их генов. Так, наличие различных аллельных вариантов генов показано для ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, а также для многих других цитокинов и их рецепторов [19, 20].

Значения концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 в сыворотке крови в обследуемой группе больных ХГС были значимо больше, чем данные показатели в группе практически здоровых людей. Концентрация ФНО- $\alpha$  была увеличена у 84 % больных ХГС в стадии реактивации ( $p = 0,003$ ), при этом медиана превышала значения контрольной группы в 5,8 раза, что согласуется с другими исследованиями. Несмотря на то, что содержание ИЛ-6 было увеличено у 60 % пациентов ( $p = 0,02$ ), а не во всех случаях, кратность повышения составила 5,2 [7]. В литературе есть сведения об увеличенном локальном уровне содержания ФНО- $\alpha$  в биоптатах печени при ХГС, при этом усиление процесса фиброобразования сопровождается повышением уровня провоспалительного цитокина при нормальной концентрации ИЛ-4 [6]. В нашем исследовании медиана концентрации противовоспалительного ИЛ-4 в 4,9 раза превосходила значение в группе контроля, причем увеличение выработки этого цитокина отмечено у 100 % пациентов ( $p < 0,001$ ) (см. табл. 1). Таким образом, фаза реактивации при ХГС сопровождается повышением выработки как провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, так и противовоспалительного ИЛ-4, что указывает на активацию цитокиновой регуляции воспалительного процесса в печени [1, 3].

Уровень вирусной нагрузки (ВН) у 70 % больных был высокий — более  $2 \times 10^6$  копий/мл, в 30 % случаев — ниже  $2 \times 10^6$  копий/мл. При этом минимальная вирусная нагрузка составила  $0,022 \times 10^6$  копий/мл, максимальная —  $8800 \times 10^6$  копий/мл.

В момент окончания комбинированной ПБТ у пациентов с ХГС концентрация АЛТ — традиционного теста мониторинга эффективности терапии — снизилась в 2,4 раза ( $p = 0,005$ ), нормализация отмечена

в 75 % случаев, хотя уровень фермента в целом оставался выше, чем в группе контроля ( $p = 0,001$ ). Эффективность ПВТ к моменту завершения лечения у больных ХГС была следующей: непосредственный вирусологический ответ наблюдался в 85 % ( $n = 17$ ) случаев, биохимический ответ – в 75 % ( $n = 15$ ), полный непосредственный ответ (сочетание биохимического и вирусологического) – в 70 % ( $n = 14$ ). Стойкий вирусологический ответ (через 6 мес после ПВТ) диагностирован у 80 % ( $n = 16$ ) пролеченных пациентов. Полученные нами результаты сопоставимы с данными литературы: терапия интерфероном альфа-2b в комбинации с рибавирином приводит к элиминации вируса у 76 % больных с 1-м и 3-м генотипами [21]. У лиц с ХГС на момент окончания ПВТ отмечено уменьшение концентрации ГК в среднем в 2 раза, ее уровень не отличался от уровня в группе контроля, что отражает снижение активности выработки соединительной ткани в печени. Повышенный уровень ГК (85,2 нг/мл) после проведения лечения сохранился только у 1 пациента, но при этом у него отмечался положительный ответ на ПВТ. Охарактеризовать динамику содержания ГК после окончания терапии можно как положительный антифибротический сывороточный ответ, который выявлен у 95 % больных.

По данным ФЭГ, у лиц с ХГС после лечения наблюдалось снижение медианы индекса эластичности печени с 6,55 до 5,4 кПа ( $p = 0,04$ ), что характеризует уменьшение степени фиброза (см. табл. 2). При этом возросло число пациентов без фиброза (F0) с 29 до 58 % за счет уменьшения количества больных с минимальным и умеренным фиброзом (F1–F2). Таким образом, положительная динамика индекса эластичности печени после ПВТ наблюдалась в 95 % случаев.

Мониторинг как провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, так и противовоспалительного ИЛ-4 на фоне ПВТ при ХГС показал статистически значимое снижение уровня всех исследуемых показателей (см. табл. 1). Среди больных с повышенными концентрациями цитокинов уровень ФНО- $\alpha$  снизился в среднем в 1,4 раза в 92 % случаев, ИЛ-4 – в 3,6 раза в 100 %, ИЛ-6 – в 1,7 раза в 65 %. Наиболее выраженный ответ на ПВТ продемонстрировал ИЛ-4, который был исходно увеличен у 100 % пациентов. Тем не менее полной нормализации концентраций цитокинов после окончания лечения не наблюдается, так как сохраняются отличия от показателей контрольной группы, что свидетельствует о сохранении активности воспалительного процесса в печени [4].

Результаты проведения корреляционного анализа следующие. При ФЭГ концентрация ГК взаимосвязана с индексом эластичности печени ( $p = 0,031$ ) и морфологическим индексом фиброза по данным биопсии печени ( $p = 0,014$ ) (табл. 3). По данным гистологического исследования показаны статистически значимые взаимосвязи маркеров цитолиза с параметрами фиброза: уровнем ГК, индексом эластичности печени и ин-

Таблица 3. Взаимосвязи исследуемых показателей в группе больных ХГС

Показатель	r	p
АЛТ и АСТ	0,91	< 0,001
АЛТ и индекс фиброза печени	0,47	< 0,001
АСТ и индекс фиброза печени	0,94	< 0,001
АСТ и ФЭГ	0,29	0,007
ГК и АЛТ	0,28	0,003
ГК и АСТ	0,29	0,038
ГК и индекс фиброза печени	0,67	0,014
ГК и ФЭГ	0,27	0,031
ФНО- $\alpha$ и АЛТ	0,23	0,021
ФНО- $\alpha$ и АСТ	0,29	0,003
ФНО- $\alpha$ и ВН	0,58	< 0,001
ФНО- $\alpha$ и ГК	0,27	0,029
ФНО- $\alpha$ и ФЭГ	0,34	0,002
ФНО- $\alpha$ и ИЛ-6	0,53	< 0,001
ИЛ-6 и АСТ	0,23	0,02
ИЛ-6 и ВН	0,26	0,015
ИЛ-6 и ГК	0,24	0,037
ИЛ-6 и ФЭГ	0,25	0,009

*Примечание.* r – коэффициент взаимосвязи показателей Спирмена; p – достоверность взаимосвязи.

дексом фиброза, что свидетельствует об ассоциации процессов цитолиза и активации фиброгенеза в печени. В патогенезе хронического гепатита некрозы гепатоцитов за счет прямого цитопатического действия вируса, несмотря на слабую иммуногенность, сопровождаются развитием воспалительных проявлений в виде лимфоидной инфильтрации и макрофагальной активации, а также повышенной выработкой соединительной ткани в печени [22]. Таким образом, логично, что тесты цитолиза и фиброза могут коррелировать между собой, так как морфологические изменения в печени запускают вирус, хотя безусловной связи нет, и при нормальном уровне трансаминаз возможна активность воспаления в печени. По данным Т.В. Антоновой и соавт., у больных ХГС при нормальной активности трансаминаз выявлены корреляционные взаимосвязи между индексом гистологической активности и содержанием ФНО- $\alpha$ , тогда как в случаях с выраженным синдромом цитолиза эти связи отсутствуют [7]. Тем не менее трансаминазы остаются маркерами воспаления и фиброза печени, входя в биохимические гепатопанели, в том числе в ФиброМакс [23]. Нами выявлены значимые прямые корреляции концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 с маркерами цитолиза, ВН, ГК и индексом эластичности печени. По данным некоторых источников, при нормальном содержании сывороточного ИЛ-6 наблюдается медленный темп

прогрессирования фиброза печени, а при повышенных значениях выявляется быстрый темп, что подтверждает взаимосвязь ИЛ-6 с фиброзом [3, 5].

В материалах Всемирной организации здравоохранения по ХГС (2001) констатировали отсутствие корреляций между тестами цитолиза, виремией и морфологическим исследованием (воспаление, фиброз) печени, но периодически появляются работы, в которых такая взаимосвязь доказана. S. Justa и соавт. установили, что виремия отражает внутрипеченочную ВН, что, в свою очередь, коррелирует с фиброзом печени [24]. L. Fanning и соавт. исследовали с помощью биопсии тканевую ВН в правой и левой долях печени и обнаружили статистически значимую положительную корреляционную связь ВН как между долями, так и с уровнем вируса в крови, в отличие от гистологических показателей активности воспаления и фиброза/цирроза, плохо взаимосвязанных между биоптатами из разных долей печени вследствие неравномерности поражения паренхимы органа. Авторы объясняют это несоответствие вариабельностью данных гистологического исследования [25]. Влияние виремии на выраженность воспаления и фиброза при поражении печени может реализоваться также через обусловленную вирусом дисфункцию эндотелия [26]. Это подтверждается статистически значимыми связями между выявленными ранее маркерами фиброза и поражения эндотелия: положительными взаимосвязями ГК с эндотелином-1 и васкулоэндотелиальным фактором роста, которые не только нарушают кровоток в органе, но и стимулируют выработку звездчатыми клетками печени грубой соединительной ткани [27].

Эффективность ПВТ при ХГС обычно оценивают по уровню ВН, а элиминация вируса из крови в перспективе ведет к положительной морфологической динамике, в том числе и уменьшению фиброза, при этом ряд исследователей находили корреляции уровня ВН и гистологической картины поражения печени [28, 29]. Противоречивые сообщения о связи между биохимическими маркерами цитолиза, в частности АЛТ, гистологической степенью воспаления и уровнем РНК ВГС в сыворотке объясняются неоднородностью групп наблюдения по полу, этнической принадлежности, неточно определенной длительностью заболевания, различными генотипами вируса. Некоторые авторы подтверждают значение у лиц с ХГС уровня ВН и повышенной концентрации АЛТ как предикторов тяжести и прогрессирования поражения печени, особенно

при 1-м генотипе [30]. Полученные нами результаты демонстрируют взаимосвязи ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 с тестами цитолиза, фиброза печени и ВН, что доказывает важное значение данных провоспалительных цитокинов в оценке тяжести и прогрессирования поражения печени, а также связь воспалительной активности с уровнем виремии.

Таким образом, при положительном ответе на ПВТ значения концентраций ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ИЛ-6 продемонстрировали положительную динамику и прямую зависимость с тестами фиброза и цитолиза. При сохранении виремии у 3 больных ХГС на момент окончания лечения индекс эластичности печени уменьшился, концентрация ГК в 2 случаях снизилась, в 1 — увеличилась, у 1 больного повысился уровень АЛТ, при этом содержание ИЛ-4 снизилось, а концентрации ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 остались без динамики.

### Заключение

У больных ХГС в фазе реактивации выявлено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-4 в сыворотке крови, что свидетельствует об активации цитокиновой регуляции воспалительного процесса в печени. Активность провоспалительных цитокинов ассоциирована с виремией, выраженностью цитолиза гепатоцитов и фиброза печени. Комбинированная ПВТ интерфероном альфа-2b и рибавирином при ХГС сопровождается уменьшением показателей цитолиза, фиброза печени и активности исследованных цитокинов. Непосредственный вирусологический ответ после окончания ПВТ составил 85 %, биохимический — 75 %, полный непосредственный (биохимический и вирусологический) ответ — 70 %, стойкий вирусологический — 80 %. Тесты фиброза печени могут служить предикторами положительного ответа на ПВТ: концентрация ГК и индекс эластичности печени снизились у 95 % больных, что сопровождалось уменьшением стадии фиброза. При положительном вирусологическом ответе на ПВТ уровни ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4 и ИЛ-6 также снижались. При отсутствии вирусологического ответа концентрации провоспалительных цитокинов сохранялись на исходном уровне, уменьшался только уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4. Таким образом, мониторинг содержания ФНО- $\alpha$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и ГК в крови на момент окончания лечения целесообразен для оценки тяжести поражения печени и прогноза эффективности ПВТ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждение печени при хронических гепатитах В и С. Российский журнал га-

строэнтерологии, гепатологии и колоноскопии 2009;19(6):4–10. [Ivashkin V.T. Immune system and liver lesions at chronic

hepatitis B and C. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i kolonoskopii = Russian journal of gastroenterology,

- hepatology and colonoscopy 2009;19(6):4–10. (In Russ.).
2. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций. Цитокины и воспаление 2009;1(8):10–7. [Zheleznikova G.F. Cytokines as predictors of the course and outcome of infections. Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and inflammation 2009;1(8):10–7. (In Russ.).]
  3. Понежева Ж.Б. Изучение концентрации цитокинов в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами В, С, В + С. Успехи современного естествознания 2004;8:61–2. [Ponezheva Zh.B. Study of serum cytokines levels in the patients with chronic viral hepatitis B, C, B + C. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Successes of modern natural science 2004;8:61–2. (In Russ.).]
  4. Каплина Н.А., Жукова Е.А., Романова С.В. и др. Изменения клинических показателей и цитокинового статуса у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С на фоне противовирусной терапии. Цитокины и воспаление 2011;10(3):130–4. [Kaplina N.A., Zhukova E.A., Romanova S.V. et al. Changes in clinical data and cytokine status in children with chronic virus hepatitis B and C at background of antiviral therapy. Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and inflammation 2011;10(3):130–4. (In Russ.).]
  5. Коротчаева Ю.В., Самоходская Л.М., Сперанский А.И. и др. Прогностическое значение определения ИЛ-6 в сыворотке крови и цитохрома Р450 в ткани печени у больных хроническим гепатитом С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2008;18(2):42–7. [Korotchaeva Yu.V., Samokhodskaya L.M., Speranskiy A.I. et al. Prognostic value of IL-6 determination in blood serum and cytochrome P-450 in liver tissues in patients with chronic hepatitis C. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i kolonoskopii = Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology 2008;18(2):42–7. (In Russ.).]
  6. Скляр Л.Ф. Цитокиновый профиль и фиброгенез при хроническом вирусном гепатите С. Фундаментальные исследования 2004;1:85. [Sklyar L.F. Cytokine profile and fibrogenesis at chronic viral hepatitis C. Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental research 2004;1:85. (In Russ.).]
  7. Антонова Т.В., Широнова Н.Л., Гавришева Н.А., Сесь Т.П. Уровень фактора некроза опухолей- $\alpha$  и трансформирующего фактора роста- $\beta$  в субклинической фазе хронического гепатита С. Медицинская иммунология 2007;9(4–5):499–504. [Antonova T.V., Shironina N.L., Gavrisheva N.A., Ses T.P. Levels of necrosis factor of a tumors and transforming growth factor beta in subclinical phase of chronic hepatitis C. Meditsinskaya immunologiya = Medical immunology 2007;9(4–5):499–504. (In Russ.).]
  8. Николаева Л.И., Петрова Е.В., Макашова В.В., Флоряну А.И. Изменения специфического гуморального иммунитета у пациентов с хроническим гепатитом С при противовирусной терапии. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2005;5:44–9. [Nikolaeva L.I., Petrova E.V., Makashova V.V., Floryanu A.I. Changes in specific antibody mediated immunity in patients with chronic hepatitis C at antiviral therapy. Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and vaccinal prevention 2005;5:44–9. (In Russ.).]
  9. Абдуллаев С.М., Абдурахманов Д.Т., Авдеев В.Г., Бурневич Э.З. и др. Справочник по гепатологии. Под ред. Н.А. Мухина. М.: Литера, 2009. [Abdullaev S.M., Abdurakhmanov D.T., Avdeev V.G., Burnevich E.Z. et al. Hepatology Handbook. N.A. Mukhin (ed.). Moscow: Litera, 2009. (In Russ.).]
  10. Винницкая Е.В., Дроздов В.Н., Юнусова Ю.М. и др. Диагностическая значимость сывороточных маркеров фиброза при хронических заболеваниях печени. Терапевтический архив 2013;85(2):27–31. [Vinnitskaya E.V., Drozdov V.N., Yunusova Yu.M. et al. Diagnostic significance of fibrosis seromarkers at chronic liver diseases. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archives 2013;85(2):27–31. (In Russ.).]
  11. Halfon P., Bourliere M., Penaranda G. et al. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. Comp Hepatol 2005;4:6.
  12. Щёктова А.П., Булатова И.А., Ройтман А.П. Чувствительность и специфичность определения гиалуроновой кислоты, коэффициента де Ритиса и васкуло-эндотелиального фактора роста для диагностики хронического гепатита и цирроза печени. Пермский медицинский журнал 2013;30(4):84–90. [Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Roytman A.P. Sensitivity and specificity of hyaluronic acid, de Ritis coefficient and vasculoendothelial growth factor determination for diagnosis of chronic hepatitis and hepatic cirrhosis. Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm medical journal 2013;30(4):84–90. (In Russ.).]
  13. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2008;18(4):43–52. [Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. Modern opportunities of elastometry, fibro and acti tests in diagnostics of liver fibrosis. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i kolonoskopii = Russian journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology 2008;18(4):43–52. (In Russ.).]
  14. Roussele M.C., Michalak S., Dupre F. et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. Hepatology 2005;41(2):257–64.
  15. Юшук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х., Келли Е.И. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2002;1:9–16. [Yushchuk N.D., Znoyko O.O., Safiullina N.H., Kelly E.I. Liver needle biopsy and opportunities of fibrosis noninvasive monitoring at chronic viral hepatitis C. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii = Clinical prospects of gastroenterology, hepatology 2002;1:9–16. (In Russ.).]
  16. Останин А.А., Черных Е.Р. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флуориметрии. Цитокины и воспаление 2005;4(2):25–32. [Ostanin A.A., Chernykh E.R. Comparative evaluation of level of 17 cytokines in serum and whole blood of healthy donors by the method of flow fluorimetry. Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation. 2005;4(2):25–32. (In Russ.).]
  17. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление 2003;2(3):20–35. [Demyanov A.V., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S. Diagnostic significance of cytokines levels study in clinical practice. Tsitokiny i vospaleniye = Cytokines and Inflammation 2003;2(3):20–35. (In Russ.).]
  18. Whiteside T.L. Cytokine measurements and interpretation of cytokine assays in human disease. J Clin Immunol 1994;14(6):327–39.
  19. Cantagrel A., Navaux F., Loubet-Lescoulie P. et al. Interleukin-1 $\beta$ , interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1999;42(6):1093–100.
  20. Mira J.P., Cariou A., Grall F. et al. Association of TNF2, a TNF- $\alpha$  promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. JAMA 1999;282(6):561–8.
  21. Серебряков М.Ю., Воронов А.В., Тищенко М.С. и др. Лайфферон при комбинированном лечении больных хроническим вирусным гепатитом С. Земский врач 2012;5:49–54. [Serebryakov M.Yu., Voronov A.V., Tishchenko M.S. et al. Lifferon for combined therapy of patients with chronic viral hepatitis C. Zemskiy vrach = Zemsky Doctor 2012;5:49–54. (In Russ.).]
  22. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб.: Тега, 1998. [Sorinson S.N. Viral Hepatitis. Saint Petersburg: Teza, 1998. (In Russ.).]



23. Morra R., Munteanu M., Imbert-Bismut F. et al. FibroMAX: towards a new universal biomarker of liver disease? *Expert Rev Mol Diagn* 2007;7(5):481–90.
24. Justa S., Minz R.W., Minz M. et al. Serial measurements of hepatitis C viral load by real-time polymerase chain reaction among recipients of living-donor renal transplants: a short-term follow-up study from a single center. *Transplant Proc* 2010;42(9):3568–73.
25. Fanning L., Loane J., Kenny-Walsh E. et al. Tissue viral load variability in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96(12):3384–9.
26. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008;21(4):199–210.
27. Щекотова А.П. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза печени с вирусной нагрузкой при хроническом вирусном гепатите С. *Современные проблемы науки и образования (электронный журнал)* 2012;1. [Shchekotova A.P. Interrelation between the marker of endothelial dysfunction and liver fibrosis with viral load at chronic viral hepatitis C. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* = Modern problems of science and education (electronic journal) 2012;1. (In Russ.)].
28. Karino Y., Toyota J., Sugawara M. et al. Hepatitis C virus genotypes and hepatic fibrosis regulate 24-h decline of serum hepatitis C virus RNA during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(4):404–10.
29. Adinolfi L.E., Utili R., Andreana A. et al. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2001;46(8):1677–83.
30. Heller T., Seeff L.B. Viral load as a predictor of progression of chronic hepatitis C? *Hepatology* 2005;42(6):1261–3.

# БОЛЕВОЙ СИНДРОМ В СПИНЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко

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

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

**Цель работы** — описать тактику ведения пациентов с болевым синдромом в спине, дать рекомендации по выбору немедикаментозных и медикаментозных методов лечения (основных групп препаратов), продолжительности курса терапии.

**Материалы и методы.** В статье рассматриваются основные механизмы и причины развития болевого синдрома в спине (дорсалгии). Вводится понятие «дорсопатия», которое характеризует появление болевого синдрома невисцеральной этиологии в области конечностей и туловища, обусловленного дегенеративными процессами в позвоночно-двигательном сегменте. Описано одно из главных дегенеративных заболеваний позвоночника — спондилоартроз, даны современные принципы лечения основных симптомов болезни.

**Результаты.** Цель лечения пациентов с болью в спине — купирование болевого синдрома. К препаратам выбора относятся селективные нестероидные противовоспалительные препараты.

**Заключение.** В данной статье отображены современные подходы к ведению больных спондилоартрозом, приведены рекомендации по лечению основного проявления заболевания — болевого синдрома.

**Ключевые слова:** боль в спине, дорсопатия, дорсалгия, спондилоартроз, радикулопатия, миофасциальная боль, нестероидные противовоспалительные препараты, мелоксикам, мовалис

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-36-39

## BACK PAIN SYNDROME: MODERN APPROACHES TO THERAPY

N.A. Shostak, A.A. Klimenko

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

**Objective:** to describe management tactics in patients with back pain syndrome and to give recommendations for the choice of non-drug and drug treatments (with main drug groups) and the duration of a treatment cycle.

