



Лауреат  
V Национального  
конкурса  
«Золотая Литера»

Международный научно-практический журнал для фармацевтов и врачей

# РЕЦЕПТ

2020, том 23, № 6

Prescription International Scientific Journal for Pharmacists and Doctors  
2020 Volume 23 Number 6

## АКТОВЕГИН® ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ



### Мощный универсальный антигипоксант<sup>1</sup>

Для лечения метаболических и сосудистых нарушений  
головного мозга (в том числе деменция)<sup>2</sup>

Для лечения периферических (артериальных и  
венозных) сосудистых нарушений и их последствий  
(артериальная ангиопатия, венозные язвы  
нижних конечностей), в том числе диабетической  
полинейропатии<sup>1</sup>



#### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства АКТОВЕГИН® / AKTOVEGIN®

**Состав** 1 ампула (2 мл) содержит в качестве активного вещества сухой депротенизированный гемодериват крови теленка (в виде актовегина концентрата 0,4 мл) – 80 мг, содержащий натрия хлорид – 53,6 мг; вспомогательное вещество: вода для инъекций – до 2 мл. 1 ампула (5 мл) содержит в качестве активного вещества сухой депротенизированный гемодериват крови теленка (в виде актовегина концентрата 1,0 мл) – 200 мг, содержащий натрия хлорид – 134,0 мг; вспомогательное вещество: вода для инъекций – до 5 мл. 1 ампула (10 мл) содержит в качестве активного вещества сухой депротенизированный гемодериват крови теленка (в виде актовегина концентрата 2,0 мл) – 400 мг, содержащий натрия хлорид – 268,0 мг; вспомогательное вещество: вода для инъекций – до 10 мл. **Лекарственная форма** Раствор для инъекций 40 мг/мл – 2 мл, 5 мл, 10 мл. **Фармакологическая группа** Прочие гематокологические средства. **Код АТХ: B05AB. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамика:** Депротенизированный гемодериват крови теленка вызывает увеличение энергетического метаболизма клеток, не являющееся органолептическим. Эта активность подтверждается результатами измерения увеличенного поглощения и повышенной утилизации глюкозы и кислорода. Суммарный эффект этих процессов приводит к повышению метаболизма АТФ и, соответственно, к увеличению энергетического обеспечения клетки. При дефицитных состояниях с нарушением нормальной функциональности энергетического метаболизма (гипоксия, субстратный дефицит) и при состоянии с увеличенными энергетическими потребностями (депрессия, регенерация) АКТОВЕГИН® активизирует энергозависимые процессы функционального метаболизма и метаболизма сокращения. В качестве вторичного эффекта наблюдается увеличение кровоснабжения. **Фармакокинетика:** С помощью микро-аналитических методов невозможно изучить фармакокинетические показатели препарата АКТОВЕГИН®, также как всасывание, распределение и выведение, поскольку его активные ингредиенты являются физиологическими компонентами, которые в нормальных условиях присутствуют в организме. Изучение различных параметров в экспериментах на животных и в клинических исследованиях показало, что эффект препарата АКТОВЕГИН® начинает проявляться самое позднее через 30 минут после применения. Максимальный эффект после парентерального введения или перорального приема достигается через 3 часа (2 – 6 часов). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, венозные язвы нижних конечностей), в том числе диабетической полинейропатии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Наличие аллергии на АКТОВЕГИН® или аналогичные препараты или на вспомогательные вещества. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** В период беременности информация о нежелательных эффектах оценивается согласно следующей классификации частоты их возникновения: Очень частые  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ; Частые от  $< 1/100$  до  $< 1/1000$ ; Редкие от  $< 1/1000$  до  $< 1/10000$ ; Очень редкие  $< 1/10000$ . Частота не установлена (частота невозможно определить на основании доступных данных). Нарушения со стороны иммунной системы: Редкие: аллергические реакции (лекарственная лихорадка, симптомы кожного состояния). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: Редкие: Крапивница, прилив крови и зуд. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА** По рецепту врача. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** Takeda (Австрия) GmbH, Австрия ул. Сент-Петер-Штрассе, 25, 4020, Линц Takeda Austria GmbH, Austria St.Peter Strasse 25, 4020, Linz.