**Materials and methods.** The paper considers the basic mechanisms and causes of back pain syndromes (dorsalgias). It introduces the concept “dorsopathy” that characterizes the appearance of nonvisceral pain syndrome in the extremities and trunk, which is caused by degenerative processes in the vertebral motion segment. The authors provide a description of spondyloarthrosis, one of the main degenerative diseases of the spine, and give current principles of treatment for the major symptoms of the disease.

**Results.** The main goal of treatment in patients with back pain is to relieve pain syndrome. Selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the medicaments of choice.

**Conclusion.** This paper covers current approaches to managing patients with spondyloarthrosis and gives recommendations regarding the treatment of the major disease manifestation — pain syndrome.

**Key words:** back pain, dorsopathy, dorsalgia, spondyloarthrosis, radiculopathy, myofascial pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, meloxicam, movalis

### Введение

Боли в спине (дорсалгии) — актуальная проблема современной медицины. Широкая распространенность этой нозологии среди взрослого населения, длительный период нетрудоспособности, высокие материальные затраты на реабилитацию пациентов обуславливают высокий интерес большого круга специалистов к данному вопросу [1].

### Классификация болей в спине

Болевой синдром в спине может быть первичным, обусловленным патологией костно-мышечного и связочного аппаратов, и вторичным — на фоне других заболеваний (опухолевого или инфекционного процесса, травматического повреждения, метаболических нарушений). Наиболее частой причиной развития дорсалгий являются дегенеративные процессы в по-

звоночнике — в дугоотростчатых суставах позвонков, межпозвонковых дисках, связках, сухожилиях, мышцах, фасциях. Для описания болевого синдрома в области туловища и конечностей, не связанного с висцеральной патологией и обусловленного дегенеративными заболеваниями позвоночника, используют термин «дорсопатия». Возникновение болевого синдрома в спине обусловлено 2 патогенетическими механизмами: воспалением и развитием мышечного спазма [1–3].

Один из примеров спондилоартропатий — спондилоартроз — характеризуется дегенеративными изменениями в межпозвонковых суставах позвоночника. Возникновению патологического процесса способствуют перегрузки соответствующего отдела позвоночника с деструкцией межпозвонковых дисков. Снижение высоты дисков связано с компрессией, что создает увеличение давления на межпозвонковые суставы. Из-за механической нагрузки происходит развитие синовита, дегенерация суставного хряща, растяжение капсулы сустава. Дегенеративные изменения приводят к появлению «неврогенного» асептического воспаления и являются одним из механизмов формирования болевого синдрома. Кроме того, имеющиеся структурные нарушения вызывают раздражение ноцицепторов, которые локализируются в капсуле дугоотростчатых суставов, обуславливая появление боли. Наличие болевого раздражителя влечет за собой активацию мотонейронов, развитие спинального сомоторного рефлекса и возникновение мышечного спазма. Мышечный спазм, в свою очередь, усиливает стимуляцию болевых рецепторов, что приводит к формированию «порочного круга» и появлению мышечно-тонического синдрома [1–4].

Клиническим проявлением спондилоартроза можно назвать боль в спине, которая локализуется паравerteбрально, усиливается при длительном стоянии и уменьшается при движении и сидении. Признаки радикулопатии возникают только при сдавлении спазмированной мышцей расположенных рядом нервных корешков. Течение заболевания может быть острым (до 12 нед) и хроническим (более 12 нед, или 25 эпизодов в год). При пальпации можно обнаружить болезненность в области дугоотростчатых суставов, а при наличии мышечного компонента — напряжение и болезненность соответствующих мышечных групп [3, 4].

#### Подходы к лечению болевого синдрома при спондилоартрозе

К немедикаментозным методам лечения болевого синдрома при спондилоартрозе относится выполнение комплекса упражнений, направленных на укрепление мышечного корсета и снижение механической нагрузки на позвоночник.

Основным подходом к лечению болевого синдрома при спондилоартрозе является снятие мышечного спазма и воспаления. Для устранения мышечно-тони-

ческого синдрома рекомендуется использование миорелаксантов. Эффективные и безопасные препараты данной группы — тизанидин и толперизон [5]. Тизанидин — миорелаксант центрального действия, агонист  $\alpha 2$ -адренергических рецепторов, обладает прямым (за счет антиноцицептивного действия через неопиоидную нейрональную систему) и косвенным (за счет спазмолитического эффекта) анальгетическим действием. Начальная доза тизанидина составляет 2–4 мг/сут, максимальная — 36 мг/сут. Клиническое улучшение, как правило, наступает через 2–3 нед постоянного применения. Толперизон также относится к миорелаксантам центрального действия, стабилизирующим клеточные мембраны и снижающим мышечный тонус за счет угнетающего влияния на каудальную часть ретикулярной формации. Прием толперизона назначают перорально в дозе 150 мг 2–3 раза в сутки, максимальная доза — 450 мг/сут.

В комплексной терапии болевого синдрома в спине также широко применяют витамины группы В, которые являются коферментами во многих обменных процессах. В ряде работ доказано, что комбинация витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> оказывает тормозящее действие на прохождение болевых импульсов на уровне задних рогов спинного мозга. Рекомендовано назначение витаминов группы В в виде внутримышечных инъекций в острый период заболевания с дальнейшим переходом на пероральный прием, курс лечения определяется индивидуально [6].

Для лечения спондилоартрозов применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Наиболее оптимальным препаратом из группы селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 является мелоксикам (мовалис), производное эноловой кислоты, который обладает достаточно выраженной противовоспалительной и анальгетической активностью, высоким уровнем безопасности.

Период полувыведения мовалиса составляет около 20 ч (препарат одинаково выводится с мочой и калом), пик концентрации в плазме крови достигается через 5–6 ч после перорального приема. Благодаря фармакокинетическим характеристикам мовалис назначают 1 раз в день в дозе 7,5 или 15 мг, что значительно повышает комплаентность пациентов. Мовалис на 99,5 % связывается с белками плазмы, хорошо проникает в синовиальную жидкость и всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), биодоступность после перорального приема препарата составляет около 89 %. В организме мовалис метаболизируется с образованием 4 неактивных форм, основной из которых является 5'-карбоксимелоксикам.

Как и любой НПВП, мовалис имеет свои побочные эффекты (см. таблицу), однако встречаются они гораздо реже, чем у неселективных НПВП [7, 8].

Наиболее частым осложнением применения НПВП является развитие гастропатий [9, 10]. К фак-

Нежелательные явления, возникающие при приеме мелоксикама в дозах 7,5 и 15 мг, n (%)

Нежелательное явление	7,5 мг n = 8652 (65,0)	15 мг n = 4448 (33,4)
ЖКТ-осложнения, в том числе:	74 (0,8)	26 (0,5)
диспепсия,	28 (0,3)	9 (0,2)
тошнота,	13 (0,2)	7 (0,2)
боли в животе,	13 (0,2)	2 (< 0,1)
гастрит,	10 (0,1)	6 (0,1)
диарея	10 (0,1)	2 (< 0,1)
Головокружение	7 (0,1)	1 (< 0,1)
Головная боль	4 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Язвообразование, кровотечение из ЖКТ	2 (< 0,1)	2 (< 0,1)
Поражение почек	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Зуд	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Эритематозная сыпь	1 (< 0,1)	2 (< 0,1)
Отек	0 (< 0,1)	2 (< 0,1)
Экзема	0 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Аллергические реакции	1 (< 0,1)	0 (< 0,1)
Всего	86 (1,0)	36 (0,8)

торам риска возникновения желудочно-кишечных кровотечений относятся: возраст старше 65 лет, наличие язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, тяжелое поражение печени и почек со снижением их функции, наличие кардиоваскулярной патологии, эпизоды желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе, прием аспирина и антикоагулянтов. Проведенные рандомизированные клинические исследования доказали высокую безопасность мелоксикама. По итогам 10 исследований отмечено, что при приеме мелоксикама риск развития осложнений со стороны ЖКТ снизился на 36 % по сравнению с приемом других НПВП [11, 12].

Актуальной остается проблема кардиобезопасности селективных НПВП, в том числе мовалиса. При наблюдении за 27 039 пациентами с сопутствующей кардиоваскулярной патологией отмечено, что прием мелоксикама не влияет на течение артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, появление отеков, не увеличивает частоту развития инфаркта миокарда и других тромботических явлений [13]. Одновременное назначение мелоксикама и аспирина не влияет на дезагрегантное действие последнего [14]. В Центре по изучению тромбозов

(Аргентина) было проведено пилотное исследование, в котором сравнивали комбинации «гепарин + аспирин + плацебо» и «гепарин + аспирин + мелоксикам» в лечении больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Доказано, что рецидивы стенокардитических приступов и инфарктов миокарда были достоверно реже в группе больных, получающих терапию в комбинации с мелоксикамом (15 %), относительно группы пациентов, принимавших плацебо (38,3 %) [15].

В немецком исследовании, включавшем 13 307 больных с патологией суставов, показано, что в 43,2 % случаев назначение других НПВП было неэффективным, а у каждого 5-го пациента отмечалась их непереносимость. По оценкам врачей, участвовавших в этом исследовании, высокая эффективность мелоксикама была доказана у 85 % пациентов, удовлетворительная – у 12 %, отсутствие эффекта от лечения наблюдалось лишь в 2 % случаев [7, 8].

Мовалис доступен для приема в форме таблеток, суспензии, внутримышечных инъекций. Концентрация мелоксикама в крови при использовании таблетированной формы препарата становится стабильной только на 3–4-й день приема, поэтому для быстрого купирования болевого синдрома рекомендуется применять парентеральную форму. При исследовании фармакокинетики мелоксикама было отмечено, что при внутримышечном введении максимальная концентрация в плазме достигается через 1,5 ч по сравнению с 5–6 ч при приеме таблетированных форм. Преимущество инъекционной формы мелоксикама было выявлено почти у 800 пациентов с ревматоидным артритом, остеоартрозом, дорсопатией. В российском многоцентровом исследовании эффективности внутримышечной формы мелоксикама при лечении больных ревматоидным артритом ( $n = 286$ ) и остеоартрозом ( $n = 384$ ) доказано, что эффект при парентеральном введении развивается у большинства пациентов в течение первого часа после инъекции и достоверно увеличивается в последующие 3 дня приема [16–18]. Именно ступенчатая схема назначения мовалиса (3–5 дней парентерального применения с переходом на таблетированные формы – 7,5 и 15 мг) является наиболее оптимальной в лечении болевого синдрома в спине.

### Заключение

Клиническая эффективность препарата изучена более чем в 230 клинических анализах с участием 30 000 пациентов [11, 19–21]. Таким образом, многочисленные исследования и клинический опыт применения мовалиса доказали его высокую эффективность и безопасность в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, дорсалгий различного генеза с выраженным болевым синдромом.



1. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Дорсопатии: новый взгляд на проблему диагностики и лечения. Современная ревматология 2010;1:28–31. [Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Dorsopathies: a new view of the problem of diagnostics and treatment. *Sovremennaya revmatologiya* = *Modern Rheumatology* 2010;1:28–31. (In Russ.)].
2. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Роль мышечного спазма в формировании болевого синдрома при спондилоартрозе. Русский медицинский журнал 2005;10:15–8. [Shostak N.A., Pravdyuk N.G. The role of muscular spasm in formation of the pain syndrome with spondylarthrosis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = *Russian Medical Journal* 2005;10:15–8. (In Russ.)].
3. Yang H., Liu H., Li Z. et al. Low back pain associated with lumbar disc herniation: role of moderately degenerative disc and annulus fibrous tears. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(2):1634–44.
4. Rodeghero J.R., Cook C.E., Cleland J.A., Mintken P.E. Risk stratification of patients with low back pain seen in physical therapy practice. *Man Ther* 2015.
5. Бадюкин В.В. Применение Сирдалуда в ревматологической практике. Русский медицинский журнал 2005;24:1586–9. [Badokin V.V. Application of Sirdalud in rheumatological practice. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = *Russian Medical Journal* 2005;24:1586–9. (In Russ.)].
6. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я. Поясничная боль — повышение эффективности терапии. Клиницист 2013;1:64–8. [Kamchatnov P.R., Umarova Kh.Ya. Lumbar pain: increasing of therapy efficiency. *Klinitsist* = *Clinicist* 2013;1:64–8. (In Russ.)].
7. Zeidler H., Kaltwasser J.P., Leonard J.P. et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice: postmarketing observational cohort study of 13,307 patients in Germany. *J Clin Rheumatol* 2002;8(6):305–15.
8. Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl* 1999;56:18–24.
9. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006. [Nasonov E.L., Lazebnik L.B., Belenkov Yu.N. et al. Application of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Recommendations*. Moscow: Almaz, 2006. (In Russ.)].
10. Janssen M., Dijkman B.A., van der Sluys F.A. et al. Upper gastrointestinal complaints and complication in chronic rheumatic patients in comparison with other chronic diseases. *Br J Rheumatol* 1992;31(11):747–52.
11. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med* 1999;107(6A):48–54S.
12. Layton D., Heely E., Hughes K., Shakir S.A. Comparison of the incidence of thromboembolic events reported for patients prescribed rofecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology (Oxf)* 2003;42(11):1342–53.
13. Singh G. Meloxicam does not increase the risk of acute myocardial infarction, congestive heart failure, edema or hypertension compared to NSAIDs: results from a pooled analysis of 27039 patients. *Eur Congress of Rheumatology*, Prague, 13–16 June, 2001.
14. Van Ryn J., Kink-Einbad M., Kuritsch I. et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44(7):777–84.
15. Altman R., Luciani H.L., Muntaner J. et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the non-steroidal anti-inflammatory drugs in instable angina treatment-2 (NUT-2) pilot study. *Circulation* 2002;106(2):191–5.
16. Combe B., Velicitat P., Garson N., Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res* 2001;50 Suppl 1:S10–6.
17. Цветкова Е.С. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии мовалис (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях. Терапевтический архив 2004;76(12):78–80. [Tsvetkova E.S. Efficiency and tolerance of the sequential therapy with movalis (meloxicam) with rheumatic diseases. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive* 2004;76(12):78–80. (In Russ.)].
18. Алексеев В.В. Применение мелоксикама в лечении люмбаго и люмбагии. Русский медицинский журнал 2003;11(7):416–8. [Alexeyev V.V. Application of meloxicam for treatment of lumb ischemia. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = *Russian Medical Journal* 2003;11(7):416–8. (In Russ.)].
19. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med* 2004;117(2):100–6.
20. Rinder H.M., Tracey J.B., Souhrada M. et al. Effects of meloxicam on platelet function in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2002;42(8):881–6.
21. Шостак Н.А., Клименко А.А. Нестероидные противовоспалительные препараты — современные аспекты их применения. Клиницист 2013;3–4:53–61. [Shostak N.A., Klimenko A.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: modern aspects of their application. *Klinitsist* = *Clinicist* 2013;3–4:53–61. (In Russ.)].

# ДВУХЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТКОЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПОСЛЕ УСПЕШНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

И.А. Баранова<sup>1</sup>, М.В. Заикина<sup>1</sup>, Л.Ю. Соколова<sup>1</sup>, Л.Г. Токарева<sup>1</sup>, Г.О. Иванова<sup>1</sup>,  
С.А. Бирюков<sup>1</sup>, Е.В. Филиппов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер»;

Россия, 390026, Рязань, ул. Стройкова, 96;

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»;

Россия, 390026, Рязань, ул. Высоковольтная, 9

**Контакты:** Евгений Владимирович Филиппов dr.philipov@gmail.com

**Цель исследования** — описать случай рецидивирующей тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА) со сформировавшейся хронической тромбозмболической легочной гипертензией (ХТЛГ) и успешным стентированием ветви легочной артерии после неэффективной тромболитической терапии (ТЛТ).

**Больная Ч.**, 1978 г.р., поступила в кардиологическое отделение с подозрением на ТЭЛА. Пациентка предъявляла жалобы на выраженную одышку в покое, усиливающуюся при минимальной физической нагрузке. При обследовании в крови выявлен лейкоцитоз, D-димер — чуть выше нормы. При электрокардиографии наблюдались синусовый ритм, отклонение электрической оси вправо, полная блокада правой ножки пучка Гиса, при эхокардиографии — дилатация правых отделов сердца с повышением систолического градиента на трикуспидальном клапане до 60 мм рт.ст. При дуплексном сканировании вен нижних конечностей обнаружено: справа в средней трети голени в толще мышц расширенная до 14 мм мышечная вена с экзогенными пристеночными наложениями, компрессия практически полная, клапаны несостоятельны; слева в средней трети голени неравномерно расширенная до 7 мм мышечная вена, стенки неровные, компрессия полная. При проведении ангиопульмонографии выявлена окклюзия нижней и средней долевых ветвей правой легочной артерии, нижней долевой ветви левой легочной артерии.

**Результаты.** По показаниям (молодой возраст пациентки, выраженная клиническая симптоматика) консилиумом, в состав которого вошли сосудистый хирург, кардиолог, врач, специализирующийся на рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечении, было принято решение о проведении локальной ТЛТ пулолазой в дозе 6 млн МЕ. При контрольной ангиопульмонографии положительной динамики в ветвях легочной артерии не наблюдалось. В связи с неэффективностью ТЛТ, сохранением значительной легочной гипертензии и одышки III–IV функционального класса пациентке была выполнена проводниковая реканализация зоны окклюзии нижнедолевой ветви левой легочной артерии, чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика и эндопротезирование голометаллическим периферическим стентом 8–29 мм. При контрольной ангиопульмонографии выявлено, что просвет артерии восстановлен полностью, кровоток без дистальной эмболизации.

**Заключение.** Данный клинический случай является примером запоздалой диагностики рецидивирующей ТЭЛА, что стало причиной неэффективности ТЛТ, выполненной через 11 сут от начала эпизода. В такой ситуации чрескожная транслюминальная ангиопластика и стентирование ветвей легочной артерии могут улучшить состояние больного и снизить риск развития ХТЛГ в дальнейшем. Несмотря на кажущуюся легкость ангиопластики, при ее проведении могут возникнуть трудности: невозможность или опасность тугого контрастирования легочных артерий, распространенное поражение ее ветвей, рубцовый процесс в артериях, связанный с неоднократными эпизодами ТЭЛА. После ангиопластики у пациентов может развиваться реперфузионный отек легких, причины которого до конца неясны. Однако успешно выполненное вмешательство позволяет снизить давление в легочной артерии, легочно-сосудистое сопротивление, концентрацию N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида крови и увеличить переносимость физической нагрузки. В настоящее время ряд центров осуществляет такие процедуры пациентам с ХТЛГ. При этом требуется 2–3 раздувания баллона за процедуру. Установка голометаллического стента позволяет уменьшить количество необходимых раздуваний и проведения повторных вмешательств в будущем. Данный клинический случай демонстрирует успешность стентирования легочной артерии у больной с рецидивирующей ТЭЛА после неэффективной ТЛТ.

**Ключевые слова:** тромбозмболия легочной артерии, стентирование легочной артерии, хроническая тромбозмболическая легочная гипертензия, лечение тромбозмболии легочной артерии, тромболитическая терапия, рецидивирующая тромбозмболия легочной артерии, ангиопластика легочной артерии, ангиопульмонография, легочная артерия, легочная гипертензия

## A TWO-YEAR FOLLOW-UP OF A FEMALE PATIENT WITH RECURRENT PULMONARY THROMBOEMBOLISM AFTER SUCCESSFUL COMBINED TREATMENT

I.A. Baranova<sup>1</sup>, M.V. Zaikina<sup>1</sup>, L.Yu. Sokolova<sup>1</sup>, L.G. Tokareva<sup>1</sup>, G.O. Ivanova<sup>1</sup>, S.A. Biryukov<sup>1</sup>, E.V. Filippov<sup>2</sup><sup>1</sup> Ryazan Regional Cardiology Dispensary; 96 Stroikov St., Ryazan, 390026, Russia;<sup>2</sup> Acad. I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390026, Russia

**Objective:** to describe a clinical case of recurrent pulmonary thromboembolism (PTE) with developed chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and successful stenting of the pulmonary artery branch after ineffective thrombolysis.

**Patient Ch.** born in 1978 was admitted to a cardiology unit with suspected PTE. The patient complained of obvious resting dyspnea increasing with minimal physical exercise. Blood test revealed leukocytosis, D-dimer just above the normal value. Electrocardiography showed sinus rhythm, right axis deviation, and complete right bundle-branch block. EchoCG indicated right hearth dilatation with an increase in systolic pressure gradient across the tricuspid valve up to 60 mm Hg. Lower extremity venous duplex scanning revealed a muscle vein dilated up to 14 mm with echogenic parietal deposits in the muscle thickness at the middle third of the right leg; compression was virtually complete; the valves were incompetent and a muscle vein irregularly dilated up to 7 mm in the middle third of the left leg; the walls were uneven; compression was complete. Angiopulmonography detected occlusion of the lower and middle lobe branches of the right pulmonary artery and the lower lobe branch of the left pulmonary artery.

**Results.** It was decided to perform local thrombolysis in terms of the patient's young age, obvious clinical symptoms (New-York Heart Association Functional Class (FC) III–IV dyspnea) and the data of earlier studies on the benefit from thrombolysis in intermediate-risk persons and a council of a vascular surgeon, a cardiologist, and an X-ray endovascular diagnosis and treatment physician, and an invasive specialist. The patient underwent local thrombolysis with puralase 6,000,000 IU. Control angiopulmonography revealed no positive changes in the branches of the pulmonary artery. Because of ineffective thrombolysis and the persistence of significant pulmonary hypertension and FC III–IV dyspnea, the patient underwent conduction recanalization of the area of left lower lobe pulmonary artery occlusion, percutaneous transluminal balloon angioplasty, and endoprosthesis replacement with an 8.0–29-mm holometallic peripheral stent. Control angiopulmonography showed that the arterial lumen was completely restored and blood flow was not distally embolized.