1. Buchtauer F., Plesner J., Ehrfinger M. W. et al. Aktovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3-4), p. 89-98.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Актовегин®. [https://www.rlsnet.ru/NDFile/instr/10392\\_15\\_16\\_20\\_1.pdf](https://www.rlsnet.ru/NDFile/instr/10392_15_16_20_1.pdf)

Информация для специалистов здравоохранения.  
Регистрационный удостоверение Министерства здравоохранения Республики Беларусь 10392/15/16/20 от 04.06.2020 действительно бессрочно

РЕКЛАМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ СЛЕДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ТОЛЬКО ПРИ УСЛОВИИ, ЧТО ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ПОЛЬЗА ПРЕВЫШАЕТ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК ДЛЯ РЕБЕНКА. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ИНДИВИДУАЛЬНО СОГЛАСНО СИМПТОМАТИКЕ И ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.



Представительство ООО «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрия) в Республике Беларусь  
20020 г. Минск, пр. Победителей, 8А, офис 27 Тел. +375 17 240 41 -20 Факс +375 17 240 41-30  
С-АРВМ010/AVG0020

ISSN 1993-4882 (Print)  
ISSN 2414-2263 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ  
ИЗДАНИЯ



## ПРОЛИА — первое моноклональное антитело для лечения остеопороза:

- ✓ связывает RANK-лиганд и ингибирует образование, активизацию и выживаемость остеокластов
- ✓ приводит к стабильному повышению минеральной плотности трабекулярного и кортикального слоя кости
- ✓ обеспечивает устойчиво низкую частоту переломов\*:

новые  
переломы  
позвонокв



новые  
переломы  
бедра



новые  
невертебральные  
переломы



новые  
переломы  
шейки бедра\*\*



\* снижение относительного риска \*\* у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ.  
НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ.

Производитель: Амджен Европа Б.В., Нидерланды. На правах рекламы.

Основан в 1998 г.

## Беларусь

**Журнал зарегистрирован**  
в Министерстве информации  
Республики Беларусь  
Регистрационное свидетельство № 1220

**Учредители:**  
УП «Профессиональные издания»,  
ООО «Искамед», ЗАО «Унифарм»

**Адрес редакции:**  
220049, Минск, ул. Кнорина, 17.  
Тел.: +375 (17) 322 16 78,  
e-mail: recipe@recipe.by

**Директор** Евтушенко Л.А.  
**Заместитель главного редактора** Глушук В.А.  
**Руководитель службы рекламы  
и маркетинга** Коваль М.А.  
**Технический редактор** Нужин Д.В.

## Украина

**Журнал зарегистрирован**  
в Государственной регистрационной  
службе Украины  
Регистрационное свидетельство КВ № 24593–14533ПР

**Учредители:**  
УП «Профессиональные издания»,  
Национальная медицинская академия  
последипломного образования имени П.Л. Шупика  
Министерства здравоохранения Украины

**Офис в Украине:**  
ООО «Профессиональные издания. Украина»  
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г, сектор «В»,  
офис 201  
тел.: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04  
e-mail: pi\_info@ukr.net

## Подписка

в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)  
индивидуальный индекс 74929,  
ведомственный индекс 749292

В электронных каталогах «Газеты и журналы»  
на сайтах агентств:  
**74929 – единый индекс в электронных каталогах**  
Российской Федерации: ООО «Информнаука»,  
ЗАО «МК-Периодика», ООО «Прессинформ»;  
Украина: ГП «Пресса»;  
Молдова: ГП «Пошта Молдовей»;  
Литва: АО «Летувос паштас»;  
Германия: Kuschnerov EASTUROBOOKS;  
Латвия: ООО «Подписное агентство PKS»;  
Болгария: INDEX

В Украине подписка оформляется через офис  
ООО «Профессиональные издания. Украина»

Электронная версия журнала доступна  
на сайте [recipe.recipe.by](http://recipe.recipe.by), в Научной электронной  
библиотеке [elibrary.ru](http://elibrary.ru), в базе данных East View,  
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь  
в редакцию в Минске  
и офис издательства в Киеве

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца.  
Цена свободная

Подписано в печать: 21.12.2020  
Тираж 1500 экз.  
Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

**Отпечатано** в типографии  
Производственное дочернее унитарное предприятие  
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».  
Свидетельство о государственной регистрации  
издателя, изготовителя, распространителя  
печатных изданий  
№2/18 от 26.11.2013.  
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.  
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

## © «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного  
разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2020

© Оформление и дизайн. УП «Профессиональные издания», 2020

## Беларусь

## Украина

**Главный редактор**  
**Гавриленко Лариса Николаевна,**  
к.м.н., доц.

**Редакционная коллегия**  
Давидовская Е.И., к.м.н., доц.  
Захаренко А.Г., к.м.н., доц.  
Карпов И.А., д.м.н., проф.  
Кожанова И.Н., доц.  
Мартусевич Н.А., доц., проф.  
Патеюк И.В., к.м.н., доц.  
Сушинский В.Э., к.м.н., доц.  
Щавелева М.В., к.м.н., доц.  
Шепелькевич А.П., д.м.н., проф.  
Сеткина С.Б.