**Conclusion.** This clinical case is an example of the delayed diagnosis of recurrent PTE, which was a reason for ineffective thrombolytic therapy that had been performed 11 days after the onset of an episode. In this situation, percutaneous transluminal balloon angioplasty and pulmonary artery branch stenting can improve the status of a patient and reduce the risk of CTEPH in the future. In spite of its apparent ease, angioplasty can cause problems: impossibility and hazard of enhanced contrasting of the pulmonary artery; extensive injury of its branches; arterial cicatricial process associated with multiple episodes of PTE. After angioplasty, patients may develop reperfusion pulmonary edema, the causes of which are fully unclear. However, the successful intervention makes it possible to lower pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, and blood NT-proBNP levels and to increase exercise tolerance. At the present time, a number of centers are performing such procedures in patients with CTEPH. This requires 2–3 balloon inflations per session. Holometallic stent placement can decrease the number of necessary inflations and reinterventions in the future. This clinical case demonstrates that pulmonary artery stenting is successful in the patient with recurrent PTE after ineffective thrombolysis.

**Key words:** pulmonary thromboembolism, pulmonary artery stenting, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary thromboembolism treatment, thrombolysis, recurrent pulmonary thromboembolism, pulmonary artery angioplasty, angiopulmonography, pulmonary arteries, pulmonary hypertension

## Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является распространенным, труднодиагностируемым заболеванием, которое при своевременном распознавании может эффективно лечиться. Распространенность ТЭЛА составляет 35–40 случаев на 100 тыс. человек [1]. Летальный исход в большинстве случаев (> 90 %) регистрируется у нелеченых больных с недиагностированной ТЭЛА [2]. Доля лиц, умирающих на фоне лечения, составляет менее 10 % [3–5]. Около 15–17 % больных после перенесенной ТЭЛА имеют хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию (ХТЛГ) [6]. У пациентов с леченой ТЭЛА ХТЛГ развивается в 0,5–5 % случаев [3, 4, 7, 8]. Для профилактики ХТЛГ или минимизации отдаленных гемодинамических последствий ТЭЛА необходимо адекватное восстановление проходимости легочного артериального русла в остром периоде заболевания [1]. К способам данного восста-

новления относятся тромболитическая терапия (ТЛТ), хирургическая эмболектomia или фармакомеханическая катетерная реперфузия.

В приведенном клиническом наблюдении рассматривается вариант реперфузии ветви легочной артерии при неэффективности локальной ТЛТ.

## Описание случая

**Больная Ч.**, 1978 г.р., поступила в кардиологическое отделение ГБУ Рязанской области «Рязанский областной клинический кардиологический диспансер» (ГБУ РО ОККД) 25.08.2011 с подозрением на ТЭЛА. При поступлении жаловалась на выраженную одышку в покое, усиливающуюся при минимальной физической нагрузке.

Из анамнеза. По профессии — ветеринар. Занималась парашютным спортом, плаванием. Наличие вредных привычек отрицает. Наследственность не отягощена. Перенесенные заболевания: острые респираторные

вирусные инфекции, частые ангины, с 2004 г. — варикозное расширение вен нижних конечностей. Беременностей — 5, из них 3 аборта (1994, 1998, 1999) и 2 родов (1996, 2010).

Отец страдает артериальной гипертензией с 50 лет. Тромбозов, внезапных смертей, фатальных нарушений ритма сердца у родственников I-й линии не было.

В декабре 2004 г. дважды случались эпизоды учащенного сердцебиения, сопровождающиеся потерей сознания. В поликлинике при электрокардиографии (ЭКГ) наблюдался синусовый ритм, отклонение электрической оси сердца вправо, неспецифические изменения в миокарде передней и нижней стенки левого желудочка, при эхокардиографии (ЭхоКГ) — аортальная регургитация I степени. Следует отметить, что эти клинические симптомы и ЭКГ-данные могут свидетельствовать о I-м эпизоде ТЭЛА у пациентки. Однако врачами поликлиники состояние было расценено как острый миокардит, проведено соответствующее лечение.

С 2007 г. больную стали беспокоить жгучие боли за грудиной, одышка при обычной физической нагрузке (одышка II функционального класса (ФК) по классификации тяжести легочной артериальной гипертензии, разработанной Всемирной организацией здравоохранения). При ЭхоКГ выявлено увеличение правого желудочка (передне-задний размер — 3 см). Был поставлен диагноз: постмиокардитический кардиосклероз. Пациентка лечилась амбулаторно. Назначались метопролол и фозиноприл. Через 2 нед одышка уменьшилась, боли за грудиной не беспокоили и терапия была отменена.

В 2009 г. пациентка стала отмечать усиление одышки, боли в правой половине грудной клетки, сухой кашель, субфебрилитет — были назначены амоксициллин + клавулановая кислота в течение 7 дней. На рентгенограмме органов грудной клетки выявлен участок пневмофиброза в средней доле справа. За 10 дней одышка уменьшилась до I ФК.

В 2010 г. наступила беременность, во время которой сохранялась одышка при нагрузке, соответствующая II ФК. При ЭКГ и ЭхоКГ динамики показателей не было. При ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей патологии не выявлено. Кроме того, за период беременности больной неоднократно выполняли коагулограмму, по результатам которой все показатели были в пределах нормы. Пациентка была родоразрешена с помощью кесарева сечения. Постоперационный период — без осложнений. Одышка после беременности соответствовала I ФК.

С мая 2011 г. больная отметила значительное усиление одышки во время нагрузки. При ЭКГ наблюдалась неполная блокада правой ножки пучка Гиса, перегрузка правых отделов сердца, при ЭхоКГ — дилатация правых предсердия и желудочка, однако от госпитализации в связи с подозрением на ТЭЛА пациентка отказалась.

В июле 2011 г. больная обратилась к гинекологу по поводу нарушения менструального цикла — в течение 2,5 нед получала комбинированные оральные кон-

трацептивы (этинилэстрадиол 30 мкг и левоноргестрел 150 мкг).

С 15.08.2011 у пациентки внезапно появилась одышка в покое. Она обратилась к кардиологу в поликлинику. В этот же день была сделана рентгенограмма органов грудной клетки: в легких теней очагово-инфильтративного характера не выявлено, отмечено выбухание легочного ствола. При ЭхоКГ наблюдалась выраженная дилатация правых отделов сердца, выраженная легочная гипертензия до 81 мм рт.ст. Больная была направлена в ГБУ РО ОККД с диагнозом ТЭЛА, однако от госпитализации она отказалась. В течение последующих 10 дней одышка сохранялась и соответствовала III–IV ФК. С учетом отсутствия положительной динамики пациентка 25.08.2014 обратилась в приемный покой ГБУ РО ОККД и была госпитализирована в кардиологическое отделение.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. В легких везикулярное дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений 24 в мин. Ритм сердца правильный, раздвоение и акцент 2-го тона над легочной артерией. Частота сердечных сокращений 80 уд/мин. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет. Физиологические отправления не нарушены.

При поступлении в крови выявлен лейкоцитоз (табл. 1), биохимические показатели без особенностей (белок — 68 г/л, билирубин — 9 мкмоль/л, аспаратаминоминотрансфераза — 20 Ед/л, аланинаминотрансфераза — 18 Ед/л,

Таблица 1. Динамика показателей общего анализа крови за период госпитализации

Показатель	Значение		
	25.08.2011	31.08.2011	06.09.2011
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,18	5,8	5,2
Гемоглобин, г/л	160	165	165
Гематокрит, %	0,47	0,48	0,51
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	328	331	480
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	12,3	14,0	8,8
Эозинофилы, %	0	0	0
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0	0	0
Сегментоядерные нейтрофилы, %	72	80	71
Лимфоциты, %	26	12	26
Моноциты, %	2	6	3
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	5	8	15



Таблица 2. Динамика показателей коагулограммы за период госпитализации

Показатель	Норма	Значение			
		26.08.2011	29.08.2011	01.09.2011	07.09.2011
Фибриноген, г/л	2–4	7	6,22	6,22	3,11
Протромбин, %	90–105	64	80	76	84
Тромбиновое время, с	15–19	26	22	20	18
Фибринолитическая активность, мин	5–10	35	35	22	12
В-нафтоловый тест	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
Этаноловый тест	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный	Отрицательный
АЧТВ, с	24–34	91	23	24	35
МНО	1,0–1,1	1,65	—	1,37	1,21
D-димер, мкг/мл	< 0,5	0,52	—	0,74	—

**Примечание.** АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

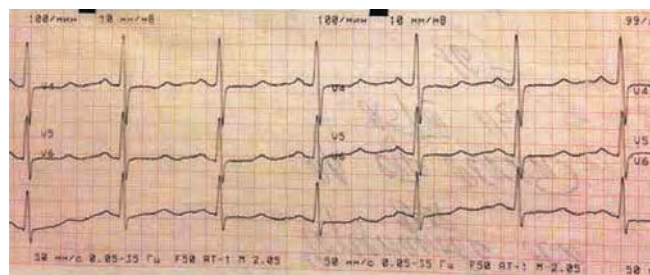
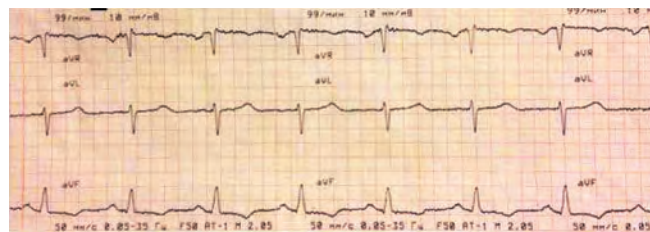
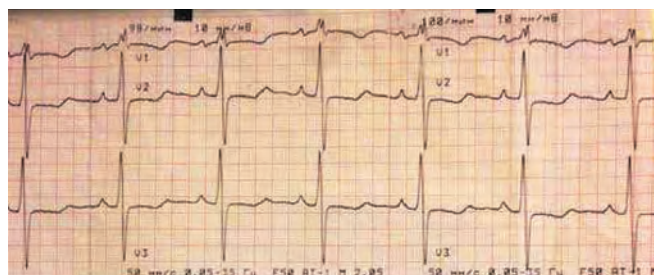
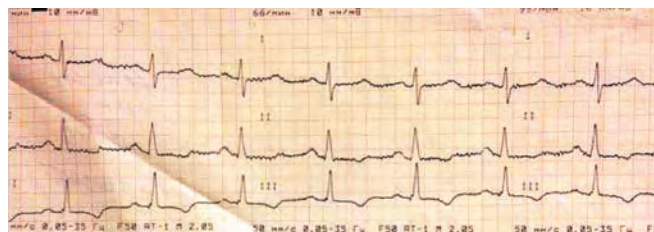
холестерин — 3,84 ммоль/л, триглицериды — 1,04 ммоль/л, мочевины — 4,1 ммоль/л, креатинин — 81 мкмоль/л, креатинфосфокиназа — 104 Ед/л, креатинфосфокиназа-МВ — 13,7 Ед/л, лактатдегидрогеназа — 557 Ед/л, калий — 4,89 ммоль/л, натрий — 149 ммоль/л, тропонин — отрицательный), D-димер чуть выше нормы (табл. 2). Также отмечается повышение всех показателей коагулограммы, что связано с началом терапии гепарином.

При ЭКГ наблюдался синусовый ритм, отклонение электрической оси вправо (см. рисунок), полная блокада правой ножки пучка Гиса, при ЭхоКГ — дилатация правых отделов сердца с повышением систолического градиента на трикуспидальном клапане (ТК) до 60 мм рт.ст. (табл. 3).

При дуплексном сканировании вен нижних конечностей выявлено: справа в средней трети голени в толще мышцы

расширенная до 14 мм мышечная вена с экзогенными пристеночными наложениями, компрессия практически полная, клапаны несостоятельны; слева в средней трети голени неравномерно расширенная до 7 мм мышечная вена, стенки неровные, компрессия полная.

Вероятность ТЭЛА по Женевскому алгоритму составила 6 баллов (средняя вероятность — частота сердечных сокращений 75–94 уд/мин + предполагаемые эпизоды ТЭЛА в анамнезе), по шкале P.S. Wells — 6 баллов (средняя вероятность — признаки тромбоза глубоких вен при ультразвуковом исследовании нижних конечностей + альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА). Стратификация риска, проводимая на основании предполагаемой ранней смертности, позволила оценить риск летальности пациентки как промежуточный (3–15 %).



ЭКГ пациентки при поступлении в кардиологическое отделение (25.08.2011): синусовый ритм, отклонение электрической оси вправо, полная блокада правой ножки пучка Гиса

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ в динамике

Показатель	Значение				
	26.08.2011 (при поступлении)	29.08.2011 (после ТЛТ)	01.09.2011 (после стентирования легочной артерии)	05.11.2012	31.10.2013
Аорта, см	2,9	3,0	3,0	3,13	3,2
Левое предсердие, см	3,0	2,6	2,6	3,3	3,2
Конечно-диастолический размер левого желудочка, см	4,0	4,3	4,3	4,64	4,6
Конечно-систолический размер левого желудочка, см	2,6	2,8	2,8	2,9	3,0
Фракция выброса, %	64	64	64	67	64
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,7	0,7	0,7	Не утолщена	Не утолщена
Толщина задней стенки левого желудочка, см	0,7	0,7	0,7	Не утолщена	Не утолщена
Правое предсердие, см	4,3 × 5,8	4,3 × 4,5	4,0 × 5,2	3,9 × 4,6	3,7
Правый желудочек, см	3,2	2,8	3,0	2,9	2,7
Систолический градиент на ТК, мм рт.ст.	60	55,7	17	35	34
Регургитация на аортальном клапане, степень	2	1	2	2	1–2
Регургитация на митральном клапане, степень	1	1	1	1	1
Регургитация на ТК, степень	3	2	1–2	2	1–2

Больной было начато подкожное введение низкомолекулярного гепарина, что привело к повышению активированного частичного тромбинового времени, МНО и др. (см. табл. 2).

С учетом данных дуплексного сканирования выполнена ретроградная илеокаваграфия, патологии не выявлены.

При ангиопульмонографии наблюдалась окклюзия нижней и средней долевыми ветвями правой легочной артерии, нижней долевой ветви левой легочной артерии.

По показаниям (молодой возраст пациентки, выраженная клиническая симптоматика (одышка III–IV ФК)) и данным ранних исследований о пользе ТЛТ у лиц с промежуточным риском [9, 10] консилиумом, в состав которого вошли сосудистый хирург, кардиолог и врач, специализирующийся на рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечении, было принято решение о проведении локальной ТЛТ пуролазой 6 млн МЕ. На контрольной ангиопульмонографии положительной динамики в ветвях легочной артерии не определялось.

В связи с неэффективностью ТЛТ, сохранением значительной легочной гипертензии и одышки III–IV ФК больной были выполнены проводниковая реканализация зоны окклюзии нижнедолевой ветви левой легочной артерии, чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика и эндопротезирование голометаллическим

периферическим стентом 8–29 мм. На контрольной ангиопульмонографии выявлено, что просвет артерии восстановлен полностью, кровоток без дистальной эмболизации. Пациентка с момента госпитализации и в течение 10 сут после операции получала низкомолекулярный гепарин по 16 000 анти-Ха МЕ/сут с последующим переходом на терапию варфарином с целевым значением МНО 2,0–3,0. С учетом, что ангиопластика и стентирование могут приводить к локальному воспалению и кровоизлиянию в стенку сосуда, повышая риск тромбоза, была назначена двойная антиагрегантная терапия.

Несмотря на восстановление кровотока, у больной развилась инфарктная пневмония нижней доли левого легкого, по поводу которой проводилась антибактериальная терапия (цефтриаксон, амикацин, спарфлоксацин).

При контрольной ЭхоКГ признаков легочной гипертензии не обнаружено (см. табл. 3), при дуплексном сканировании глубокие вены, стволы большой и малой подкожных вен проходимы, компрессия полная.

**Заключительный диагноз.** Основные заболевания: рецидивирующая ТЭЛА (26.08.2011 выполнена локальная ТЛТ пуролазой; 29.08.2011 — реканализация, ангиопластика и эндопротезирование нижнедолевой ветви легоч-

ной артерии), тромбоз глубоких вен обеих голеней, хроническая венозная недостаточность 2-го класса.

**Осложнения:** ХТЛГ, одышка III ФК, инфарктная пневмония нижней доли левого легкого, недостаточность ТК (регургитация III степени), полная блокада правой ножки пучка Гиса.

**Дальнейшее наблюдение.** Больная выписана 09.09.2011 в удовлетворительном состоянии (одышка I ФК), без легочной гипертензии по данным ЭхоКГ, с рекомендациями продолжить прием дилтиазема 90 мг/сут, варфарина под контролем МНО 2,0–3,0, аспирин 75 мг/сут, клопидогреля 75 мг/сут. Аспирин и клопидогрель были отменены через 4 мес.

На протяжении последующих 2 лет пациентка чувствует себя удовлетворительно, продолжает работать, переносимость физической нагрузки хорошая. Жалоб не предъявляет. Одышка соответствует 0–I ФК. Объективный статус без патологии. При ЭхоКГ через 1 год после операции зарегистрирована умеренная резидуальная легочная гипертензия (см. табл. 3). При повторной ежегодной компьютерной томографии легких проходимость стента сохранялась.

### Обсуждение

Данный клинический случай является яркой демонстрацией поздней диагностики ТЭЛА. Еще в 2004 г. у пациентки впервые развились 2 эпизода синкопе, при ЭКГ выявлено отклонение электрической оси сердца вправо, что могло быть первым эпизодом ТЭЛА. В 2007 г. появились одышка и боли за грудиной, при ЭхоКГ обнаружена дилатация правого желудочка, однако больная продолжала лечиться от последствий миокардита. За этот период неоднократно изучались данные коагулограммы (отклонений от нормы не выявлено). Перенесенная ТЭЛА не была заподозрена.

Из явных факторов риска ТЭЛА у пациентки была только хроническая венозная недостаточность. Однако вероятность развития тромбоза при этом заболевании невысокая (отношение шансов менее 2,0) [1]. Беременность также могла повысить риск венозного тромбоза, особенно если у больной имела наследственная тромбофилия. Следует отметить, что направленный поиск факторов риска у этой молодой женщины с 2004 г. до настоящего времени так и не был проведен. Пациентке не было выполнено исследование крови на наличие наследственных мутаций протромбина, фактора Лейдена и ферментов реакций фолатного цикла, что считается на сегодняшний день стандартом. Ситуация усугубилась, когда после родов больная начала прием комбинированных оральных контрацептивов.

Таким образом, хроническая венозная недостаточность, беременность, а затем и кратковременный прием контрацептивов привели к развитию очередного эпизода ТЭЛА у пациентки. В этом случае риск уже был повышен более чем в 2 раза (отношение шансов 2,0–9,0) [1].

Поскольку у больной одышка стала «привычным» явлением, она отказалась от госпитализации при развитии очередного такого эпизода в августе 2011 г. По данным ЭхоКГ одышке сопутствовала дилатация правых отделов сердца и систолический градиент на ТК 60 мм рт.ст. Пациентка была госпитализирована только через 10 дней после начала заболевания, что привело к изменениям в коагулограмме и, по-видимому, к снижению уровня D-димера до практически нормальных значений. Однако по Женевскому алгоритму вероятность ТЭЛА составила 6 баллов, по шкале P.S. Wells — 6. На ангиопульмонографии диагноз был подтвержден.

В настоящее время согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов лицам с эпизодом ТЭЛА при наличии нестабильной гемодинамики показана ТЛТ, либо оптимальным решением может быть хирургическая эмболектomia или один из видов чрескожного вмешательства: фрагментация тромба баллонным катетером или катетером типа «пигтэйл», реолитическая тромбэктомия с использованием гидродинамических устройств, аспирационная или ротационная тромбэктомия [11].

У пациентки не выявлено нарушений гемодинамики, поэтому системная ТЛТ не была показана, так как риск кровотечения выше ожидаемой пользы. В ряде исследований доказано, что выполнение ТЛТ приводит к уменьшению продолжительности госпитализации, улучшению гемодинамических параметров и снижению дефекта перфузии на скintiграфии легких [9, 10]. Позже в исследовании PEITHO (Pulmonary embolism thrombolysis) было продемонстрировано, что ТЛТ у пациентов группы промежуточного риска, увеличивая опасность развития кровотечения, уменьшала вероятность гемодинамической декомпенсации [12]. Метаанализ С. Marti и соавт., опубликованный в 2015 г., также подтвердил повышение риска кровотечений у данной категории пациентов. Несмотря на это, системная ТЛТ приводила к снижению смертности, связанной с ТЭЛА (относительный риск (ОР) 0,17, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,05–0,67) и комбинированной конечной точкой (смерть от любых причин + усиление терапии заболевания; ОР 0,37; 95 % ДИ 0,20–0,69). Смертность и вероятность рецидива ТЭЛА в этой группе больных не снижались (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,17–1,03 и ОР 0,25; 95 % ДИ 0,06–1,03) [13]. Поскольку вероятность кровотечения при системной ТЛТ у таких лиц повышена, использование локальной терапии позволяет уменьшить дозу препарата и снизить риск этого грозного осложнения [14, 15].

В нашем клиническом случае очевидно, что эффективность локальной ТЛТ будет ниже, чем если бы она проводилась в первые сутки заболевания, и ангиографическое исследование это подтвердило. Также не произошло улучшения самочувствия больной. Единственным доступным методом после неуспешной ТЛТ в центре была ангиопластика с фрагментацией



тромба в легочной артерии. Несмотря на кажущуюся легкость этой процедуры, надо учитывать трудности, возникающие при ее проведении: невозможность или опасность тугого контрастирования легочных артерий, распространенное поражение ее ветвей, рубцовый процесс в артериях, связанный с неоднократными эпизодами ТЭЛА [16, 17]. После ангиопластики у пациентов может развиваться реперфузионный отек легких, причины которого до конца неясны [17]. Однако успешно выполненное вмешательство позволяет снизить давление в легочной артерии, легочно-сосудистое сопротивление, концентрацию N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида крови и увеличить переносимость физической нагрузки [18].

В настоящее время ряд центров осуществляет такие процедуры пациентам с ХТЛГ, при этом требуется 2–3 раздувания баллона за процедуру [19]. Логично было бы предположить, что установка голометаллического стента в случае сохранения резидуального стеноза позволяет уменьшить количество необходимых раздуваний и проведения повторных вмешательств в будущем. S. Goldhaber и соавт. поддерживают возможность установки стента в легочную артерию при наличии ее резидуального стеноза после экстракции тромба [20].

На сегодняшний день стентирование применяется для лечения больных со стенозами легочных артерий различной этиологии. Однако около 10 % лиц, перенесших эту процедуру, имеют серьезные нежелательные явления [21]. У пациентов с ТЭЛА и ХТЛГ стентирование легочных артерий выполняется редко, исходы до конца неясны, и требуются дальнейшие исследования для определения прогноза и показаний к вмешательству [22].

В нашем клиническом случае было проведено такое вмешательство, поскольку сохранялась одышка III–IV ФК и эффекта от локальной ТЛТ не было. После этого систолический градиент на ТК снизился до 17 мм рт.ст. Однако в течение следующего года он вырос до 35 мм рт.ст. и с тех пор сохраняется на этом уровне. Клинически пациентка отмечала уменьшение одышки до 0–I ФК.

Больная была выписана со значительным улучшением состояния, ей назначены дилитазем (проба на вазореактивность не проводилась), варфарин и двойная антитромбоцитарная терапия. Необходимость приема аспирина и клопидогреля у пациентов с ТЭЛА и ХТЛГ не доказана. Возможно, ангиопластика и стентирование могут приводить к развитию локального воспаления, кровоизлияний в стенку сосуда и повреждению эндотелия, что повышает вероятность тромбоза. Следует отметить, что риск кровотечения у таких пациентов увеличивается при назначении тройной антитромбоцитарной терапии. Требуются исследования для изучения необходимости добавления аспирина и клопидогреля пациентам с ТЭЛА или ХТЛГ после стентирования легочной артерии.

Диагностика немассивной ТЭЛА — сложная задача, лежащая на плечи терапевтов и кардиологов первичного звена. От врачей требуется настороженность в отношении данной патологии при рецидивирующих эпизодах одышки, особенно при наличии факторов риска венозных тромбозов. Серьезной проблемой остается терапия ХТЛГ, возникающей при несвоевременном начале лечения легочной эмболии. Данный клинический случай является примером запоздалой диагностики рецидивирующей ТЭЛА, что стало причиной неэффективности ТЛТ. В такой ситуации чрескожная транслюминальная ангиопластика и стентирование ветвей легочной артерии могут улучшить состояние больного и снизить риск развития ХТЛГ в дальнейшем.

### Заключение

Эндоваскулярная баллонная ангиопластика и стентирование легочных артерий используются крайне редко в лечении ТЭЛА и ХТЛГ. Такие процедуры проводятся лишь в некоторых центрах, и их опыт представлен 5–10 пациентами. Дальнейшие исследования должны определить роль ангиопластики и стентирования у этой группы больных. Кроме того, неизвестен объем и длительность антитромботической терапии после подобных вмешательств, что также требует изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Флебология 2010;4(1 Вып. 2):2–37. [Russian clinical practice guidelines for diagnostics, management and prevention of venous thromboembolic events. Flebologiya = Phlebology 2010;4(1 Suppl 2):2–37. (In Russ.)]. 1. Laporte S., Mismetti P., Decousus H. et al. Clinical predictor for fatal pulmonary

embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) registry. Circulation 2008; 117(13):1711–6. 2. Dalen J.E. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. Chest 2002;122(4):1440–56.

3. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003;107 (23 Suppl 1):122–30. 4. Dalen J.E., Alpert J.S. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975;17 (4):259–70. 5. Diebold J., Löhns U. Venous thrombosis and pulmonary embolism: a study of 5039 autopsies. Pathol Res Pract 1991;187 (2–3):260–6.



6. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350(22):2257–64.
7. Becattini C., Agnelli G., Pesavento R. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130(1):172–5.
8. Squizzato A., Moja L., Gensini G.F. et al. Is thrombolysis for intermediate-risk pulmonary embolism beneficial? The case of Emeritus Professor Crow. *Intern Emerg Med* 2009; 4(4):339–41.
9. Berghaus T.M., Thilo C., Bluethgen A. et al. Effectiveness of thrombolysis in patients with intermediate-risk pulmonary embolism: influence on length of hospital stay. *Adv Ther* 2010; 27(9):648–54.
10. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35(43):3033–69, 3069a–3069k.
11. Meyer G., Vicaut E., Danays T. et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370(15):1402–11.
12. Marti C., John G., Konstantinides S. et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36(10):605–14.
13. Engelberger R.P., Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011; 124(19):2139–44.
14. Kucher N., Boekstegers P., Muller O.J. et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129(4):479–86.
15. Mizoguchi H., Ogawa A., Munemasa M. et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5(6):748–55.
16. Inami T., Kataoka M., Shimura N. et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6(7):725–36.
17. Sugimura K., Fukumoto Y., Satoh K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76(2):485–8.
18. Feinstein J.A., Goldhaber S.Z., Lock J.E. et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103(1):10–3.
19. Piazza G., Goldhaber S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2011; 364(4):351–60.
20. Holzer R.J., Gauvreau K., Kreutzer J. et al. Balloon angioplasty and stenting of branch pulmonary arteries: adverse events and procedural characteristics: results of a multi-institutional registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4(3):287–96.
21. Schmitz-Rode T., Verma R., Pfeffer J.G. et al. Temporary pulmonary stent placement as emergency treatment of pulmonary embolism: first experimental evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(4):812–6.

# ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ ИЛИ «МАСКА» ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ?

Д.А. Долгополова<sup>1</sup>, Е.Е. Зинина<sup>2</sup>, Ю.А. Седлова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра госпитальной терапии БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»; Россия, 628412, Сургут, пр-т Ленина, 1;

<sup>2</sup>БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутская окружная клиническая больница»; Россия, 628408, Сургут, ул. Энергетиков, 14

**Контакты:** Диана Анатольевна Долгополова diana100187@yandex.ru

**Цель исследования** – описание случая диагностики пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ).

**Материалы и методы.** Больной, 50 лет, обратился за медицинской помощью с жалобами на появление желтушности склер и кожи, потемнение мочи, невыраженную общую слабость. Были проведены обследования: клинический и биохимический анализы крови и мочи, миелограмма, определение индекса сферичности эритроцитов, свободного гемоглобина плазмы крови и мочи, гемосидеринурии, иммунофенотипирование крови методом проточной цитометрии; исследование иммунологических маркеров ревматических заболеваний; инструментальное обследование и др.

**Результаты.** На основании жалоб, клинической картины заболевания, данных объективного и инструментального обследований поставлен заключительный диагноз: ПНГ, классическая гемолитическая форма, кризовое течение (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра D 59.5). Сопутствующие диагнозы: вторичная анемия тяжелой степени; трансфузионная зависимость; тромбоз подключичной вены справа (с ноября 2011 г.); желчекаменная болезнь; хронический калькулезный холецистит, ремиссия; хронический гепатит смешанного генеза (алкогольный, метаболический), умеренной степени активности. Основным способом верификации диагноза было иммунофенотипирование крови методом проточной цитометрии. Его результаты: эритроциты I типа (нормальная экспрессия CD59) – 87,0 %, II типа (частичный дефицит CD59) – 0,3 %, III типа (полный дефицит CD59) – 12,7 %; моноциты с дефицитом FLAER/CD14 – 93,3 %; гранулоциты с дефицитом FLAER/CD24 – 97,7 %. Иммунофенотипирование выявило наличие ПНГ-клона среди эритроцитов, гранулоцитов и моноцитов. С учетом огромного размера клона (на гранулоцитах 97,7 %) можно сделать вывод о том, что больной находился в зоне риска ПНГ-кризов.

**Заключение.** Практический интерес этого клинического случая обусловлен редкостью данного гематологического заболевания, анализом современных возможностей диагностики и сложностью выбора тактики лечения. В качестве терапии, позволившей уменьшить количество гемолитических кризов, применялся экулизумаб.

**Ключевые слова:** анемия, внутрисосудистый гемолиз, желтуха, тромбоз, гепатит, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, проточная цитометрия, экулизумаб, гемотрансфузия, система комплемента

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-48-52

## CHRONIC HEPATITIS OR «DISGUISE» PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA?

D.A. Dolgoplova<sup>1</sup>, E.E. Zinina<sup>2</sup>, Yu.A. Sedlova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of hospital therapy, Khanty-Mansi Autonomous Area – Yugra «Surgut State University»; 1 Prospekt Lenina, Surgut, 628412, Russia;

<sup>2</sup>Budgetary Institution of Khanty-Mansi Autonomous Area – Yugra «Surgut District Clinical Hospital»; 14 Energetikov St., Surgut, 628408, Russia

**Objective** is description of a case of diagnostics of a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.

**Subjects and methods.** The male patient of 50 years asked for medical care with complaints to emergence of yellowness a skin, urine darkening, not expressed general weakness. To the patient examination was conducted: clinical and biochemical blood tests, urine, myelogram, definition of an index of sphericity of erythrocytes, definition of free hemoglobin of plasma of blood, urine, hemosiderinuria, flow citometry, immunological markers of rheumatic diseases, tool inspection, etc.

**Results.** On the basis of complaints, a clinical picture of a disease, data of objective and tool inspections the final diagnosis is made: a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, a classical haemolytic form (on the International classification of diseases of the 10th revision – B 59.5). The comorbid diagnoses: anemia of heavy degree; transfusion dependence; thrombosis of a subclavial vein on the right (11.2011); cholelithiasis; chronic calculous cholecystitis in remission; chronic hepatitis of the mixed genesis (alcoholic, metabolic), moderate degree of activity. By the main diagnostic method which allowed to verify the diagnosis became flow citometry. According to an flow citometry erythrocytes I Tip (normal expression of CD59) – 87,0 %, II Type (partial deficiency of CD59) – 0,3 %, III Type (full deficiency of CD59) – 12,7 %; monocytes with deficiency of FLAER/CD14 – 93,3 %; granulocytes with deficiency of FLAER/CD24 – 97,7 %. Flow citometry was re-

vealed by availability of APG-clone among erythrocytes, granulocytes and monocytes. Judging by the huge size of a clone (on granulocytes 97,7 %), it is possible to draw a conclusion that the patient was in the highest zone of risk of APG of crises.

**Conclusion.** Practical interest of this supervision is caused by a rarity of this hematologic disease, the analysis of modern opportunities of diagnostics and complexity of a choice of tactics of treatment. The medicinal therapy which allowed to reduce quantity of haemolytic crises — application of a preparation eculizumab is picked up.

**Key words:** anemia, intra vascular hemolysis, jaundice, thrombosis, hepatitis, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, flow cytometry, eculizumab, hemotransfusion, system of a complement

## Введение

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) является одним из известных заболеваний, которое имеет характерный клинический симптом — темный цвет мочи в ночной период.

Зачастую внимание врачей привлекает не данный патогномичный признак, а другие проявления, такие как боли в животе, желтуха, рецидивирующие тромбозы и анемия, что приводит к дифференциально-диагностическим ошибкам, несвоевременной постановке верного диагноза и запоздалому лечению.

ПНГ — редкая форма приобретенной гемолитической анемии, связанная с изменением структуры эритроцитов, нейтрофилов, тромбоцитов и протекающая с признаками внутрисосудистого гемолиза, при котором наблюдаются гемоглобинурия, гемосидеринурия, повышение свободного гемоглобина плазмы крови. Название ПНГ мало соответствует сути заболевания, так как при нем нет ни пароксизмов, ни обязательной гемоглобинурии [1].

**Эпидемиология.** ПНГ обычно диагностируется у пациентов в возрасте 20–40 лет, но может встречаться и у пожилых [2, 3].

**Историческая справка.** Впервые ПНГ была описана P. Strubing в 1882 г., который заметил связь между назначением железа и развитием гемоглобинурии. E. Marchiafava и A. Nazari в 1911 г. и F. Micheli в 1931 г. уточнили клиническую картину заболевания. В 1964 г. S. Yachnin обратил внимание на роль фракции C3-комплемента в процессе распада эритроцитов при ПНГ [4].

**Этиопатогенез.** В основе патогенеза лежит соматическая мутация в стволовых кроветворных клетках гена *PIG-A* (*phosphatidylinositol glycan complementation class A*), располагающегося на X-хромосоме и ответственного за синтез гликозилфосфатидилинозитолового (ГФИ) якоря [5–7]. В результате развивается хронический внутрисосудистый гемолиз. Дефект мембраны эритроцитов обусловлен нарушением синтеза гликолипида, который «заякоривает» в мембране эритроцита множество взаимодействующих с компонентом белков: протектин (CD59, ингибитор мембраноатакующего комплекса), фактор ускорения распада (CD55) и C8-связывающий белок, а также CD58, щелочная фосфатаза и низкоаффинный рецептор Fc-фрагмента IgG (FcγRIII) [6, 8–10], CD14, CD16 и др. [11]

**Клиническая картина и диагностика.** Клиническое течение ПНГ вариабельно — от мягкого доброкачественного до агрессивного [2] в виде гемолитических кризов, которые могут провоцироваться повышенной физической нагрузкой, инфекциями, вакцинациями, приемом некоторых препаратов (аскорбиновой кислоты, препаратов железа и гепарина) и т. д. [5]. Приступы боли в животе — типичный признак заболевания, который, вероятно, связан с тромбозом мезентериальных сосудов [1]. У многих пациентов наблюдаются рецидивирующие венозные тромбозы [8]. Главную роль в патогенезе тромботических осложнений приписывают внутрисосудистому распаду эритроцитов и стимуляции свертывания факторами, освобождающимися из клеток при их распаде [1]. Примерно в 15 % случаев начало ПНГ характеризуется появлением апластической анемии [1, 4]. При классической форме гемолиз происходит в период сна больного (ночная гемоглобинурия — выделение мочи черного цвета ночью), что может быть обусловлено небольшим уменьшением ночью рН крови [2] и активизацией пропердиновой системы [5]. Число лейкоцитов при ПНГ снижено из-за уменьшения количества нейтрофилов [1], которые также обладают повышенной чувствительностью к литическому действию комплемента. Нарушена функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов со снижением способности к фагоцитозу, хемотаксису. В связи с этим пациенты подвержены различным инфекционно-воспалительным заболеваниям [5]. С помощью электронного микроскопа установлено изменение мембраны эритроцитов, состоящее в появлении небольших пятен, отверстий или расщелин [4]. Результаты морфологического исследования костного мозга зависят от того, на каком этапе находится заболевание. На 1-м этапе наблюдается богатый и полиморфный костный мозг с отчетливой гиперплазией красного ростка, на 2-м — появляются очаги опустошения и наступает диффузная аплазия. [8]. В целях диагностики используют тест Хэма (Th. H. Ham) и сахарозный тест Гартмана (E. Hartmann) [2]. Диагноз подтверждается также выявлением мутации гена *PIG-A* и изучением экспрессии ГФИ-связанных протеинов на клетках крови [11] методом проточной цитометрии с моноклональными антителами к ГФИ-якорным протеинам (иммунофенотипирование). Ранним и достоверным признаком ПНГ-фенотипа

является экспрессия ГФИ-связанных протеинов: экспрессию CD14 и CD48 определяют на моноцитах, CD16 и CD66b — на гранулоцитах, CD48 и CD52r — на лимфоцитах, CD55 и CD59 — на эритроцитах, CD55, CD58 и CD59 — на тромбоцитах [5].

**Дифференциальная диагностика.** Дифференциальную диагностику проводят с другими видами гемолитических анемий, остальными видами гемоглобинурии, бирмеровской анемией, а при цитопеническом варианте ПНГ — с апластической анемией [2, 5]. Особое внимание при диагностике следует уделять острой хирургической патологии (тромбоз мезентериальных сосудов и др.) [4], наличию образований в желудочно-кишечном тракте и заболеваниям почек [1]. В литературе описаны операции у больных ПНГ в связи с подозрением на острый аппендицит, желчекаменную болезнь, язву желудка, вплоть до гастрэктомии [1]. ПНГ следует заподозрить у пациентов с необъяснимым гемолизом в анамнезе, склонностью к цитопении и костно-мозговой гипоплазии, тромботическими эпизодами [5].

**Лечение.** Основным методом лечения долгое время являлась симптоматическая гемозаместительная терапия [1]. Предпринимались попытки лечения больных антицитотоксическим глобулином, эффект от которого был неполным и нестойким. Имеются сведения о положительном опыте применения циклоспорина А [5]. Спленэктомия практически не приносит улучшения при ПНГ [1]. Единственным радикальным средством терапии считается трансплантация костного мозга [5]. На сегодняшний день в мире для лечения ПНГ применяют препараты на основе экулизумаба. CD55+ регулирует образование и стабильность C3- и C5-конвертаз, в то время как CD59+ блокирует формирование мембраноатакующего комплекса, состоящего из компонентов C5b, C6, C7, C8 и нескольких молекул C9. Экулизумаб является человеческим моноклональным антителом к компоненту комплемента C5, который, предотвращая его активацию и превращение в C5b, препятствует образованию мембраноатакующего комплекса и гемолизу эритроцитов [12, 13].

**Прогноз** ПНГ зависит от характера ее течения: частоты и тяжести гемолитических кризов, наличия осложнений [5]. Средняя медиана выживаемости — 10 лет. В редких случаях наблюдается полная ремиссия и выздоровление, что говорит о возможности полного обратного развития процесса [1]. Заболевание может трансформироваться в острый лейкоз или миелодиспластический синдром [2, 5, 14, 15].

### Описание случая

**Больной, 50 лет, в ноябре 2010 г. поступил в приемное отделение стационара с жалобами на желтушность склер, кожных покровов, потемнение мочи, невыраженную общую слабость, которые появились незадолго (около 2 нед) до госпитализации. Усиление желтушности стало поводом для обращения в стационар.**

*Из анамнеза известно, что пациент злоупотреблял алкоголем. Был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение с диагнозом хронический гепатит алкогольного генеза. В рамках дифференциальной диагностики синдрома желтухи были исключены вирусные гепатиты, онкопатология. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости был обнаружен конкремент в желчном пузыре до 15 мм, что могло бы служить причиной развития механической желтухи, однако конкремент был неподвижным, данных об обструкции желчевыводящих путей не было, и типичного приступа печеночной колики в анамнезе у больного не наблюдалось. В общем анализе крови отмечалась макроцитарная (средний объем эритроцитов — 114 фл), гиперхромная (среднее содержание гемоглобина в эритроците — 34,4 пг) анемия (уровень гемоглобина — 74 г/л), умеренно выраженный лейкоцитоз ( $16 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные нейтрофилы — 12 %). Сывороточное железо составило 20,17 мкмоль/л (норма 10,7–28 мкмоль/л). По данным биохимического анализа крови выявлены гипербилирубинемия (общий билирубин — 50,3 ммоль/л, прямой билирубин — 7,7 ммоль/л) и гиперферментемия (аланинаминотрансфераза — 50 Ед/л, аспартатаминотрансфераза — 54 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — 1026 Ед/л). Уровень витамина  $B_{12}$  в крови — 200 пг/мл (норма 200–1000 пг/мл). Данные изменения были расценены как проявления  $B_{12}$ -дефицитной анемии с учетом алкогольного генеза хронического гепатита. Пациенту была рекомендована заместительная терапия витамином  $B_{12}$  и фолиевой кислотой, на фоне которой наблюдалась слабopоложительная динамика в виде уменьшения желтушности кожи, склер и увеличения уровня гемоглобина до 84 г/л.*

*После выписки сохранялась желтушность склер и кожных покровов. При этом больной отмечал периодическое появление мочи черного цвета. Поскольку отсутствовал эффект от проводимой терапии, в марте 2011 г. он был повторно госпитализирован в стационар. Сохранялась макроцитарная и гиперхромная анемия с максимальными значениями уровня гемоглобина 93,5 г/л на фоне заместительной гемотрансфузионной терапии, лейкоцитоз до  $22 \times 10^9/\text{л}$ , также появился ретикулоцитоз до 5,8 %. По результатам биохимического анализа крови наблюдались гипербилирубинемия, преимущественно за счет фракции непрямого билирубина, и гиперферментемия. Индекс сферичности эритроцитов составил 2,3 (норма 3,4–3,9). Данные миелограммы были неспецифичны.*

*Характерная клиническая картина с выраженным синдромом желтухи, не сопровождающимся кожным зудом, а также данные лабораторных исследований свидетельствовали о наличии у пациента гемолитической анемии. В рамках определения аутоиммунного происхождения последней в ходе обследования были исключены ревматологические заболевания (антитела к ДНК — 4 МЕ/мл, волчаночный антикоагулянт — отрицатель-*



ный, LE-клетки, ревматоидный фактор не обнаружены, антистрептолизин-О — 165 МЕ/мл, циркулирующие иммунные комплексы — 3 ЕД, иммуноглобулины А, М и G в норме и т. д.). При нормальном уровне витамина B<sub>12</sub> и фолатов в крови, отсутствии эффекта от заместительной терапии не подтвердилась B<sub>12</sub>-фолиеводефицитная анемия на фоне алкогольного поражения печени. Значительное снижение индекса сферичности позволило предположить наличие у больного наследственной микросфероцитарной анемии.