**Редакционный совет**  
Барановская Т.В., к.м.н., доц.  
Василевский И.В., д.м.н., проф.  
Воронов Г.Г., доц.  
Гурина Н.С., д.б.н., проф.  
Жилевич Л.А., к.м.н.  
Кевра М.К., д.м.н., проф.  
Лихачев С.А., д.м.н., проф.  
Лукиянов А.М., д.м.н., проф.  
Мараховский Ю.Х., д.м.н.,  
проф., член-корреспондент  
Международной Академии Наук Евразии  
Митковская Н.П., д.м.н., проф.  
Мохорт Т.В., д.м.н., проф.  
Мрочек А.Г., академик НАН Беларуси, проф.  
Пристром А.М., д.м.н., проф.  
Романова И.С., к.м.н., доц.  
Руммо О.О., член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., проф.  
Сачек М.М., д.м.н.  
Сосонкина В.Ф.  
Тябут Т.Д., д.м.н., проф.  
Штонда М.В., к.м.н., доц.

**Главный редактор**  
**Матюха Лариса Федоровна,**  
д. м. н., проф.

**Председатель редакционной коллегии**  
Майкл Харрис, доц. (Великобритания)  
**Редакционная коллегия:**  
Височина И.Л., д.м.н.,  
Зайков С.В., д.м.н., проф.,  
Колесник П.О., к.м.н. доц.,  
Корж А.Н., д.м.н., проф.,  
Лига Козловская (Латвия),  
Медведовская Н.В., д.м.н., проф.,  
Михайловская Н.С., д.м.н., проф.,  
Пасиешвили Л.М., д.м.н., проф.,  
Прокопий М.М., к.м.н., доц.,  
Процюк О.В., д.м.н., проф.,  
Радост Асенова, доц. (Болгария),  
Сидорчук Л.П., д.м.н., проф.,  
Сидорчук РИ., д.м.н., проф.,  
Томас Фриз, д.м.н., проф. (Германия),  
Ципоренко С.Ю., к.м.н.,  
Чухриенко Н.Д., д.м.н., проф.

**Председатель редакционного совета**  
Шломо Винкер, д.м.н., проф. (Израиль)  
**Редакционный совет:**  
Бабинец Л.С., д.м.н., проф.,  
Давтян Л.Л., д.ф.н., проф.,  
Коваленко О.Е., д.м.н., проф.,  
Лехан В.Н., д.м.н., проф.,  
Рут Калда, проф. (Эстония),  
Сабина Байен, доц. (Франция),  
Ханс Тулезиус, доц. (Швеция)

### Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Журнал включен в базу данных Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO.

Входит в Перечень изданий, рекомендуемых для публикации основных научных результатов, Комитета по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (приказ председателя Комитета от 10 июля 2012 года №1082).

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International scientific journal for pharmacists and doctors

# RECEPT

## PRESCRIPTION

recipe.recipe.by recipe.recipe.com.ua

**2020 Volume 23 Number 6**

Founded in 1998

### Belarus

**The journal is registered**  
in the Ministry of information  
of the Republic of Belarus  
Registration certificate № 1220

**Founder:**  
UE "Professional Editions",  
LLC "Iskamed", JSC "Unipharm"

**Address of the editorial office:**  
220049, Minsk, Knorin str., 17.  
Phone: +375 (17) 322 16 78,  
e-mail: recipe@recipe.by

**Director** Evtushenko L.  
**Deputy editor-in-chief** Glushuk V.  
**Head of advertising and marketing** Koval M.  
**Technical editor** Nuzhyn D.

### Ukraine

**The journal is registered**  
at the State registry of Ukraine  
Registration certificate № 24593–14533П

**Founders:**  
UE "Professional Editions",  
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate  
Education of the Ministry of Health of Ukraine

**Representative Office in Ukraine:**  
LLC "Professional Editions. Ukraine"  
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g, sector "B",  
office 201  
phone: +38 (044) 33 88 704, +38 (094) 910 17 04  
e-mail: reklama\_id@ukr.net