В июне 2011 г. на фоне полного благополучия у пациента появились одышка, пульсация в ушах и он был повторно госпитализирован в стационар. Наблюдалось падение уровня гемоглобина до 53 г/л, нарастание ретикулоцитоза до 9,2 %, увеличение содержания ЛДГ до 2180 Ед/л. Данная симптоматика соответствовала клинической картине гемолитического криза. Неоднократно были получены отрицательные результаты определения свободного гемоглобина плазмы крови и мочи, гемосидерина в моче. Повторные резкие ухудшения состояния в виде усиления желтушного синдрома, лихорадки и выраженных признаков гипоксемии больной отмечал в июле и августе 2011 г. Во время нахождения в стационаре зарегистрированы тромбоз подключичной вены справа, а также гемосидеринурия.

Рецидивирующие гемолитические кризы, гемосидеринурия, тромбоз подключичной вены, исключение аутоиммунной и апластической анемии позволили предположить наличие у пациента приобретенной гемолитической анемии — ПНГ. Для подтверждения этого заболевания было проведено иммунофенотипирование крови методом проточной цитометрии. По его данным: эритроциты I типа (нормальная экспрессия CD59) — 87,0 %, II типа (частичный дефицит CD59) — 0,3 %, III типа (полный дефицит CD59) — 12,7 %; моноциты с дефицитом FLAER/CD14 — 93,3 %; гранулоциты с дефицитом FLAER/CD24 — 97,7 %. Иммунофенотипирование выявило наличие ПНГ-клона среди эритроцитов, гранулоцитов и моноцитов. С учетом огромного размера клона (на гранулоцитах 97,7 %) можно сделать вывод о том, что больной находился в крайне высокой зоне риска ПНГ-кризов, а значительная разница в клоне между гранулоцитами и эритроцитами, скорее всего, была обусловлена массивным гемолизом последних. Таким образом, подтвердилось наличие у пациента классической формы ПНГ с выра-

женным внутрисосудистым гемолизом (анемия, ретикулоцитоз, повышение уровня ЛДГ), костно-мозговой недостаточностью и тромботическими осложнениями. Заболевание имело тяжелое прогрессирующее течение с развитием трансфузионной зависимости, тромбозов.

На протяжении 3 лет пациент регулярно проходит стационарное лечение по поводу тяжелой степени анемии и гемолитических кризов, получает заместительную терапию компонентами крови, а также экулизу-мабом.

### Обсуждение

Необходимо отметить особенности данного клинического случая. Несмотря на нехарактерный для ПНГ возраст больного (50 лет), у него были зарегистрированы патогномоничные симптомы болезни: моча черного цвета, гемолитические кризы, тромбоз сосудов верхних конечностей. Патогномоничные лабораторные признаки (гемоглобинурия и гемосидеринурия) были обнаружены спустя несколько месяцев от начала заболевания после многократных ложноотрицательных результатов. Важно, что при наличии макроцитарной анемии индекс сферичности эритроцитов соответствовал микроцитозу, однако для ПНГ свойственна анемия с небольшими макроцитозом и полихроматофилией. Во время приступа ПНГ появляются шизоциты и нормобласты, но не микросфероциты. Микроцитоз характерен в случае, если больной теряет много железа с мочой в виде гемосидерина и гемоглобина [4], однако уровень сывороточного железа у данного пациента был в норме. В целом стоит отметить классическое течение заболевания. С учетом типичных клинических проявлений, а также результатов проведенного цитометрического исследования диагноз ПНГ не вызывает сомнений.

### Заключение

Описанный случай подтверждает, что клинические проявления ПНГ напоминают привычные для нас нозологии, что приводит к затяжному дифференциально-диагностическому поиску и, как следствие, к отсроченному лечению основного заболевания. На это стоит обращать внимание при диагностике патологических состояний, сопровождающихся синдромом желтухи и анемией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.И. Болезнь Маркиафавы—Микели (пароксизмальная ночная гемоглобинурия). Руководство по гематологии. Т. 2. М.: Медицина, 1985. С. 121—9. [Vorobiev A.I. Disease Markiafavy—Micheli (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria).

Manual of Hematology. Vol. 2. Moscow: Meditsina, 1985. P. 121—9. (In Russ.)].

2. Денхэм М.Д., Чанарин И. Болезни крови у пожилых. М.: Медицина, 1989. [Denham M.J., Chanarin I. Blood disorders

in the elderly. Moscow: Meditsina, 1989. (In Russ.)].

3. Dacie J.V., Lewis S.M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical manifestations, hematology and nature of the disease. Ser Hematol 1972;5(3):3—23.

4. Антонеску М., Апэтяну В., Берчану Шт. Клиническая гематология. Бухарест, 1985. [Antonescu M., Apetyanu V., Berchanu Sht. Clinical Hematology. Bucharest, 1985. (In Russ.)].
5. Абдулкадыров К.М. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы—Микели). Гематология: Новейший справочник. СПб.: Сова, 2004. С. 294—9. [Abdulkadirov K.M. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (disease Markiafavy—Micheli). Hematology: The latest guide. Saint Petersburg, 2004. P. 294—9. (In Russ.)].
6. Dworacki G., Sikora J., Mizera-Nyczak E. et al. Flow cytometric analysis of CD55 and CD59 expression on blood cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Folia Histochem Cytobiol* 2005;43(2):117—20.
7. Cui W., Lin Q., Zhang Z. Phenotypic analysis of affected peripheral erythroid for CD59 in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Chin Med J (Engl)* 2002;115(2):206—8.
8. Хоффбранд В., Петит Дж. Гематология. Атлас-справочник. М.: Практика, 2007. 408 с. [Hoffbrand V., Petit J. Hematology. Atlas-guide. Moscow: Praktika, 2007. 408 p. (In Russ.)].
9. Maciejewski J.P., Rivera C., Kook H. et al. Relationship between bone marrow failure syndromes and the presence of glycoposphatidyl inositol-anchored proteindeficient clones. *Br J Haematol* 2001;115(4):1015—22.
10. Rosse W.F., Hillmen P., Schreiber A.D. Immune-mediated hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004;48—62.
11. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Гематологический атлас. М.: ЭКСМО; СПб.: Сова, 2004, 242 с. [Lugovskaya S.A., Pochtart M.E. Hematology Atlas. Moscow: EXSMO; Saint Petersburg: Sova, 2004. 242 p. (In Russ.)].
12. Risitano A.M., Notaro R., Marando L. et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 2009;113(17):4094—100.
13. Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet* 2009;373(9665):759—67.
14. Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии. М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 1997. 560 с. [Wud M.E., Bann, P.A. Secrets of Hematology and Oncology. Moscow: Binom; Saint Petersburg: Nevskiy dialekt, 1997. 560 p. (In Russ.)].
15. Андерсон Ш. Атлас. Гематология. М.: Логосфера, 2007. 608 с. [Anderson Sh. Atlas. Hematology. Moscow: Logosphaera, 2007. 608 p. (In Russ.)].

# ПРИМЕНЕНИЕ ТРЕХКОМПОНЕНТНОЙ ФОРМЫ ЛЕВОДОПЫ (ЛЕВОДОПА/КАРБИДОПА/ЭНТАКАПОН) ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НОЧНЫХ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Т.К. Кулуа, Н.В. Фёдорова

Кафедра неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России;  
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

Центр экстрапирамидных заболеваний нервной системы Минздрава России;  
Россия, 125101, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5.

**Контакты:** Наталия Владимировна Фёдорова [natalia.fedorova@list.ru](mailto:natalia.fedorova@list.ru)

**Цель исследования** — описать клинический случай поздней стадии болезни Паркинсона (БП) с ночными симптомами и флуктуациями и представить успешный опыт применения трехкомпонентного препарата Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон) в виде однократной дозы перед сном.

**Больной В.**, 72 лет, обратился на кафедру неврологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» с жалобами на скованность движений, невозможность самостоятельно повернуться в постели, болезненные мышечные крампи, поверхностный сон с пробуждениями, частое мочеиспускание (5–6 раз) в ночной период. Первые симптомы появились 12 лет назад, когда больной стал отмечать медлительность, изменение почерка, неловкость при выполнении мелких движений правой рукой. С учетом симптоматики (выраженная ночная акинезия, гиперактивный мочевой пузырь, нарушения сна, крампи) и по результатам обследования установили диагноз: БП, акинетико-ригидная форма, степень тяжести 4 по шкале Хён–Яра. Проведена следующая коррекция терапии: доза амантадина осталась прежняя — 300 мг/сут, последний прием рекомендован не позднее 16.00, суточная доза леводопы — 700 мг, доза леводопы/бенсеразиды — 550 мг/сут (1 табл. × 3/4 табл. × 1 табл.). Вечерний прием леводопы заменен на трехкомпонентный препарат Сталево (леводопа 150 мг/карбидопа 37,5 мг/энтакапон 200 мг).

**Результаты.** Через 3 мес у пациента наблюдались уменьшение ночной и утренней акинезии, числа мочеиспусканий в ночное время (до 1 раза за ночь), болезненных судорог в икроножных мышцах, улучшение походки и сна.

**Заключение.** Применение комбинированного трехкомпонентного препарата Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон) эффективно в лечении БП на поздних стадиях. Его назначение в виде однократной дозы перед сном привело к регрессу ночных симптомов, улучшению сна и уменьшению выраженности моторных флуктуаций.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, ночной симптом, нарушение сна, моторная флуктуация, ночная лекарственная дискинезия, ночная акинезия, синдром беспокойных ног, крампи, леводопа/карбидопа/энтакапон, Сталево

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-53-58

## USE OF THREE-COMPONENT LEVODOPA (LEVODOPA/CARBIDOPA/ENTACAPONE) TO CORRECT NOCTURNAL SYMPTOMS OF PARKINSON'S DISEASE

T. K. Kulua, N. V. Fedorova

Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia;  
2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia;

Center of Extrapyramidal Diseases, Ministry of Health of Russia; 5 2<sup>nd</sup> Botkinsky Proezd, Moscow, 125101, Russia

**Objective:** to describe a clinical case of late-stage Parkinson's disease (PD) with nocturnal symptoms and fluctuations and to present successful experience in using the three-component drug Stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) as a single dose prior to sleep.

**Patient V.** aged 72 years took medical advice at the Department of Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, for complaints of constrained movements, inability to turn in bed independently, painful muscle cramps, light sleep with nocturnal awakenings, and frequent (5–6 times) urinations at night. The first symptoms of the disease appeared 12 years ago when the patient began to notice sluggishness, altered handwriting, and clumsiness during small movements of the right hand. By taking into account symptoms (obvious nocturnal akinesia, overactive bladder, sleep disorders, and cramps) and the results of his examination, the patient was diagnosed with the akinetic-rigid form of PD (4 Hoehn–Yahr scores). Therapy was corrected as follows: the dose of amantadine remained the same (300 mg); its last administration is recommended to be at 16:00; the daily dose of levodopa was 700 mg; that of levodopa/benserazide was 550 mg/day (1 tablet × 3/4 tablet × 1 tablet). The evening intake of levodopa was changed for that of the three-component drug Stalevo (levodopa 150 mg/carbidopa 37.5 mg/entacapone 200 mg).

**Results.** After 3 months, the patient was observed to have significant health improvement: reduced nocturnal and morning akinesia, better gait, a considerably smaller number of nocturnal urinations (less than once per night), regression of painful calf muscle cramps, and improved sleep.

**Conclusion.** The three-component drug Stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) is effective in treating late-stage PD. Its use as a single dose before going to bed has led to regressive nocturnal symptoms, better sleep, and lower motor fluctuations.

**Key words:** Parkinson's disease, nocturnal symptoms, sleep disorders, motor fluctuations, drug-induced nocturnal dyskinesias, nocturnal akinesia, restless legs syndrome, cramps, levodopa/carbidopa/entacapone, Stalevo

### Введение

Нарушение сна является наиболее значимым немоторным симптомом болезни Паркинсона (БП), от которого страдают фактически все пациенты с БП [1–5].

Данные о распространенности нарушения сна при БП варьируют у разных авторов от 40 до 90 % [1]. Поверхностный сон с частыми пробуждениями и трудности засыпания — самые ранние и частые выявляемые признаки, которые приводят к уменьшению общей продолжительности ночного сна, повышенной утомляемости и сонливости в дневное время [1, 2]. Из-за симптомов паркинсонизма в вечерний и ночной периоды, акатизии, синдрома беспокойных ног (СБН), тревоги, депрессии, приема противопаркинсонических средств у 2/3 лиц с БП возникает нарушение засыпания [3, 4]. Частые ночные пробуждения отмечают у 90 % пациентов с БП, они связаны с нарастанием симптомов паркинсонизма в ночное время и сокращением фазы быстрого сна (REM-фазы). Пробуждения и трудности засыпания могут являться результатом непосредственного влияния болезни на структуру сна [5].

Ночные симптомы БП зависят от клинической формы, степени тяжести и темпа прогрессирования заболевания, обычно проявляются на развернутых стадиях и чаще встречаются у больных с акинетико-ригидной формой БП. Наличие в клинической картине ночных симптомов БП значительно увеличивает степень выраженности эмоциональных нарушений и ухудшает повседневную активность и качество жизни пациентов.

### Описание случая

**Пациент В.,** 72 лет, обратился на кафедру неврологии Российской медицинской академии последипломного образования и в Центр экстрапирамидных заболеваний нервной системы с жалобами на скованность движений, невозможность самостоятельно повернуться в постели, болезненные мышечные судороги, поверхностный сон с пробуждениями и частое мочеиспускание (5–6 раз) в ночной период. Первые симптомы появились 12 лет назад, когда больной стал отмечать медлительность, изменение почерка, неловкость при выполнении мелких движений правой рукой. В 2003 г. был поставлен диагноз БП. Назначен амантадин в дозе 300 мг/сут с незначительным эффектом. Прием препаратов леводопы начал с 2005 г. На момент осмотра (апрель 2015 г.) принимает аман-

тадин в дозе 300 мг/сут, двухкомпонентный препарат леводопы/бенсеразид 700 мг/сут (1 табл. × 3/4 табл. × 1 табл. × 3/4 табл.).

**Клиническая картина:** гипомимия, гипокинезия, значительное повышение тонуса по пластическому типу (больше справа), двухсторонний ахейрокинез, выраженная поструральная нестабильность, ночная акинезия (самостоятельно не может повернуться в постели), никтурия (до 5–6 мочеиспусканий за ночь), нарушение сна (поверхностный сон с частыми ночными пробуждениями), крампи. Поставлен диагноз: БП, акинетико-ригидная форма, степень тяжести 4 по шкале Хён–Яра.

Проведена следующая коррекция терапии: суточные дозы амантадина и леводопы остались прежними — 300 и 700 мг соответственно, но с учетом нарушения сна последний прием амантадина рекомендован не позднее 16.00; доза леводопы/бенсеразида была уменьшена до 550 мг/сут (1 табл. × 3/4 табл. × 1 табл.). Кроме того, вечерний прием леводопы заменен на трехкомпонентный препарат Сталево (леводопы/карбидопы/энтакапон) в дозе, эквивалентной дозе двухкомпонентного препарата леводопы (1 табл.: леводопы 150 мг/карбидопы 37,5 мг/энтакапон 200 мг). При повторном осмотре через 3 мес пациент отметил уменьшение ночной и утренней акинезии, числа мочеиспусканий (до 1 раза) в ночное время, болезненных судорог в икроножных мышцах, улучшение походки и сна.

### Обсуждение

Применение трехкомпонентного препарата Сталево (леводопы/карбидопы/энтакапон) в виде однократной дозы перед сном обеспечило регресс ночных симптомов БП (акинезии, никтурии и нарушения сна).

Более чем у 90 % пациентов с БП выявляются симптомы заболевания, проявляющиеся в ночной период с разной степенью выраженности [1–5]. В настоящее время многие авторы выделяют моторные и немоторные симптомы БП [1, 3, 4].

К моторным ночным симптомам относятся ночные акинезия и акатизия, крампи, дистония, СБН и периодические движения конечностями.

Немоторные ночные симптомы: нарушения сна (трудность засыпания, поверхностный сон с частыми ночными пробуждениями, раннее пробуждение и тесно связанная с ними чрезмерная дневная сонливость),



вегетативные нарушения (никтурия, ночное недержание мочи, гипергидроз, панические атаки ночью), аффективные и психотические расстройства (ночные кошмары, галлюцинации, иллюзии и психомоторное возбуждение во сне).

Ночная акинезия выявляется у 60–80 % пациентов с БП. Больные оказываются не в состоянии регулярно менять позу во время сна, что приводит к нарастающему дискомфорту и пробуждению [1, 3].

У некоторых пациентов с БП в вечерний и ночной периоды появляется чувство беспокойства, императивно заставляющее их совершать движения (ночная акатизия). При БП акатизия нередко возникает у больных с моторными флюктуациями, вызванными длительным приемом леводопы, особенно во время прекращения действия очередной дозы, либо в период начала и прекращения действия дозы (как разновидность двухфазной дискинезии).

У 55 % пациентов с БП ночью возникают крампи — болезненные произвольные мышечные спазмы, чаще в мышцах голени и стопы, реже в двуглавой мышце плеча или разгибателях пальцев кисти, продолжающиеся от нескольких секунд до нескольких минут.

СБН характеризуется неприятными ощущениями в нижних конечностях, проявляющиеся в покое в вечернее и ночное время, вынуждающие больного совершать устранивающие их движения и часто приводящие к нарушению сна. По данным K.R. Chaudhuri и соавт. [3, 4], СБН выявляется у 19,5 % пациентов с БП, а по F. Stocchi и соавт. [2] — в 6,25 % случаев. Нарушения сна при СБН усугубляют периодические движения конечностями, которые возникают во сне у 80 % лиц с СБН.

Ночные лекарственные дискинезии также являются моторными ночными симптомами БП. К ним относятся хореоформный гиперкинез, оромандибулярная дискинезия, реже — миоклония, тики. Ночная дистония периода «выключения» часто бывает болезненной и значительно нарушает сон.

Наиболее социально дезадаптирующим вегетативным расстройством считается нарушение мочеиспускания, которое развивается при прогрессировании БП в 60–80 % случаев и представлено в основном синдромом гиперактивного мочевого пузыря. Согласно исследованию A.J. Lees и соавт. [1], у 70 % лиц с БП выявляется никтурия — любое пробуждение от сна, за которым следует мочеиспускание, а также обильное ночное мочеиспускание.

«Золотой стандарт» фармакотерапии БП — назначение препаратов леводопы, которые у большинства пациентов производят значительный терапевтический эффект, уменьшая выраженность основных симптомов (ригидности, гипокинезии и тремора). Леводопу обычно хорошо переносят, улучшает повседневную активность и качество жизни больных, снижает смертность при БП и увеличивает продолжительность

2–4-й стадий заболевания без прогрессирования [2, 3]. К недостаткам леводопы следует отнести: низкую биодоступность, непостоянную абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, короткий период полужизни в плазме, пульсирующую, нефизиологическую стимуляцию рецепторов дофамина при прогрессирующей гибели нигростриарных нейронов, постепенное снижение фармакотерапевтического эффекта с течением заболевания, развитие лекарственных дискинезий, а также двигательных флюктуаций, которые возникают более чем у 40 % больных уже после 2–3 лет постоянного приема. В среднем риск появления двигательных флюктуаций и дискинезий увеличивается на 10 % в год при продолжительной леводопатерапии. Моторные флюктуации развиваются в случаях, если погибает более 95 % нигростриарных нейронов, клинически чаще всего проявляются феноменом «изнашивания» («истощения») эффекта дозы [4–6].

Широкий спектр ночных симптомов и их комбинация у пациентов с БП требует индивидуального подхода к проведению корригирующей терапии.

Лицам с нарушением сна в первую очередь выполняют коррекцию дофаминергической терапии и рекомендуют соблюдение гигиены сна: ложиться спать и вставать в одно и то же время, создавать спокойные условия в комнате для ночного сна, исключить дневной сон, не употреблять на ночь алкоголь, никотин, чай или кофе, избегать по возможности перед сном физическую и умственную нагрузку, а также стрессовые ситуации.

Для выявления и оценки степени выраженности ночных симптомов БП пациентов обследуют с помощью наиболее распространенных шкал и опросников, шкалы сна БП (PDSS) [7] и шкалы сонливости Эпворта (ESS) [8]. В зависимости от их характера проводят индивидуальную коррекцию дофаминергической терапии.

Проводимые в Центре экстрапирамидных заболеваний нервной системы открытое рандомизированное перекрестное исследование, посвященное изучению фармакокинетики однократной дозы леводопы/карбидопы/энтакапон 200 и леводопы/карбидопы контролируемого высвобождения 200, а также изучение эффективности леводопы/карбидопы/энтакапон коррекции ночных симптомов БП при приеме однократной дозы перед сном показали статистически значимое снижение выраженности симптомов БП, проявляющихся в ночное время [9–12].

Коррекция симптомов БП, в том числе нарушения сна, сама по себе приводит к уменьшению чрезмерной дневной сонливости. Однако пациентам с тяжелой степенью БП по шкале сонливости Эпворта необходимо снижение дозы агониста дофаминовых рецепторов вплоть до полной его отмены.

Если проводимая терапия оказывается неэффективной, рекомендованы более объективные методы исследования (полисомнография или актиграфия).