**Subscription:**  
**Belarus:**  
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"  
individual index – 74929,  
departmental index – 749292.  
Index **74929** in the electronic catalogs  
Russian Federation: Informnauka LLC,  
MK-Periodica CJSC, Pressinform LLC;  
Ukraine: Pressa SE;  
Moldova: Posta Moldovei SE;  
Lithuania: Lietuvos pastas JSC;  
Germany: Kuschnerov EASTEUROBOOKS;  
Latvia: PKS Subscription Agency LLC;  
Bulgaria: INDEX

In Ukraine the subscription is made out through office  
LLC "Professional Edition. Ukraine"

The electronic version of the journal  
is available on recipe.recipe.by,  
on the Scientific electronic library elibrary.ru,  
in the East View database, in the electronic  
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address  
to the editorial office in Minsk  
and office in Kyiv

The frequency of journal is 1 time in 2 months.  
The price is not fixed

Sent for the press 21.12.2020  
Circulation is 1500 copies  
Order №

Format 70x100 <sup>1</sup>/<sub>16</sub> Litho

**Printed** in printing house

© "Prescription"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written  
permission of edition with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2020

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2020

## Belarus

## Ukraine

### Editor-in-chief

Larysa N. Gavrilenko, PhD (med.), assistant prof.

### Editorial board

Davidovskaya E., PhD (med.), assistant prof.

Zakharenko A., PhD (med.), assistant prof.

Karpov I., Dr.Sci. (med.), Prof.

Kozhanova I., assistant prof.

Martusevich N., assistant prof., Prof.

Pateyuk I., PhD (med.), assistant prof.

Sushinsky V., PhD (med.), assistant prof.

Schaveleva M., PhD (med.), assistant prof.

Shepelkevich A., Dr.Sci. (med.), Prof.

Setkina S.

### Editorial council

Baranovskaya T., PhD (med.), assistant prof.

Gurina N., Dr.Sci. (biol.), Prof.

Kevra M., Dr.Sci. (med.), Prof.

Likhachev S., Dr.Sci. (med.), Prof.

Lukianov A., Dr.Sci. (med.), Prof.

Marakhovsky Yu., Dr.Sci. (med.), Prof.,

corresponding member of the

International Academy of Sciences of Eurasia

Mitkovskaya N., Dr.Sci. (med.), Prof.

Mokhort T., Dr.Sci. (med.), Prof.

Mrochek A., academician of the NAS of Belarus,

Dr.Sci. (med.), Prof.

Pristrom A., Dr.Sci. (med.), Prof.

Romanova I., PhD (med.), assistant prof.

Rummo O., corresponding member of the NAS

of Belarus, Dr.Sci. (med.), Prof.

Sachek M., Dr.Sci. (med.)

Shtonda M., PhD (med.), assistant prof.

Sosonkina V.,

Tyabut T., Dr.Sci. (med.), Prof.

Vasilevsky I., Dr.Sci. (med.), Prof.

Voronov G., assistant prof.

Zhilevich L., PhD (med.)

### Editor-in-Chief

**Larysa F. Matyukha**

Dr.Sci., prof.

### Chairman of the Editorial Council

Michael Harris, M.D. (Great Britain)

### Editorial Council:

Visochina I., Dr.Sci.,

Zaikov S., Dr.Sci., prof.,

Kolesnik P., PhD, M.D.,

Korz A., Dr.Sci., prof.,

League Kozlovskaya (Latvia),

Medvedovskaya N., Dr.Sci., prof.,

Mikhailovskaya N., Dr.Sci., prof.,

Pasieshvili L., Dr.Sci., prof.,

Prokopiv M., PhD, M.D.,

Protsyuk O., Dr.Sci., prof.,

Joy Asenova, M.D. (Bulgaria),

Sydorchuk L., Dr.Sci., prof.,

Sydorchuk R., Dr.Sci., prof.,

Thomas Frieze, Dr.Sci., prof. (Germany),

Tsiporenko S., PhD,

Chukhrienko N., Dr.Sci., prof.

### Chairman of the Editorial Board

Shlomo Vinker, Dr.Sci., prof. (Israel)

### Editorial Board:

Babinets L., Dr.Sci., prof.,

Davtyan L., Dr.Sci., prof.,

Kovalenko O., Dr.Sci., prof.,

Lehan V., Dr.Sci., prof.,

Ruth Kalda, prof. (Estonia),

Sabina Bayen, M.D. (France),

Hans Tulesius, M.D. (Sweden)

### Peer-Reviewed Edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

The journal is included in the database of Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO.

Included in the list of publications recommended for publication of the main scientific results of the Committee on the Control of Education and Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (order of the Chairman of the Committee dated July 10, 2012 №1082).

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Уважаемые коллеги!