Примеры перехода с двухкомпонентного препарата леводопы на Сталево

Ранее применявшаяся схема приема	Новая схема приема
Леводопа/бензеразид 50/12,5, 3 раза в сутки (суточная доза леводопы 150 мг)	Сталево 50, 3 раза в сутки (суточная доза леводопы 150 мг)
Леводопа/бензеразид 100/25, 4 раза в сутки (суточная доза леводопы 400 мг)	Сталево 100, 4 раза в сутки (суточная доза леводопы 400 мг)
Леводопа/бензеразид с замедленным высвобождением 100/25, 2 табл. 3 раза в сутки (суточная доза леводопы 600 мг)	Сталево 100 + леводопа/бензеразид 100/25, 3 раза в сутки (суточная доза леводопы 600 мг)
Леводопа/карбидопа 125/12,5, 4 раза в сутки (суточная доза леводопы 500 мг)	Сталево 150, 3 раза в сутки (суточная доза леводопы 450 мг)
Леводопа/карбидопа 250/25, 4 раза в сутки (суточная доза леводопы 1000 мг)	1-й вариант: Сталево 150 + леводопа/бензеразид 100/25, 4 раза в сутки (суточная доза леводопы 1000 мг) 2-й вариант: Сталево 100 + леводопа/карбидопа 125/12,5, 4 раза в сутки (суточная доза леводопы 900 мг)
Леводопа/карбидопа 250/25, 3 раза в сутки (суточная доза леводопы 750 мг)	Сталево 50 + леводопа/бензеразид 200/50, 3 раза в сутки (суточная доза леводопы 750 мг)

Таким образом, очевидна необходимость диагностики, оценки степени выраженности и комплексного лечения проявлений БП в ночное время, что позволяет существенно улучшить показатели качества жизни и повседневную активность.

На протяжении последних нескольких десятилетий для лечения пациентов с БП применяют двухкомпонентные препараты, содержащие леводопу и ингибитор периферической ДОФА-декарбоксилазы (ДДК), вызывающий торможение периферического декарбоксилирования леводопы. В качестве ингибиторов ДДК используются бензеразид и карбидопа, их добавление позволило в несколько раз увеличить биодоступность леводопы и уменьшить число побочных эффектов. В настоящее время применяют стандартные формы с коротким периодом полужизни леводопы, быстрорастворимые и пролонгированные формы с постепенным ее высвобождением в желудке.

Основными причинами развития моторных флюктуаций, в том числе ночной акинезии при БП являются колебания концентрации леводопы в плазме крови из-за короткого периода полужизни двухкомпонентных препаратов (леводопа/ингибитор ДДК).

С 2003 г. для лечения БП используется трехкомпонентный препарат Сталево, содержащий леводопу, карбидопу и ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (энтакапон), позволяющий создать более равномерную концентрацию леводопы в плазме крови, что обеспечивает постоянную, близкую к физиологическим

условиям стимуляцию дофаминовых рецепторов. Преимущества трехкомпонентного препарата Сталево:

- более высокая биодоступность леводопы;
- увеличение периода полужизни леводопы в крови до 85 %;
- более стабильная и высокая концентрация леводопы в крови;
- увеличение продолжительности действия каждой принятой дозы леводопы.

Леводопа в составе Сталево лишается своего главного недостатка — короткого периода полужизни в плазме — который предопределяет пульсирующую стимуляцию дофаминовых рецепторов полосатого тела.

Таким образом, комбинация леводопы с карбидопой и энтакапоном в составе Сталево может обеспечивать более физиологичную тоническую активацию дофаминовых рецепторов.

Если после приема двухкомпонентного препарата леводопы у пациента с БП развиваются моторные флюктуации, его рационально перевести на трехкомпонентный препарат, содержащий энтакапон (см. таблицу).

### Заключение

Для коррекции основных проявлений БП в ночное время целесообразно и фармакоэкономически выгодно назначение трехкомпонентной формы леводопы — леводопа/карбидопа/энтакапон в виде однократной дозы перед сном [11, 12].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lees A.J., Blackburn N.A., Campbell V.L. The nighttime problems of Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1988;11(6):512–9.
2. Stocchi F., Brusa L., Vacca L. et al. Sleep disturbances in Parkinson's disease. Eur J Neurol 2000;7(Suppl 4):21–5.
3. Chaudhuri K.R. Nocturnal symptom complex in PD and its management. Neurology 2003;61(6 Suppl 3):S17–23.

4. Chaudhuri K.R., Pal S., Bridgman K., Trenkwalder C. Achieving 24-hour control of Parkinson's disease symptoms; use of objective measures to improve nocturnal disability. *Eur Neurol* 2001;46(Suppl 1):3–10.
5. Suzuki K., Miyamoto M., Miyamoto T. et al. Sleep disturbances associated with Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2011.
6. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20(1):5–15.
7. Chaudhuri K.R., Pal S., DiMarco A. et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):629–35.
8. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Ep – worth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540–5.
9. Kuoppamäki M., Korpela K., Marttila R. et al. Comparison of pharmacokinetic profile of levodopa throughout the day between levodopa/carbidopa/entacapone and levodopa/carbidopa when administered four or five times daily. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(5):443–55.
10. Фёдорова Н.В., Левин О.С., Смоленцева И.Г., Кулуа Т.К. Препарат леводопы нового поколения Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон) в лечении болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2006;106(9):39–46. [Fedorova N.V., Levin O.S., Smolentseva I.G., Kulua T.K. Stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) – levodopa drug of new generation for management of Parkinson disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2006;106(9):39–46. (In Russ.)].
11. Кулуа Т.К., Фёдорова Н.В., Поповкина О.А. Ночные моторные симптомы болезни Паркинсона и их коррекция трехкомпонентным препаратом леводопа/карбидопа/энтакапон. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011;111(9–2):45–50. [Kulua T.K., Fedorova N.V., Popovkina O.A. Night motor symptoms of Parkinson disease and their correction by three-component drug of levodopa/carbidopa/entacapone. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2011;111(9–2):45–50. (In Russ.)].
12. Кулуа Т.К., Фёдорова Н.В. Ночные симптомы болезни Паркинсона и подходы к их коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(12):62–6. [Kulua T.K., Fedorova N.V. Night symptoms of Parkinson disease and approaches to their correction. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2013;113(12):62–6. (In Russ.)].





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

## НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



## НАШИ КНИГИ



Книги и другие наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу:  
г. Москва, Каширское ш., 24, стр. 15

и по телефону:  
+7 (499) 929-96-19.

Адрес электронной почты:  
[abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)

## НАШИ САЙТЫ



[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)



[www.oncoproct.ru](http://www.oncoproct.ru)



[www.roou.ru](http://www.roou.ru)



[www.hnonco.ru](http://www.hnonco.ru)



[www.netoncology.ru](http://www.netoncology.ru)



[www.urotoday.ru](http://www.urotoday.ru)



[www.neuromuscular.ru](http://www.neuromuscular.ru)



[www.breastcancersociety.ru](http://www.breastcancersociety.ru)



# МАТЕРИАЛЫ

III НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ  
«НЕСТЕРОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

18 марта 2015 г.  
г. Москва

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антиген	РА – ревматоидный артрит
АД – артериальное давление	РФ – ревматоидный фактор
АЛТ – аланинаминотрансфераза	СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани
АНФ – антинуклеарный фактор	СКВ – системная красная волчанка
АСТ – аспаратаминотрансфераза	СНК – студенческий научный кружок
АТ – антитела	СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ГКБ – городская клиническая больница	С-РБ – С-реактивный белок
ДМ – дерматомиозит	тРНК – транспортная рибонуклеиновая кислота
КТ – компьютерная томография	УЗИ – ультразвуковое исследование
КФК – креатинфосфокиназа	УП – узелковый полиартериит
ЛДГ – лактатдегидрогеназа	УЭ – узловатая эритема
МНО – международное нормализованное отношение	ЧСС – частота сердечных сокращений
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты	ЩФ – щелочная фосфатаза
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция	ЭхоКГ – эхокардиография
	Ig – иммуноглобулин

## КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ, ВРАЧЕЙ И СТУДЕНТОВ

18 марта 2015 г. состоялся Конкурс молодых ученых, врачей и студентов, проводимый в рамках III Научно-практической конференции «Нестеровские чтения». В конференции приняли участие более 200 студентов, молодых ученых и врачей. Конференцию открыла заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», д.м.н., профессор Надежда Александровна Шостак лекцией «Диффузные заболевания соединительной ткани и беременность». Были показаны современные алгоритмы ведения беременных, страдающих СКВ и системной склеродермией, рассмотрены вопросы планирования беременности и терапевтической тактики соответственно триместрам беременности.

Программа конкурса включала 14 докладов студентов и молодых ученых с описанием клинических случаев ревматических заболеваний. Были представлены уникальные наблюдения за пациентами со смешанным заболеванием соединительной ткани, системной склеродермией, первичным билиарным циррозом, IgG4-ассоциированным склерозирующим холангитом и болезнью Стилла взрослых, редкие случаи течения разнообразных форм системных васкулитов, рассмотрены трудности дифференциального поиска при УЭ, болезни Вебера—Крисчена и недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Особый интерес вызвали доклады молодых представителей казанской ревматологической школы: их отличили профессионализм, академичный стиль изложения и индивидуализированный подход к каждому больному.

### Победители конкурса

#### Студенты

**I место:** *Е.И. Ковтун*, студентка 3-го курса, педиатрический факультет РНИМУ им. Н.И. Пирогова, СНК

кафедры пропедевтики внутренних болезней и лучевой диагностики педиатрического факультета; научные руководители — к.м.н., доцент И.А. Мелентьев; к.м.н., доцент Ю.Ю. Голубев.

**II место:** *М.М. Шебзухова, Н.С. Грачёв*, студенты 4-го курса, лечебный факультет РНИМУ им. Н.И. Пирогова, СНК кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова; научный руководитель — к.м.н., доцент А.А. Мурадянц.

#### III место:

• *Р.О. Демидов*, студент 6-го курса, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии; научный руководитель — к.м.н., доцент С.А. Лапшина;

• *К.А. Горская*, студентка 6-го курса, лечебный факультет РНИМУ им. Н.И. Пирогова, СНК кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова; научный руководитель — к.м.н., доцент А.А. Мурадянц.

#### Молодые ученые и врачи

**I место:** *Т.Ю. Афанасьева*, врач-ординатор, Казанский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии; научные руководители — д.м.н., доцент Д.И. Абдулганиева, к.м.н., доцент С.А. Лапшина.

**Специальный приз** от профессора Н.А. Шостак получили клинический ординатор *Е.Н. Белоусова* и ассистент *М.С. Протопопов* (Казанский государственный медицинский университет) за доклад «Иммуноглобулин G4 (IgG4) — связанные системные заболевания: случай IgG4-ассоциированного склерозирующего холангита».

*Поздравляем всех участников и призеров конференции!*

## ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ\*

### ТРУДНЫЙ ПУТЬ К ДИАГНОЗУ БОЛЕЗНИ ВЕБЕРА—КРИСЧЕНА

**Т.Ю. Афанасьева**

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Болезнь Вебера—Крисчена — идиопатическое иммуноаллергическое воспаление жировой ткани, характеризующееся лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией, некрозами, липогранулемами выстланными крупными клетками с пенистой цитоплазмой. Заболевание впервые было описано в 1882 г. К. Пфейфером и затем в 1925 и 1928 гг. Ф. Вебером и Г. Крисченом. На сегодняшний день в литературе опубликовано около 250 случаев этого заболевания. Приводим собственное наблюдение панникулита Вебера—Крисчена.

**Пациентка Н., 32 лет, в сентябре 2013 г. обратилась к ревматологу с жалобами на болезненные подкожные уплотнения в области правого плеча, грудной клетки, спины, живота; озноб в ночное время суток; субфебрилитет. Данные симптомы впервые появились в октябре 2012 г. В феврале 2013 г. на консультации у хирурга был диагностирован липоматоз. В мае 2013 г. после переохладжения образования увеличились в размерах, стали резко болезненными, отмечались гиперемия кожи над ними и повышение температуры тела до 38,5 °С. Терапевтом выявлено увеличение СОЭ до 31–61 мм/ч, поставлен диагноз: УЭ. Для исключения туберкулеза и саркоидоза проведена рентгенография органов грудной клетки. Назначен преднизолон 10 мг/сут, на фоне приема которого уменьшилась болезненность, появилась синюшность кожи над узлами, субфебрилитет сохранялся. В конце августа 2013 г. после перенесенной вирусной инфекции в течение суток возникли подкожные уплотнения на ногах, резкая болезненность узлов, лихорадка до 38,5 °С. Для исключения онкологического процесса направлена к онкологу. По результатам биопсии участка уплотнений обнаружены признаки хронического воспаления без неопластических изменений. На фоне увеличения дозы преднизолона до 20 мг/сут сохранялась лихорадка, болезненность узлов. Самостоятельная попытка отмены препарата на 2 дня привела к резкому повышению температуры тела до 40 °С, прием преднизолона был возобновлен с увеличением дозы до 25 мг/сут.**

**При осмотре ревматологом отмечались болезненные подкожные уплотнения в области правого плеча, грудной клетки, спины, живота, правого бедра, синюшность кожи над узлами, повышение температуры тела до 37,5 °С. По данным лабораторных исследований выявлено увеличение СОЭ до 57 мм/ч. Проведена ревизия взятого ранее**

**биопсийного материала, обнаружены выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация подкожной жировой клетчатки, активная резорбция погибших жировых клеток тканевыми гистиоцитами, участки поствоспалительного склероза с замещением жировой ткани волокнистой соединительной. На основании клинической картины, лабораторных данных и результатов биопсии поставлен диагноз: панникулит Вебера — Крисчена, подострое течение, высокой степени активности. На фоне пульс-терапии преднизолоном (доза на постоянный прием увеличена до 45 мг/сут) отмечались снижение температуры тела, безболезненность узлов, кожа над ними приобрела серый оттенок, появилась втянутость, новые элементы не образовывались. При повторных госпитализациях в октябре и ноябре 2013 г. температура тела была в пределах нормы, над узлами наблюдались слабая гиперпигментация и втянутость кожи. Ввиду сохранения активности болезни проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, назначен азатиоприн 100 мг/сут. Доза преднизолона на сегодняшний день составляет 30 мг/сут, планируется ее дальнейшее снижение.**

Рассмотренный клинический случай демонстрирует сложность диагностического поиска при данной нозологии и необходимость тщательного исследования при диагностике и лечении различными специалистами.

### ИММУНОГЛОБУЛИН G4-СВЯЗАННЫЕ СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СЛУЧАЙ ИММУНОГЛОБУЛИН- G4-АССОЦИИРОВАННОГО СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ХОЛАНГИТА

**Е.Н. Белоусова, М.С. Протопопов**

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Иммуноглобулин G4-связанные системные заболевания (IgG4-CC3) — группа патологий, поражающих различные органы и ткани, зачастую протекающих под маской злокачественных, инфекционных и воспалительных заболеваний. В качестве самостоятельной нозологической единицы IgG4-CC3 были выделены только в XXI в. В 2001 г. впервые было доказано, что ряд форм аутоиммунного панкреатита ассоциирован с повышением сывороточной концентрации IgG4, а в 2003 г. были выделены IgG4-CC3, не поражающие поджелудочную железу. В настоящее время к IgG4-CC3 отнесены аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит, болезнь Микулича, склерозирующий псевдотумор орбит и другие формы. Диагноз

\* Тезисы не рецензировались и публикуются в оригинальной авторской редакции.



IgG4-CC3 устанавливается на основании характерных для определенного подвида клинических признаков в сочетании с обязательными атрибутами — повышением уровня IgG4 в крови и/или выявлением презентирования IgG4-плазмацитами. IgG4-CC3 в основном страдают лица среднего возраста, чаще мужчины. По некоторым источникам такие заболевания хорошо отвечают на терапию глюкокортикоидами. В качестве примера IgG4-CC3 с мультифокальным поражением приводим следующий клинический случай.

**Пациент X.**, 30 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение Республиканской клинической больницы (Казань) в июне 2013 г. с жалобами на повышение температуры тела до 38 °С, озноб на протяжении дня, желтушность кожи, острые боли в животе, жидкий стул 2 раза в день с 1–2 каплями алой крови в конце дефекации. Из анамнеза известно, что в 2001 г. был 1-й эпизод желтухи с ахоличным калом, вирусные гепатиты исключены. Далее периодически возникали кожный зуд, жидкий стул с кровью. Больной к врачам не обращался, лечение не получал.

По данным лабораторных исследований: СОЭ 58 мм/ч, билирубин общий 128,2 ммоль/л, билирубин прямой 56,7 ммоль/л, АЛТ 289 Ед/л, АСТ 331 Ед/л, ЩФ 907 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 569 Ед/л, С-РБ 160 мг/мл. По результатам ретроградной холангиопанкреатографии — холедох шириной до 3–4 мм, сужение внутривенных протоков. При колоноскопии обнаружены признаки язвенного колита, тотальное поражение. При гистологическом исследовании биоптата восходящей кишки выявлена массивная лимфоидная инфильтрация. По результатам КТ — выраженная лимфоаденопатия мезентериальных и забрюшинных лимфатических узлов. Проведен дифференциальный диагноз язвенного колита в сочетании с первичным склерозирующим холангитом и системным лимфопрлиферативным заболеванием.

С учетом выраженной симптоматики панкреатита, признаков склерозирующего холангита, многообразия клинических симптомов, повышения уровней острофазовых показателей воспаления и IgG4 в крови ( $\geq 2,5$  г/л при норме 0,1–1,2 г/л) был поставлен диагноз: IgG4-CC3 (склерозирующий холангит с исходом в цирроз печени, активный, с выраженным холестазом, аутоиммунный панкреатит, неклассифицируемый колит).

Больной консультирован в г. Москве в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой и в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова в октябре 2013 г., где диагноз был подтвержден. Назначено лечение: преднизолон 60 мг/сут с постепенным снижением дозы, месалазин 3 г/сут, урсодезоксихолевая кислота, ферментные препараты. На фоне терапии отмечалось некоторое улучшение, доза преднизолона была постепенно снижена до 30 мг/сут, однако иммунологическая активность заболевания, повышение уровня IgG4 сохранялись.

## ДЕРМАТОМИОЗИТ С АНТИСИНТЕТАЗНЫМ СИНДРОМОМ

Т.Е. Вищипанова, И.Г. Гордеев, В.Н. Соболева,  
Н.А. Волков, Ю.М. Машукова

Кафедра госпитальной терапии № 1 ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

Дерматомиозит — диффузное прогрессирующее воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением поперечно-полосатой и гладкой мускулатуры с нарушением двигательной функции, поражением кожи в виде эритемы и отека, часто затрагивающее внутренние органы. Аутоиммунный компонент при ДМ может быть представлен антисинтетазными АТ к синтетазам тРНК (Jo-1, PL-7, PL-12). У больных с антисинтетазными АТ выявляется сходная клиническая картина — антисинтетазный синдром: острое начало, лихорадка, симметричный артрит мелких суставов кистей и лучезапястных суставов (90 %), иногда сопровождающийся периартикулярным кальцинозом, синдром Рейно, симптом «руки механика». У 50–75 % пациентов развивается интерстициальное поражение легких или фиброзирующий альвеолит (интерстициальная болезнь легких).

**Больная И.**, 32 лет, доставлена в тяжелом состоянии в ГКБ № 15 с подозрением на пневмонию в марте 2013 г. Жалобы на повышение температуры тела до 39 °С, кашель, одышку, озноб, общую слабость. Болезнь появилась остро, наблюдались слабость и лихорадка до 39–40 °С, затем присоединились кашель и одышка. При поступлении: кожные покровы бледные, частота дыхательных движений — 32 в минуту. По данным перкуссии легких — притупление над нижними отделами с 2 сторон, аускультации легких — крепитация. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. ЧСС — 110 уд/мин. АД — 110/75 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Общий анализ крови: гемоглобин 110 г/л, эритроциты  $3,88 \times 10^{12}/л$ , лейкоциты  $30,4 \times 10^9/л$ , нейтрофилы 94 %, лимфоциты 3 %, СОЭ 40 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок 38 г/л, альбумин 18 г/л, АСТ 741 Ед/л, АЛТ 467 Ед/л, ЛДГ 2050 Ед/л, глюкоза 4,6 г/л. По данным рентгенографии органов грудной клетки — двусторонняя нижнедолевая пневмония. Был поставлен диагноз: внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония тяжелого течения. Проводилась дезинтоксикационная и антибактериальная терапия, однако состояние больной оставалось тяжелым. На 14-е сутки сохранялись жалобы на слабость и боль в ногах, вплоть до невозможности движения. Затем присоединились слабость и боль в руках, в проксимальных отделах конечностей. Отмечалось увеличение околушных слюнных желез. В анализах: КФК 1258 Ед/л. Вероятность полимиозита. Назначен преднизолон 60 мг, на его фоне мышечная слабость уменьшилась, нормализовались количество лейкоцитов ( $8,1 \times 10^9/л$ ) и темпе-

ратура тела. При повторной рентгенографии органов грудной клетки наблюдалась положительная динамика. Больная была переведена в терапевтическое отделение. По данным КТ органов грудной клетки обнаружены множественные мелкоочаговые затемнения и сетчатая деформация легочного рисунка. Эти изменения были расценены как симптомы фиброзирующего альвеолита 1-го типа при ДМ. Несмотря на проводимую терапию у пациентки появились дисфагия, охриплость голоса, изменения кожи ладоней и стоп (сухая, с гиперпигментацией, гиперкератозом и трещинами), папулы красно-фиолетового цвета в области суставов пальцев рук. Данная симптоматика и выявленные изменения в легких при КТ высокого разрешения свидетельствовали о наличии ДМ с антисинтетазным синдромом. Анализ крови на АТ к Jo-1 оказался положительным (133,2 Ед/мл при норме до 25,0 Ед/мл). По результатам игольчатой электромиографии — снижение потенциала действия, спонтанная активность, полифазная регистрация миопатического паттерна. На основании клинической картины (проксимальная мышечная слабость, поражение дыхательной мускулатуры, дисфагия, охриплость, наличие папул Готтмана, «рука механика», интерстициальное поражение легких), данных лабораторных и инструментальных исследований (повышение уровней КФК, АСТ, АЛТ, ЛДГ, наличие АТ к Jo-1 в высоком титре, характерные изменения игольчатой электромиографии) поставлен диагноз: ДМ острого течения с антисинтетазным синдромом.

Пациентка была переведена в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой для дальнейшего специфического лечения. Эффекта от преднизолона 90 мг, циклофосфамида 1000–1200 мг в месяц, ритуксимаба не было. Вскоре больная умерла, патологоанатомическое вскрытие не проводилось. Неблагоприятный прогноз объясняется наличием антисинтетазного синдрома с развитием фиброзирующего альвеолита 1-го типа, тяжелым течением миозита.

Уникальность данного клинического случая обусловлена развитием интерстициального поражения легких в дебюте заболевания с последующим вовлечением в процесс поперечно-полосатой мускулатуры и только затем — кожи и гладких мышц.

#### ХРОНИЧЕСКАЯ ИДИОПАТИЧЕСКАЯ УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА.

#### ПОДХОДЫ К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

**К.А. Горская**

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова  
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
Минздрава России, Москва

**Пациентка Б.**, 56 лет, поступила в ревматологическое отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на постоянное повышение температуры тела до 38 °С. Из анамнеза известно, что в 1990 г., со слов больной,

после введения баралгина поднялась температура тела, появилась гиперемия и выраженный отек правой голени с последующим образованием болезненных узлов на обеих нижних конечностях. При госпитализации был поставлен диагноз: УЭ. После присоединения болей в голеностопных суставах был назначен метилпреднизолон в дозе 8 мг/сут. С 1993 г. доза препарата была увеличена до 20 мг/сут, добавлен хлорохин 0,25 мг/сут. На фоне лечения симптомы несколько уменьшились, но субфебрильная лихорадка сохранялась. В 2000 г. возникла резкая боль в правом глазу и двоение. Диагностировали синдром Толоса—Ханта аутоиммунной этиологии с поражением VI пары и I ветви V пары черепно-мозговых нервов справа.

Спустя 12 лет от начала лечения пероральными глюкокортикоидами у пациентки появились такие симптомы синдрома Кушинга, как ожирение, повышение АД и нарушение толерантности к глюкозе. Был поставлен диагноз: медикаментозный гиперкортицизм. Доза преднизолона снижена до 5 мг/сут. В последующие 9 лет УЭ протекала с периодическими обострениями, ведущими к госпитализациям. К терапии был добавлен сульфасалазин для уменьшения числа обострений. В 2012 г. диагностировали болезнь Винивартера (болезнь Бюргера или облитерирующий тромбангиит), но впоследствии диагноз не был подтвержден.

Во время настоящей госпитализации у больной состояние средней тяжести. При осмотре температура тела 37,4 °С. Кожа нижних конечностей гиперпигментирована, пальпируются безболезненные подкожные узлы диаметром до 4 см на бедрах и узелки в области шеи, правой щеки, правого века и левого уха. Кожа голеней с выраженными трофическими нарушениями, увеличены подкожные вены нижних конечностей в виде конгломератов. При обследовании обнаружена железодефицитная анемия (гемоглобин 85 г, железо 4 г), увеличение СОЭ, С-РБ. По результатам инструментальных исследований (мультирезовой спиральной КТ органов грудной клетки, эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии с биопсией) клинически значимых отклонений не выявлено. По данным биопсии кожно-мышечного лоскута в подкожной жировой клетчатке — септальное распространение воспалительного инфильтрата и васкулиты с преимущественной пролиферацией эндотелия, на основании чего был установлен диагноз: рецидивирующая УЭ. Проводилась дифференциальная диагностика заболеваний — причин вторичной УЭ (саркоидоз, инфекционные, злокачественные и диффузные заболевания соединительной ткани) и других патологий (панникулиты, васкулиты, тромбофлебит). На основании всех результатов поставлен основной клинический диагноз: идиопатическая хроническая рецидивирующая УЭ. Осложнения: медикаментозный гиперкортицизм; нарушение толерантности к глюкозе; артериальная гипертензия II стадии, II степени, 3-й группы риска; недостаточность кровообращения 0 стадии; анемия (железодефицитная) хронических заболеваний средней степени тяжести.

*Сопутствующие заболевания: варикозное расширение вен нижних конечностей, хронический гастрит, эзофагит. Рекомендованно лечение: метилпреднизолон 6 мг, сульфасалазин 1 г/сут, гидроксихлорохин 200мг, препараты железа, кальция и витамина D, бисопролол 5мг, омега-3 20мг, НПВП по необходимости.*

УЭ — воспалительное поражение мелких сосудов кожи и подкожной жировой клетчатки. Выделяют идиопатическую и вторичную формы. По современной российской классификации УЭ относят к гиподермальным ангиитам, хотя зарубежные авторы считают ее подтипом панникулитов.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует трудности диагностики идиопатической УЭ, связанные с широким кругом этиологических факторов и отсутствием четких критериев данного заболевания. Определение характера течения болезни, поражения различных органов, исключение сходных состояний и проведение морфологического исследования позволяют успешно верифицировать диагноз и лечить больного.

#### РЕДКИЙ СЛУЧАЙ КОЖНОЙ (ЛИМИТИРОВАННОЙ) ФОРМЫ УЗЕЛКОВОГО ПОЛИАРТЕРИИТА У МОЛОДОЙ БОЛЬНОЙ

**А.Ю. Гурская, Е.С. Трофимов**

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

*Пациентка К., 26 лет, предъявляла жалобы на периодическое возникновение болезненных язв в области голеней, повышенную потливость, зябкость нижних конечностей. Из анамнеза известно, что впервые покраснения на нижних конечностях возникли летом 2005 г. К врачу не обращалась, лечение не проводилось. На протяжении 5 лет отмечала появление в области голеней язв, сопровождающихся отеком и заживающих самостоятельно с остаточными явлениями в виде участков болезненной гиперемии. На консультации у дерматолога поставлен диагноз: хронический аллергический папулезно-язвенный артериолит, папуло-некротическая форма. Больная консультирована ревматологом, заподозрен системный васкулит. Назначено симптоматическое местное лечение (витамин Е, меглюмина акридонацетат, индовазиновая мазь, триамцинолон, фукарцин, перекись водорода, бетаметазон + гентамицин).*

В связи с отсутствием эффекта от назначенной терапии пациентка обратилась в ревматологическое отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова. При осмотре в области передней поверхности голеней и тыльной поверхности стоп обеих нижних конечностей наблюдались множественные язвы неправильной формы, размерами от 0,5 до 2,5 см с гиперемией и десквамация эпителия кожи. По внутренним органам — без патологии, признаков системного васкулита нет. Холодовая проба от-

*рицательная. При лабораторном исследовании выявлены неспецифические признаки воспалительного процесса, повышение титра IgM, С-РБ и титра АТ к кардиолипину. АТ к двухспиральной ДНК, цитоплазматическим АГ SS-A и SS-B, экстрагируемому ядерному АГ Sm и цитоплазме нейтрофилов класса IgA не обнаружены. Был заподозрен изолированный кожный васкулит, выполнена биопсия кожи и подкожной клетчатки в области язвы. При гистологическом исследовании биоптата наблюдались характерные для УП изменения сосудов и окружающих тканей, при УЗИ артерий нижних конечностей — признаки васкулита, снижение кровотока по aa. tibiales ant. et post, при КТ сосудов нижних конечностей с контрастным усилением — признаки окклюзии a. fibularis dextra.*

На основании жалоб, анамнеза, физикального осмотра, результатов лабораторной диагностики и биопсии был установлен диагноз: УП, кожная (лимитированная) форма. Антифосфолипидный синдром под вопросом. Назначено лечение: пульс-терапия циклофосфамидом, глюкокортикостероид метилпреднизолон, эноксипарин 500 ЕД подкожно в течение 1 мес с постепенным переходом на варфарин, пентоксифиллин, обработка язв раствором повидон-йода, диетотерапия. Для контроля возможных побочных эффектов рекомендовано регулярное исследование общего анализа крови, биохимического анализа крови, определение МНО. На фоне проводимой терапии были отмечены значительное улучшение состояния и положительная динамика изменений кожи: заживление язвенных дефектов, уменьшение отека нижних конечностей.

Особенность представленного клинического случая УП состоит в том, что у пациентки наблюдалось лишь местное сосудистое поражение при полном отсутствии органных проявлений васкулита. Хотя лимитированный УП, как известно, имеет благоприятное хроническое течение, ведение больных с данным вариантом УП предполагает динамическое наблюдение с поиском возможных системных симптомов.

#### ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**Р.О. Демидов**

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

*Больной А., 19 лет, студент, обратился с жалобами на хруст во всех суставах, позвоночнике, боли в поясничном, шейном и грудном отделах позвоночника, в локтевых и лучезапястных суставах ноющего характера, которые появляются и усиливаются при статической нагрузке, подъеме тяжестей и пробуждении, но в покое отсутствуют. Интенсивность болей уменьшалась после занятий гимнастикой и приема НПВП (целекоксиб). Пациент отмечал утреннюю скованность длительностью менее 30 мин, тугоподвижность в тазобедренных суставах, усталость в нижних конечностях и боли в стопах при нагрузках, эпизоды тахикардии, периоди-*



ческие боли в области сердца, потливость в ночное время, головные боли, общую слабость, повышенную утомляемость, зябкость в руках и ногах.

Из анамнеза известно, что с 2007 г. (14 лет) больной заметил появление выраженного хруста во всех суставах, который связывал с активным ростом в этот период. Интенсивность хруста в суставах постепенно нарастала, появилась боль в позвоночнике, в мелких, а затем и в крупных суставах. Отмечал эпизоды суставного синдрома — локальное повышение температуры, припухлость коленных суставов. Прием НПВП дал положительный эффект. Со слов пациента, гипермобильность суставов возникла в детском возрасте (8 лет). Родился недоношенным, с массой тела 2100 г. В детстве врачами поликлиники диагностированы различные заболевания: кардиологом — пролапс митрального клапана (1999), неполная блокада правой ножки пучка Гиса; гастроэнтерологом — хронический гастрит, хронический холецистит (2002); неврологом — вегето-сосудистая дистония (2003); оториноларингологом — хронический тонзиллит, искривление носовой перегородки; ортопедом — продольное плоскостопие, воронкообразная деформация грудной клетки, правосторонний сколиоз; урологом — варикоцеле III степени (2005, рецидив в 2011); эндокринологом — низкое физическое развитие, гипотрофия II степени. В 1999 г. находился на стационарном лечении с диагнозом: правосторонняя очаговая пневмония, острый гайморит. Перенесенные заболевания: ОРВИ (более 6 раз в течение года).

**Семейный анамнез.** Мать: пролапс митрального клапана, спондилоартроз, остеоартроз, грыжа межпозвоночного диска, остеопороз, нефроптоз, хронический пиелонефрит, хронический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей. Отец: миопия средней степени тяжести, пролапс митрального клапана.

Объективно: телосложение астеническое. АД — 96/56 мм рт.ст., индекс массы тела < 16,5 кг/м<sup>2</sup>. Подкожно-жировой слой снижен. Костно-суставная система: воронкообразная деформация грудной клетки I–II степени. Припухлых, отежных суставов нет. Отмечался хруст в суставах. Тесты запястья и арахнодактилии положительные. Оценка подвижности позвоночника по функциональным тестам в норме. Болезненность при пальпации в поясничном отделе позвоночника, в илеосакральных сочленениях. При осмотре позвоночника выявлены левосторонний сколиоз верхнего грудного отдела, признаки спондилолистеза VI грудного позвонка. Кисть и пястно-фаланговый сустав I пальца гипермобильные. Лабораторно-инструментальные данные биохимии (кальций, фосфор, креатинин, мочевая кислота, общий белок) в норме (2012). Коагулограмма, протеинограмма в норме. АГ HLA-B27 не обнаружен. АТ к модифицированному цитрулинированному виментину в низком титре (24,6 Ед/мл). Уровень общего тестостерона в норме. По данным эхокардиографии наблюдался пролапс митрального клапана I–II степени с умеренной регургитацией. При рентгенографии стоп с «нагрузкой» выяв-

лено продольное плоскостопие I–II степени справа, I степени слева, при рентгенографии кистей — подвывихи I пястно-фаланговых суставов обеих кистей, деформирующий артроз I степени проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, при рентгенографии тазобедренных суставов в прямой проекции — двухсторонний коксартроз II степени, признаки спондилоартроза, артроза крестцово-подвздошного сочленения. При денситометрии поясничного отдела позвоночника, шейки бедренной кости обнаружена остеопения по Z-критерию от –1,3 до –2,3. По данным магнитно-резонансной томографии позвоночника наблюдались проявления остеохондроза. Признаков имеющих и перенесенных воспалительных изменений в крестцово-подвздошном сочленении нет. Магнитно-резонансная ангиография сосудов головного мозга: вариант развития Вилизиева круга в виде отсутствия кровотока по обеим задним соединительным артериям (2013). Отмечено неравномерное сужение просвета интракраниального сегмента правой позвоночной артерии. При УЗИ сосудов мошонки обнаружены признаки незначительного варикоцеле слева, аорто-мезентериального конфликта, водянка оболочек левого яичка (2014).

В 2010 г. пациент был консультирован эндокринологом, при УЗИ щитовидной железы наблюдался ее малый объем, при определении уровня гормонов (Т3, Т4, тиреотропный гормон) — эутиреоз; адренокортикотропный гормон, кортизол в норме. На консультации у ревматолога в 2012 г. рекомендовано дообследование. Проводилась дифференциальная диагностика заболеваний (анкилозирующий спондилоартрит, РА, гипогонадизм, гипертиреоз). При повторной консультации поставлен диагноз: дисплазия соединительной ткани с синдромами (астенический, вертеброгенный, суставной, клапанный, сосудистый, висцеральный, синдром неврологических нарушений, синдром иммунологических нарушений). Рекомендовано: при болях прием НПВП (целекоксиб 200 мг 2 раза в день), хондропротекторы, препараты кальция, ограничение физических нагрузок, лечебная физическая культура, массаж, физиолечение, консультация генетика, наблюдение у эндокринолога. В 2013 г. больной был на консультации у невролога, проведена магнитно-резонансная ангиография, назначены метаболические препараты (этилметилгидроксипиридина сукцинат, этилметилгидроксипиридина сукцинат), витамины группы В, весной и осенью курсами магния оротат, левокарнитин, сульбутиамин. На протяжении последних 2 лет пациент строго следовал назначенным рекомендациям, отмечал улучшение состояния на фоне назначенной терапии.

Представленный пример показывает трудность диагностики дисплазии соединительной ткани. Молодой пациент наблюдался у значительного числа специалистов с различными диагнозами, проводилось много обследований. Знание врачами такой патологии позволит сократить количество обследований, правильно установить диагноз и назначить адекватную терапию.



СИСТЕМНЫЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИЙ  
ВАСКУЛИТ У ПОЖИЛОЙ БОЛЬНОЙ

Е.И. Ковтун

*Кафедра преподавания внутренних болезней и лучевой  
диагностики педиатрического факультета ГБОУ ВПО  
«РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва*

Представленный случай является примером редкой патологии.

**Пациентка**, 67 лет, поступила в ревматологическое отделение ГKB № 4 г. Москвы с жалобами на высыпания в области нижних конечностей. Из анамнеза известно, что после протезирования зубов у больной в 2006 г. обнаружено носительство HBSAg. С 2010 г. появились сыпь геморрагического характера в области голеней, отеки ног, головные боли, повышение АД. В 2013 г. пациентка была госпитализирована в терапевтическое отделение ГKB № 4, где были выявлены анемия, гипопротеинемия, повышение уровня мочевины. Установлена вторичная артериальная гипертензия почечного генеза. По поводу нефротического синдрома в мае 2014 г. лечилась в нефрологическом отделении ГKB № 52, где при обследовании наблюдалось повышение уровня Ig и РФ, при биопсии почек — криоглобулинемический гломерулонефрит.

При поступлении: состояние средней тяжести. В области нижней трети голени петехиальная сыпь, язвенный дефект, покрытый корочкой. Легкие, сердце и брюшная полость без особенностей. Обращают на себя внимание никтурия, мочевого синдром, повышение мочевины и креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации. Заподозрен криоглобулинемический васкулит с поражением почек. Проводился дифференциальный диагноз между СКВ с поражением кожи и почек и инфекционным эндокардитом с вторичными изменениями. По данным ЭхоКГ эндокардит отвергнут. Исключить СКВ и установить окончательный диагноз помогли результаты иммунологических анализов: отрицательные тесты на LE-клетки, АТ к цитоплазме нейтрофилов класса IgA, положительные тесты на криоглобулины, РФ, анти-HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBe (abbott architect). Количественная полимеразная цепная реакция вируса гепатита В ДНК  $1,1 \times 10^3$  МЕ/мл, АНФ 0,3, АТ к циклическому цитруллин-ропанному пептиду  $< 0,5$  Ед/мл. После консультации инфекциониста-гепатолога поставлены окончательные диагнозы: системный криоглобулинемический васкулит с поражением кожи, суставов и почек, криоглобулинемический гломерулонефрит с нефротическим синдромом, хроническая почечная недостаточность, вторичная реноваскулярная артериальная гипертензия, хронический гепатит В минимальной клинико-лабораторной активности. На фоне лечения цитостатиками и кортикостероидами самочувствие улучшилось, больная выписана 24.12.2014 в удовлетворительном состоянии, язва в нижней трети левой голени на стадии рубцевания, сыпь на стадии гиперпигментации.

Данное клиническое наблюдение показывает, что любой вариант васкулита у пожилых пациентов необходимо рассматривать как вторичный, и следует обязательно искать причину болезни. Эту позицию разделяет Н.А. Мухин (Мухин Н.А. Системные васкулиты и паранеопластические реакции. В кн.: Руководство по геронтологии и гериатрии. Под ред. В.Н. Ярыгина, А.С. Мелентьева. Т. 3. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010). Ятрогенный характер этиологии заболевания у нашей больной (заражение гепатитом В при стоматологическом лечении) весьма поучителен. Считаем, что врач-терапевт, зафиксировавший у пациента с таким анамнезом гипертензию, мочевого синдром и петехиальную сыпь, должен рассматривать криоглобулинемический васкулит в дифференциально-диагностическом ряду всех болезней, сопровождающихся подобной клинической картиной.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОЙ  
КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ У МУЖЧИН

Н.С. Левченко, Ш.С. Файзуллаева

*Кафедра госпитальной терапии № 1 ГБОУ ВПО «РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва*

**Пациент К.**, 42 лет, 11.08.2014 был госпитализирован в ревматологическое отделение ГKB № 15 им. О.М. Филатова с жалобами на общую слабость и повышение температуры тела до  $39,4^\circ\text{C}$ . В 2008 г. заболевание дебютировало с кожных проявлений (красные пятна на скулах), по поводу которых больной к специалистам не обращался. При медицинском осмотре в феврале 2013 г. дерматологом был установлен дерматит, демодекоз. Назначена местная терапия, энтеросорбенты, антигистаминные препараты и метронидазол. При обследовании обнаружена протеинурия до 2 г/сут. На фоне приема метронидазола больной отметил снижение аппетита, потерю массы тела со 100 до 78 кг, а также увеличение живота в объеме. 05.06.2013 пациент поступил в МБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 3» с диагнозом «асцит». 18.06.2013 был переведен в ГKB № 68, где обсуждался диагноз цирроза печени неясной этиологии. Выполнены экстренная диагностическая лапароскопия и лапароцентез. Анализы показали повышение уровня аминотрансфераз в крови. При УЗИ органов брюшной полости выявлен асцит, при УЗИ плевральных полостей — плеврит. Больному осуществлялась терапия гепатопротекторами, лапароцентез был с положительной динамикой (медицинскую документацию не предоставлял).

Через месяц после выписки произошел рецидив асцита. В августе 2013 г. пациент проходил стационарное лечение в Институте гастроэнтерологии, где ему был проведен онкопоиск. Биопсия печени патологии не выявила. С мая 2014 г. больной отмечал подъем температуры тела до  $39^\circ\text{C}$  с ознобами и утренней скованностью, а также потерю массы тела до 65 кг. 16.05.2014 госпи-

тализирован в ГКБ № 13, где были выявлены левосторонняя нижнедолевая пневмония, выпот в плевральную полость, асцит. При обследовании в стационаре обнаружены повышение АД до 150/95 мм рт.ст., отеки нижних конечностей, протеинурия 2 г/сут. Ревматологом установлен диагноз: волчаночноподобный синдром. После выписки 20.06.2014 на протяжении 10 дней температура тела была нормальной. С начала июля пациент отмечал регулярные подъемы температуры тела до 39–40 °С, появление болезненных язв на слизистой оболочке ротовой полости.

С 11.08.2014 по 03.10.2014 больной проходил стационарное лечение в 22-м ревматологическом отделении ГКБ № 15 им. О.М. Филатова. Диагноз: СКВ с поражением почек (по данным биопсии — V класс волчаночного нефрита). Результаты обследования: лейкоциты —  $3,1-4,8 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин — 88–111 г/л, СОЭ — 80–12 мм/ч, РФ — 0, С-РБ — 381,8–9,0 мг/л. Биохимический анализ крови без патологических отклонений. Прямая проба Кумбса положительная. Иммунологический анализ крови: АТ к ядерным АГ — 16,5 ( $N < 1$ ). Гистологическое исследование биоптата почки: мембранозная нефропатия (V класс волчаночного нефрита). Общий анализ мочи: белок — 1,0; эритроциты — 10–12 в поле зрения. По данным УЗИ брюшной полости обнаружены признаки серозита, невыраженный асцит, двусторонний гидроторакс, признаки умеренной гепатоспленомегалии. При ЭхоКТ выявлено давление в легочной артерии 28 мм рт.ст., разобщение листков перикарда 5–7 мм, на рентгенографии органов грудной клетки — плеврит, при КТ легких — фиброзные тени в левом легком, двусторонний плеврит, перикардит, подмышечная лимфаденопатия, при сцинтиграфии легких — сцинтиграфические признаки нарушения перфузии нижней доли левого легкого. Поставлен диагноз: СКВ, острое течение (по началу), активность высокая (индекс SLEDAI-2K 15 баллов), с поражением кожи «бабочка» и слизистых оболочек (в анамнезе), конституциональными нарушениями (лихорадка, потеря массы тела в анамнезе); серозит (плеврит, асцит в анамнезе) с поражением почек (V класс нефрита), гематологическими изменениями (лейкопения, гемолитическая анемия в анамнезе), иммунологическими изменениями (АНФ положительный). С учетом высокой активности заболевания (индекс SLEDAI-2K 15 баллов) проведена следующая терапия: метилпреднизолон 1000 мг однократно, преднизолон 60 мг/сут, циклофосфамид 1000 мг. На амбулаторный период рекомендован преднизолон 60 мг/сут с последующим уменьшением дозы по 1 таблетке каждые 5 дней (на данный момент принимает 40 мг/сут), гидроксихлорохин 400 мг/сут, антиостеопоротическая терапия (кальций Д3). В октябре и в декабре 2014 г. выполнялась пульс-терапия метилпреднизолоном (суммарная доза 3000 мг) с хорошей переносимостью препарата. Однако в декабре 2014 г. больной отметил появление кожного высыпания на правой щеке (очаг красного цвета, возвышающийся над уровнем кожи, с четкими границами, без зуда).