Согласно эпидемиологическим данным, в мире насчитывается уже около 60 млн случаев заболевания вирусом SARS-CoV-2, 1,4 млн смертей. Более серьезное течение наблюдается у пациентов после 60 лет (особенно после 80), у людей, находящихся в закрытых учреждениях (домах престарелых, учреждениях длительного ухода), у тех, кто имеет хронические заболевания (сахарный диабет, сердечно-сосудистую патологию, заболевания легких, почек, ожирение, ослабленный иммунитет, онкозаболевания). Экономическая составляющая / доступность медицинской помощи в разных странах отличается.

Поскольку вопрос заболеваемости остается актуальным с марта 2020 года, а для врачей первичного звена особенно, Украинская ассоциация семейной медицины вместе с Национальной медицинской академией последипломного образования 3–5 декабря провела масштабную онлайн-конференцию «"Горячая" тема: COVID 19 и коморбидные состояния в первичной медицинской помощи» с участием 10 международных экспертов.

Все доклады в той или иной мере затрагивали вопросы COVID-19 и помощи пациентам на фоне коморбидной патологии. На пленарном заседании за два дня было представлено 18 клинических кейсов.

Участники конференции (более 16 тысяч) прослушали доклад профессора Мехмета Унгана (Турция) – президента WONCA (Всемирная ассоциация семейной медицины) в Европе. Важным для аудитории, которую составляли врачи первичного звена, главные врачи центров первичной медицинской помощи, преподаватели кафедр семейной медицины, медицинские сестры семейной медицины, был круглый стол, в котором участвовали представители 9 стран (Украина, США, Израиль, Швеция, Британия, Франция, Португалия, Испания, Чехия). Заседание круглого стола продолжалось более 2 часов. Обсуждались вопросы оказания помощи пациентам с COVID-19 на уровне амбулаторий, спикеры отвечали на множество вопросов, в частности: что было хорошо организовано в менеджменте COVID-19 в вашей стране/амбулатории и что необходимо улучшить, каков план диагностики и лечения пациентов на первичном уровне, какова роль семейного врача, как проводится мониторинг пациентов, реконвалесцентов по COVID, как работать с постковидным синдромом. Из обсуждения стало понятно, что общей для всех стран была неготовность к такому заболеванию в первые месяцы, к его быстрой распространяемости. Только сейчас стало понятным, что на первичном уровне не рекомендуется



назначение антибиотиков, а также тромболитиков и кортикостероидов, что при подозрении на бактериальную пневмонию необходима госпитализация, а акцент надо делать на профилактику прогрессирования, санацию горла, носа, симптоматическую терапию кашля, температуры, водный режим.

В рамках конференции проведено несколько секций для преподавателей кафедр семейной медицины, для главврачей, для молодых ученых, для медсестер – по вопросам паллиативной помощи. Было проведено четыре мастер-класса. У наших коллег семейных врачей, руководителей центров, преподавателей конференция оставила позитивные эмоции, они получили важную информацию и инструменты для практической работы. Результаты конференции показали, что важно общаться с нашими коллегами, друзьями из разных стран мира, особенно при наличии общей беды, какой является на сегодня пандемия COVID-19.

Будем рады в июне 2021 г. пригласить представителей из Беларуси и других стран – участников нашего журнала на нашу очередную международную конференцию.

Всем здоровья и стойкого иммунитета, дорогие читатели!

Матюха Л.Ф., главный редактор  
Киев, декабрь 2020



Уважаемые читатели!

Анализ значимости основных неинфекционных хронических заболеваний показывает, что ревматические заболевания вносят наибольший вклад в снижение работоспособности, ухудшение общего состояния здоровья пациентов и увеличение числа обращений к врачу общей практики в течение последних лет. Расходы на здравоохранение, связанные с ревматическими заболеваниями, особенностями течения и прогноза конкретной болезни, выбором тактики лечения, ее эффективностью и безопасностью, продолжают неуклонно расти во всем мире.

Воспалительные ревматологические заболевания обоснованно рассматриваются медицинским сообществом как факторы риска развития тяжелых сопутствующих (коморбидных) хронических состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, инфекции, интерстициальные поражения легких, остеопороз, хронические заболевания почек, злокачественные новообразования, депрессия.

Вместе с тем достижения ревматологии в XXI в. – новые методы ранней диагностики, современные научно обоснованные стратегии лечения конкретных болезней, в т. ч. с использованием высокотехнологичных методов, широкое внедрение их в ежедневную клиническую практику – позволяют контролировать течение болезни, нередко достичь значимого улучшения состояния пациента, избегать осложнений, сохранять их функциональную активность и улучшать прогноз в долгосрочной перспективе.

Современные проблемы ревматологии социально значимы, привлекают внимание врачей общей практики и смежных специальностей. В настоящем выпуске журнала «Рецепт» освещены актуальные проблемы диагностики и методы лечения в ревматологии и адресованы самому широкому кругу медицинских специалистов.

Гавриленко Л.Н., главный редактор  
Минск, декабрь 2020



## Организация работы службы первичной медицинской помощи.

### Подготовка кадров

В фокусе внимания женщина и ребенок:  
от рождения до рождения .....802

Обучение пациента с сахарным  
диабетом на фоне избыточной массы тела  
или ожирения в центрах первичной медико-  
санитарной помощи  
*Тулянцева Е.А., Величко В.И.,  
Лагода Д.А.* .....808

### Постановка диагноза: этапы, методы, критерии

Дифференциальный диагноз  
при острой ревматической лихорадке.  
Постстрептококковый артрит и миокардит  
*Нехайчик Т.А., Пастухова Т.С.,  
Ярош Д.П., Пупкевич В.А.* .....816

### Безопасность и взаимозаменяемость лекарственных средств

Опыт применения этанерцепта  
у детей с полиартикулярным вариантом  
ювенильного идиопатического артрита  
*Чижевская И.Д., Беляева Л.М.,  
Матюшко Т.С., Костеневич М.М.,  
Вишневская А.В., Аргер И.В., Крук Т.В.* .....828

### Клинический случай

Проблема малигнизации поджелудочной  
железы: актуальность, сложности  
диагностики, реалии и перспективы  
(на клиническом примере)  
*Бабинец Л.С., Галабцикая И.М.,  
Хомин Г.А.* .....838

### Оригинальные исследования

Наследственные и многофакторные  
нарушения соединительной ткани  
у пациентов с гастроэзофагеальной  
рефлюксной болезнью и синдромом  
обструктивного апноэ/гипопноэ сна  
*Шелкович Ю.Я., Саросек М.А.* .....846

Оценка структурных изменений  
в стенке большой подкожной вены  
под влиянием пены полидоканола комнатной  
температуры и охлажденной  
*Шестак Н.Г., Янушко В.А.,  
Рогов Ю.И., Климчук И.П.* .....856

### Терапия

Анализ влияния омега-3-полиненасыщенных  
жирных кислот на воспаление:  
патогенетические механизмы, эффекты  
и клиническое значение их применения  
*Матюха Л.Ф.,  
Гончарук Е.Ю.* .....863

Применение Хофитола в комплексе  
профилактических и лечебных мероприятий  
у беременных при раннем токсикозе  
*Пересада О.А.* .....872

### Обзоры. Лекции

Проблемы коморбидности  
в кардиологии, вариации,  
потенциал терапии  
*Андриевская С.А., Бессмертная А.А.,  
Андриевский А.Г., Кротенко В.К.* .....879

Как микробиота формирует  
ревматические заболевания?  
Часть 1  
*Рудой А.С.* .....893

### Национальные рекомендации по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями

Антифосфолипидный синдром .....906  
Пирофосфатная артропатия .....910  
Смешанное заболевание  
соединительной ткани .....913  
Реактивные артриты .....915  
Системные васкулиты  
и ревматическая полимиалгия .....920

# МОВИПРЕП®



## Отличная видимость – точный диагноз



- Качественная подготовка к колоноскопии<sup>1, 4</sup>
- Всего 2 литра раствора
- Комфортный прием и приятный вкус<sup>3, 4</sup>
- Хорошая переносимость<sup>3, 4</sup>