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности при постановке диагноза СКВ у мужчин (диагноз верифицирован только через 7 лет после его дебюта).

# КЛИНИЧЕСКИЕ «МАСКИ» ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ГРАНУЛЕМАТОЗА С ПОЛИАНГИИТОМ (СИНДРОМ ЧАРГА–СТРОССА)

Г.А. Мовсисян

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

**Больной А.**, 53 лет, поступил в клинику 12.11.2014 с жалобами на периодическое повышение температуры тела до 38 °С, одышку, мокроту с прожилками крови. Из анамнеза известно, что длительное время страдает бронхиальной астмой, принимал беклометазон, интратропия бромид + фенотерол. С 2009 г. — хронический гайморит с частыми обострениями, полипы в полости носа, снижение обоняния. С августа 2014 г. стал отмечать озноб, периодическое повышение температуры тела до 37,2 °С, с сентября — до 38 °С, похудел на 5–6 кг. Пациент был госпитализирован в Городскую больницу № 56, где диагностирован гнойно-обструктивный бронхит, проводилась антибактериальная терапия, внутривенное введение дексаметазона с положительным эффектом. 20.11.2014 выписан из стационара, через 3 дня после выписки больной обратил внимание на онемение пальцев стоп и I–III пальцев кистей обеих рук, шаткость походки, мигрирующие миалгии, повышение температуры тела до 37,5 °С. 16.12.2015 госпитализирован в 13-е неврологическое отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова по поводу дистальной нейропатии. На следующий день появились геморрагические высыпания на коже стоп и голени.

С учетом анамнеза, клинической картины, повышение эозинофилов в крови, СОЭ и С-РБ поставлен диагноз: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. Пациент был переведен в ревматологическое отделение. При осмотре: состояние средней тяжести, температура тела 36,5 °С. Отмечает онемение пальцев стоп и I–III пальцев кистей, шаткость походки. В легких — везикулярное дыхание, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритм правильный. ЧСС — 94 уд/мин. АД 140/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. При оценке неврологического статуса выявлена дистальная сенсомоторная полинейропатия. Клинический анализ крови: эритроциты  $3,63 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 113 г/л, лейкоциты  $23,72 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы 40 %, эозинофилы 47,1 %, тромбоциты  $468 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ 23 мм/ч. Биохимический анализ крови: железо 8,7 мкмоль/л, ЩФ 207,7 Ед/л, С-РБ 35,51 мг/л, антистрептолизин-О 86,7 МЕ/мл, РФ 75,51; анти-ДНК, антинуклеарные АТ — отрицательные, цитоплазматические (сANCA) и перинуклеарные (рANCA) АТ к цитоплазме нейтрофилов — 5,3 и 74,2 МЕ/мл соответствен-

но. Выполнялась дифференциальная диагностика инфекционных (лайм-боррелиоз, трихинеллез, описторхоз, лямблиоз, малярия) и ревматологических заболеваний (РА, УП, болезнь Вегенера), хронической эозинофильной пневмонии, гиперэозинофильного синдрома, демиелинизирующих полиневропатий, злокачественных новообразований, гемобластоз. На основании классификационных критериев Американской ассоциации ревматологов (1990) — бронхиальная астма, эозинофилия  $\geq 10\%$ , моно- или полиневропатии, синуситы — был поставлен диагноз: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (бронхиальная астма, эозинофилия, полинейропатия, хронический риносинусит, миалгии, геморрагические высыпания, положительный pANCA). Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг внутривенно, циклофосфамидом 600 мг с дальнейшим внутривенным введением в дозе 1000 мг 1 раз в 3 нед, преднизолоном перорально в дозе 75 мг/сут (из расчета 1 мг на 1 кг массы тела). На фоне лечения наблюдались регресс геморрагических высыпаний, повышение чувствительности в конечностях, уменьшение болей в суставах, улучшение аппетита, увеличение массы тела на 3 кг, нормализация количества эозинофилов, СОЭ, С-РБ и РФ.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует позднюю диагностику эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Чарга—Стросса). На протяжении 10 лет поражение бронхолегочной системы трактовалось как бронхиальная астма, что отсрочило своевременное назначение патогенетической терапии. Трудности диагностики эозинофильного гранулематоза связаны с редкой встречаемостью и полиморфизмом клинической картины.

Типичными «масками» заболевания являются бронхообструктивный синдром, пневмония и полиневропатия.

#### СЛУЧАЙ СТОЙКОЙ ТОТАЛЬНОЙ АЛОПЕЦИИ ПРИ СМЕШАННОМ ЗАБОЛЕВАНИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

А.М. Новикова, Е.С. Трофимов

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова  
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

**Больная Ф.**, 46 лет, обратилась с жалобами на артралгии, одышку при небольшой нагрузке и тотальную алопецию. Из анамнеза известно, что с 4 лет возникали эпизоды тотальной алопеции, проходившие без лечения. С 1995 г. (27 лет) — стойкая тотальная алопеция. Инфекции кожи волосистой части головы исключены. По данным медицинской карты — панникулит в анамнезе. В 2008 г. — тромбоз почечных вен с развитием острой почечной недостаточности и подъемом температуры тела до 39 °С. В 2009 г. — тромбоз глубоких вен правой голени. Имела место внутриутробная гибель плода (самопроизвольный аборт на сроке 17 нед). С 2008 г. — периодические нестой-

кие артралгии крупных и средних сус-тавов с эпизодами артрита, при УЗИ обнаружены киста Бейкера и супрапателлярный бурсит коленного сустава справа. Отмечалась утренняя скованность до 20 мин. В это же время присоединились миалгии, сопровождающиеся выраженной слабостью. Позже появились жалобы на зябкость, посинение кончиков пальцев, кончика носа. В анализах: периодическое повышение СОЭ, РФ и С-РБ, анемия до 100 г/л. Был поставлен вероятный диагноз: СЗСТ, назначен преднизолон в дозе 40 мг с последующим снижением. Наблюдался положительный эффект, но при дозе ниже 10 мг у пациентки возобновлялись боли в суставах и мышечная слабость.

В 2011 г. при рентгенографии выявлен диффузный пневмофиброз. Больная жаловалась на одышку. С учетом сохранения артралгий назначен метотрексат в дозе 10 мг/нед. С 2013 г. стали беспокоить одышка при подъеме на 2-й этаж, сухой кашель. По данным мультисрезовой спиральной КТ — прогрессирование интерстициального фиброза в легких — ультразвукового ангиосканирования — поражение церебральных сосудов. По результатам общего анализа мочи — протеинурия, эритроциты, биохимического анализа крови впервые — повышение креатинина. В 2013 г. на фоне цитостатической терапии проведено развернутое исследование на выявление специфических аутоантител (АТ к гистонам, нуклеосомам, анти-Sm, dsDNA), по результатам которого диагноз СКВ был исключен. Обнаружены АТ к RNP (количественный анализ не проводили).

В связи с неэффективностью терапии больная обратилась в ревматологическое отделение ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, была направлена на консультацию на кафедру факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова. С учетом наличия АТ к RNP в сочетании синдромом Рейно, синовитом и миозитом поставлен диагноз: СЗСТ с поражением кожи (алопеция, панникулит в анамнезе), суставов (полиартралгии), легких (пневмонит, степень дыхательной недостаточности ДН1), церебральных сосудов, почек (нефропатия с микроальбуминурией, гематурией, хроническая болезнь почек с незначительно сниженной функцией почек и высокой стадией альбуминурии); синдром Рейно. Вероятный вторичный антифосфолипидный синдром под вопросом. Назначено лечение: азатиоприн 100 мг/сут, гидроксихлорохин 400 мг/сут, метилпреднизолон 24 мг/сут, варфарин под контролем МНО. На фоне проводимой терапии в целях подтверждения диагноза (ex juvantibus) наблюдалась положительная динамика: исчезли утренняя скованность в суставах и артралгии, миалгии и одышка не беспокоили, нормализовались клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. Впервые с 1995 г. у пациентки стал отмечаться активный рост волос.

Стойкая тотальная алопеция была первым и на протяжении многих лет единственным симптомом СЗСТ.



# КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПЕРВИЧНЫМ БИЛИАРНЫМ ЦИРРОЗОМ

Д.Г. Румянцева

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

**Больная З.**, 53 лет, поступила в ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова 28.08.2014 с жалобами на затруднение глотания пищи, сухость кожных покровов, чувство «песка» в глазах, онемение и похолодание пальцев кистей и стоп с изменением их цвета, одышку при незначительной физической нагрузке. Из анамнеза: синдром Рейно (1990), хронический аутоиммунный тиреоидит (1997). В 2001 г. впервые выявлено умеренное повышение уровней трансаминаз (АСТ 87,8 Ед/л, АЛТ 135,9 Ед/л) и ЩФ до 547 Ед/л при нормальном уровне билирубина. Госпитализирована в Клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева. Результаты лабораторных анализов: гамма-глутамилтранспептидаза 197,2 Ед/л, АТ к митохондриям (М1–М4) 1:320, АТ к гладкой мускулатуре 1:40, АТК к АНФ 1:80. Выписана с диагнозом: первичный билиарный цирроз печени с синдромом портальной гипертензии (спленомегалия), сухим синдромом. Системная склеродермия хронического течения. Рекомендован прием урсодезоксихолевой кислоты 500 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут, аеницилламина, но последний препарат был отменен в связи с нежелательными реакциями (жидкий стул, повышение АД). На протяжении последних 5 лет пациентка отмечала появление дигитальных язв, одышку при физической нагрузке. С 2011 г. при КТ органов грудной клетки отмечались признаки фиброзирующего альвеолита. По данным УЗИ органов брюшной полости в марте 2014 г. наблюдались диффузные изменения печени, спленомегалия. В апреле 2014 г. проведена пульс-терапия глюкокортикостероидами (2000 мг) и циклофосфамидом (400 мг).

При поступлении: состояние удовлетворительное. Кожные покровы бледные, гиперпигментация на коже кистей, дигитальные язвы, синдром Рейно, телеангиоэктазии на лице. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ЧСС 72 уд/мин, АД 130/80 мм рт.ст. Размеры печени 11 x 10 x 8 см, селезенка не пальпируется. Местные изменения: склеродактилия, «кисет» вокруг рта. Результаты лабораторных анализов: АЛТ 40,6 Ед/л, АСТ 34,3 Ед/л, ЩФ 375,8 Ед/л, С-РБ 15,98 мг/л, СОЭ 33 мм/ч. При рентгеноскопии пищевода выявлена гипотония пищевода. По данным ЭхоКГ — кальциноз стенок аорты, створок аортального клапана, митрального клапана. Среднее давление в легочной артерии 41 мм рт.ст. Поставлен диагноз: системная склеродермия хронического течения с поражением легких (фиброзирующий альвеолит), кожи (склеродактилия, кисетная деформация ротовой апертуры, телеангиоэктазии), желудочно-кишечного тракта (гипотония пищевода), синдром Рейно, синдром Шегрена. Сопутствующие диагнозы: первичный

билиарный цирроз печени; легочная гипертензия I степени; хроническое легочное сердце, стадия компенсации; артериальная гипертензия II стадии, 3-й риск; хроническая сердечная недостаточность IIА стадии, II функционального класса; сахарный диабет 2-го типа; хронический аутоиммунный тиреоидит. На фоне лечения (преднизолон 5 мг, циклофосфамид 600 мг внутривенно капельно, метоклопрамид 5 мг) уменьшились одышка, симптомы синдрома Рейно, отмечено рубцевание дигитальных язв.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сочетание аутоиммунных заболеваний с преобладанием в клинической картине проявлений системной склеродермии хронического течения и медленно прогрессирующего первичного билиарного цирроза печени. Проведение активной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии позволило добиться снижения активности и регрессии симптомов обоих заболеваний.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ СТИЛЛА ВЗРОСЛЫХ

А.А. Садриева, М.С. Протопопов

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Болезнь Стилла взрослых является системным воспалительным заболеванием, проявляющимся повышением температуры тела, транзиторной макулопапулезной сыпью, гепато-, спленомегалией, лейкоцитозом и серонегативным артритом. Ранее данное заболевание рассматривалось как особая форма РА. Обычно болезнь Стилла возникает у детей, однако описаны случаи заболевания взрослых. Диагноз устанавливается при исключении других форм артритов и системных заболеваний с помощью критериев Yamaguchi (1992), включающих так называемые «большие» и «малые» критерии. В качестве примера дебюта болезни Стилла взрослых приведен следующий клинический случай.

**Больной К.**, 46 лет, обратился в отделение ревматологии Республиканской клинической больницы (Казань) в августе 2013 г. с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, кратковременный эпизод макулопапулезной сыпи на груди, появившейся на пике лихорадки и самостоятельно купировавшейся, непостоянные боли в суставах. Из анамнеза известно, что с начала 2005 г. у пациента периодически отмечалось повышение температуры тела до 39 °С. Это расценивалось как ОРВИ или обострения хронического бронхита. Продолжительность эпизодов лихорадки — до 2–3 нед. На фоне терапии антибиотиками, НПВП, а зачастую и без них температура тела нормализовывалась. После нескольких подобных случаев больной перестал обращаться к врачам, самостоятельно принимал аспирин.

В ноябре 2007 г. на фоне повышения температуры тела выявлены лейкоцитурия, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, увеличение паховых лимфатических узлов. Пациент был госпитализирован в отделение нефрологии, прово-



дидась дифференциальная диагностика в рамках лихорадки неясного генеза. Консультирован специалистами различного профиля, инфекционная патология исключена. По результатам биопсии паховых лимфатических узлов, стерильной пункции онкологические и гематологические заболевания не обнаружены. С января 2008 г. самостоятельно начал принимать преднизолон, на фоне чего лихорадка быстро купировалась. До 2013 г. прием преднизолона продолжал в интермиттирующем режиме, повышая дозировку при повышении температуры тела. В связи с впервые появившейся на пике лихорадки сыпью обратился к ревматологу. После комплексного обследования инфекционная патология исключена. Лейкоциты крови  $23 \times 10^9/\text{л}$ , РФ, АТ к циклическому цитруллинированному пептиду, антинейтрофильные цитоплазматические АТ не выявлены. Предположен диагноз: болезнь Стилла взрослых. Назначен метилпреднизолон 24 мг/сут, метотрексат 7,5 мг/нед с постепенным повышением дозы до 15 мг/нед, подкожно. На протяжении нескольких месяцев температура тела не повышалась, однако с января 2014 г. отмечались повторные эпизоды лихорадки продолжительностью 2–3 нед и кратковременные эпизоды артрита крупных суставов, доза метотрексата увеличена до 20 мг/нед. Сохранялись лейкоцитоз ( $22 \times 10^9/\text{л}$ ), сдвиг лейкоцитарной формулы влево (палочкоядерные лейкоциты — 18 %), повышение уровня С-РБ (18,7 мг/л при норме до 5 мг/л). В связи с неполным ответом с 19.12.2014 начато лечение тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг. Температура тела не повышалась.

Данный клинический случай иллюстрирует трудность постановки диагноза болезни Стилла взрослых, что связано со скудной и неспецифической симптоматикой, а также сложность медикаментозного лечения. Терапия глюкокортикоидами и базисными противовоспалительными лекарственными средствами оказалась недостаточно эффективна, ремиссии удалось добиться только после назначения генно-инженерного биологического препарата.

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ КОЖНОГО ВАСКУЛИТА У БОЛЬНОЙ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**М.М. Шебзухова, Н.С. Грачёв, В.В. Азаровская**

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова  
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

**Больная С.,** 60 лет, поступила в ревматологическое отделение ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова в феврале 2015 г. с жалобами на боли в мелких суставах кистей, плечевых и коленных суставах, поясничном отделе позвоночника и левом тазобедренном суставе, множественные язвенно-некротические высыпания на коже конечностей, ушах, ягодицах; узелки над суставами; скованность в течение дня, онемение в стопах. Из анамнеза известно, что дебют заболевания произошел в 1990 г. с моноартрита левого коленного сустава. Через полгода присоединились артриты

правого коленного сустава, лучезапястных и мелких суставов кисти. Диагностирован РА, назначен хлорохин. К 2000 г. сформировались деформации суставов кистей, контрактуры локтевых и коленных суставов. С учетом высокой активности РА назначен метотрексат 10 мг/нед, преднизолон 20 мг/сут со снижением дозы до 10 мг/сут, которые пациентка принимала более 10 лет. Весной 2013 г. в связи с развитием диспептических явлений был отменен метотрексат, рекомендована генно-инженерная биологическая терапия адалимумабом, которую она не получила. На фоне отсутствия базисной терапии у больной ухудшилось состояние, усилились боли в суставах, нарастала утренняя скованность, впервые появились узелки над суставами и язвенно-некротическая сыпь на нижних конечностях. После консультации в ревматологическом отделении ГKB №1 им. Н.И. Пирогова назначен лефлуномид 20 мг/сут. В 2014 г. наблюдалась генерализация проявлений васкулита с распространением на верхние конечности и лицо, повышение температуры тела до  $37,5^\circ\text{C}$ , СОЭ 50 мм/ч, С-РБ 92,9 мг/л, РФ 169,49 МЕ/л. Госпитализирована в ревматологическое отделение ГKB № 1 им. Н.И. Пирогова для подбора базисной терапии.

При поступлении: состояние удовлетворительное, кожные покровы бледные, на коже верхних и нижних конечностей, ягодицах, ушах наблюдаются язвенно-некротические высыпания на разной стадии развития. Отеков нет. Лимфатические узлы увеличены: подмышечные, поднижнечелюстные — до 2 см, безболезненные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Индекс DAS28—6,5 (высокая степень активности). Лабораторные показатели: СОЭ 47 мм/ч, С-РБ 62,5 мг/л, РФ 444 МЕ/л. В связи с прогрессирующим течением и высокой активностью РА, длительным приемом максимальных доз НПВП, высокой вероятностью развития амилоидоза, наличием системных проявлений в виде ревматоидного васкулита, ревматоидных узелков и полинейропатии, а также непереносимостью метотрексата и неэффективностью монотерапии лефлуномидом пациентке назначена биологическая терапия этанерцептом в дозе 50 мг/нед подкожно. На фоне лечения отмечена положительная динамика клинико-лабораторных показателей: уменьшились боли и экссудативные проявления в суставах, увеличился объем движений в них, регрессировал васкулит, нормализовались показатели СОЭ и С-РБ, индекс DAS28 составил 4,5 (средняя степень активности).

Развитие тяжелых системных проявлений при РА, в том числе ревматоидного васкулита, ассоциировано с длительным течением болезни, высокой активностью процесса и уровнем РФ, недостаточным терапевтическим контролем, резистентностью к стандартной базисной терапии и поздним назначением генно-инженерных биологических препаратов. Подавление и контроль аутоиммунного воспалительного процесса в соответствии с тактикой Treat to target («Терапия до достижения цели») является важным условием предотвращения неблагоприятных исходов заболевания.

# Информация для авторов

## Уважаемые коллеги!

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

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

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

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

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

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

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

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

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

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.
- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

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

5. Единицы измерений даются в СИ.

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

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

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

- Список ссылок приводится в **порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).
- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.
- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно **не более 20–25 источников**, в обзорах литературы – **не более 60**.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

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

**Все поступающие статьи рецензируются.**

**Присланные материалы обратно не возвращаются.**

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

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



# СТАЛЕВО

— *уверенный старт,  
длительная эффективность*

*При первых симптомах болезни Паркинсона, связанных с феноменом «истощения дозы», необходимо назначить Сталево*

## Эффективность

*Существенное улучшение контроля симптомов болезни Паркинсона у пациентов с феноменом «истощения дозы»*

## Стабильность

*Уникальная комбинация леводопы с энтакапоном для создания более стабильной концентрации леводопы в плазме крови*

## Индивидуальность

*3 дозировки Сталево обеспечивают более точный подбор дозы леводопы каждому пациенту*



ООО "Орион Фарма"  
119034, Москва, Сеченовский пер., д. 6, стр. 3,  
Тел.: +7 495 363 5071; факс: +7 495 363 5074  
[www.orionpharma.ru](http://www.orionpharma.ru)



**Сталево®**  
Леводопа/карбидопа/энтакапон  
50/12,5/200 мг, 100/25/200 мг, 150/37,5/200 мг

*Эффективная терапия надолго*



# На пути продления ЖИЗНИ

**Плавикс®**  
Клопидогрела гидросульфат 75 мг

**Плавикс®**  
Клопидогрела гидросульфат 300 мг

**Коплавикс®**  
Клопидогрел 75 мг / АСК\* 100 мг

\* АСК — ацетилсалициловая кислота.

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

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



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

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