Торговое наименование лекарственного средства: МОВИПРЕП® (MOVIPREP®). Международное непатентованное название: Macrogol, combinations. Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для приема внутрь. Действующие вещества: макрогол – 3350, натрия сульфат, натрия хлорид, калия хлорид, аскорбиновая кислота, натрия аскорбат. Показания к применению: подготовка к любым клиническим процедурам, требующим опорожнения кишечника. Противопоказания: гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; нарушение опорожнения желудка; кишечная непроходимость; перфорация или риск перфорации органов желудочно-кишечного тракта; фебрилитет; дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы; токсический мегаколон, являющийся осложнением выраженных воспалительных процессов в кишечнике, включая болезнь Крона и язвенный колит; возраст до 18 лет; бессознательное состояние. Способ применения и дозы: внутрь. Для приготовления одного литра раствора препарата необходимо содержимое одного саше А и одного саше Б растворить в небольшом количестве воды, затем довести объем раствора водой до одного литра. Общая доза составляет два литра раствора препарата МОВИПРЕП®. Раствор можно принять однократно или поделить на два приема. Приготовленный раствор следует выпить в течение 1-2 часов. Во время прохождения курса подготовки настоятельно рекомендуется дополнительно употребить один литр другой жидкости. Прием препарата и других жидкостей необходимо прекратить за 1-2 часа до процедуры. Не следует употреблять твердую пищу с начала приема препарата МОВИПРЕП® и до окончания клинической процедуры. Побочное действие: диарея является ожидаемым эффектом при подготовке кишечника. Самыми распространенными побочными эффектами являются: тошнота, рвота, вздутие живота, боль в животе, раздражение в области ануса и нарушения сна. Как и при приеме других продуктов, в состав которых входит макрогол, возможны различные аллергические реакции, включая сыпь, крапивницу, зуд, отек Квинке и анафилактический шок. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. Особые указания: пациентам пожилого возраста, ослабленным или истощенным пациентам с различными сопутствующими заболеваниями, пациентам с диабетом и дисфункцией либо нарушением сознания, особенно в случае, если препарат вводят через назогастральный зонд, препарат следует применять под медицинским контролем. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Реклама лекарственного препарата. Имеются противопоказания и нежелательные реакции.

Следует использовать во время беременности, только если это расценивается врачом как необходимость.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства МОВИПРЕП®. 2. Patent на изобретение № 2519502. 3. Ell C., et al. Randomized Trial of Low-Volume PEG Solution Versus Standard PEG + Electrolytes for Bowel Cleansing Before Colonoscopy. Am J Gastroenterol. 2008 Apr; 103(4):893-893. 4. Puschel T., et al. A low-volume polyethylene glycol plus ascorbate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy. The NORMO randomized clinical trial. Digestive and Liver Disease 45 (2013) 870-876.

### Информация для специалистов здравоохранения

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства МОВИПРЕП®.  
[https://www.rceph.by/NDFiles/instr/10503\\_16\\_19\\_1](https://www.rceph.by/NDFiles/instr/10503_16_19_1)

Регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Республики Беларусь  
№ 10503/16/19 от 07.09.2016. Действительно до 07.09.2021

Представительство ООО «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрия)  
в РБ: 220020, г. Минск, пр. Победителей, 84, офис 27  
Тел.: +375 17 240 41 20  
Факс: +375 17 240 41 30

C-APROM/BY/MACR/0002

# ОФОРМИТЕ ПОДПИСКУ НА ПЕЧАТНЫЕ ИЗДАНИЯ

«Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа», «Психиатрия, психотерапия и клиническая психология»,  
«Евразийский онкологический журнал», «Педиатрия. Восточная Европа», «Офтальмология. Восточная Европа»,  
«Дерматовенерология. Косметология», «Клиническая инфектология и паразитология», «Неврология и нейрохирургия.  
Восточная Европа», «Оториноларингология. Восточная Европа», «Рецепт», «Репродуктивное здоровье. Восточная  
Европа», «Кардиология в Беларуси», «Лабораторная диагностика. Восточная Европа»,  
«Хирургия. Восточная Европа», «Стоматология. Эстетика. Инновации»



## ЧИТАЕМ С УДОВОЛЬСТВИЕМ – БЕЗ WI-FI, БЕЗ ТРАФИКА, БЕЗ ПОДЗАРЯДКИ

220049, РБ, г. Минск, ул. Кнорина, 17  
тел. 017-322-16-85  
моб. +375-44-591-00-51  
e-mail: [podpiska@recipe.by](mailto:podpiska@recipe.by)  
[www.recipe.by](http://www.recipe.by)



**Organization of the work of the primary health care service. Personnel training**

Education of an Overweight or Obese Diabetic Patient in Primary Health Care Centers  
*Tulyantseva E., Velichko V., Lagoda D.* ..... 808

**Diagnostics: stages, methods and criteria**

Differential Diagnosis in Acute Rheumatic Fever. Post-Streptococcal Arthritis and Myocarditis  
*Niakhaichyk T., Pastukhova T., Yarash D., Pupkevich V.* ..... 816

**Safety and interchangeability of medicines**

Experience of Use of Etanercept in Children with a Polyarticular Variant of Juvenile Idiopathic Arthritis  
*Chyzheuskaya I., Belyaeva L., Matsushko T., Kastsianevich M., Vishnevskaya A., Arher I., Kruk T.* ..... 828

**Clinical case**

The Problem of Malignancy of the Pancreas: Relevance, Diagnostic Difficulties, Reality and Prospects (on a Clinical Example)  
*Babinets L., Halabitska I., Khomyn H.* ..... 838

**Original research**

Hereditary Connective Tissue Disorders in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome  
*Shelkovich Yu., Sarasek M.* ..... 846

Assessment of Structural Changes in the Great Saphenous Vein Wall under the Influence of Room Temperature Polydocanol Foam and the Chilled One  
*Shestak N., Yanushko V., Rogov Y., Klimchuk I.* ..... 856

**Therapy**

Analysis of the Influence of Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acids on Inflammation: Pathogenetic Mechanisms, Effects and Clinical Significance of their Use  
*Matyukha L., Goncharuk E.* ..... 863

The Use of Hophytol in the Complex of Preventive and Therapeutic Measures in Pregnant Women with Early Toxicosis  
*Peresada O.* ..... 872

**Reviews. Lectures**

Comorbidity Problems in Cardiology, Variations, Potential of Therapy  
*Andrievskaya S., Bessmertnaya A., Andrievsky A., Krotenko V.* ..... 879

How Does Microbiota Form Rheumatic Diseases? Part 1  
*Rudoy A.* ..... 893

**National guidelines for the treatment and management of patients with rheumatic diseases** ..... 905

---

## В фокусе внимания женщина и ребенок: от рождения до рождения...

Под таким названием 30 октября 2020 г. состоялся научно-практический семинар, инициированный компанией «Евролайфкер». Его философское название, с одной стороны, ассоциируется с жизненным кругом постоянного вращения и извечным вопросом: «Что первично – яйцо или курица»? А с другой стороны – с проблемой железодефицита, риском его последствий для состояния здоровья человека с рождения и на протяжении всей жизни с акцентом на детей и женщин.

Семинар состоялся при поддержке Министерства здравоохранения Украины, Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика с использованием образовательной интернет-платформы «Гиппократ». С приветственным словом к участникам вебинара обратился первый проректор академии, член-корреспондент НАМН Украины, заслуженный врач Украины, президент Ассоциации перинатологов Украины, профессор Ю.П. Вдовиченко, который отметил важность подобных образовательных проектов, благодаря которым эффективно реализуется Национальная стратегия непрерывного профессионального образования врачей и фармацевтов.



Профессор  
Г.В. Бекетова

Модератором вебинара выступила заслуженный врач Украины, президент Ассоциации педиатров г. Киева, эксперт МЗ Украины, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой детских и подростковых болезней НМАПО имени П.Л. Шупика, профессор Г.В. Бекетова.

Прежде всего профессор Бекетова представила мультидисциплинарный состав экспертов: известного украинского акушера-гинеколога, члена-корреспондента НАМН Украины, профессора Татьяну Феофановну Татарчук, клинического фармаколога, профессора Анну Владимировну Зайченко, члена правления украинского общества целиакии, доцента Оксану Владимировну Солдатову, акцентировав внимание аудитории на том, что проблему, касающуюся влияния дефицита железа на здоровье матери, ребенка, на формирование различных заболеваний, следует рассматривать комплексно, с точки зрения разных специалистов.

Профессор Бекетова Г.В. в начале мультидисциплинарного доклада акцентировала внимание на том, что современный мировой трендом является сохранение здоровья человека, что соответствует глобальным целям стратегии ООН «Цели устойчивого развития» на 2016–2030 годы.

Известно, что в системе влияния на здоровье человека медицинская помощь занимает всего 10%. При этом она должна быть качественной, эффективной и безопасной. 20% влияния – это генетика, наследие, полученное от родителей. Еще 20% – состояние внешней среды, которое должно быть дружественным к человеку, и 50% – это здоровый образ жизни, соблюдение которого сознательный выбор каждого человека.

Важно подчеркнуть, что в соответствии с определением ВОЗ в понятие здорового образа жизни входят физические нагрузки, соответствующие возрасту, отсутствие вредных привычек, полноценный и достаточный сон и оптимальное питание, сбалансированное по составу как по макро-, так и по эссенциальным микронутриентам, а также биоэлементам, которые мы получаем не только с продуктами питания, но и с водой и даже через воздух. В этом плане в мире сейчас успешно развивается наука биоэлементология, изучающая биоэлементный состав человека в норме и при патологии в его связи с окружающей биосферой.

Что же такое биоэлементы? Развернутый ответ на этот вопрос дала профессор А.В. Зайченко. Анна Владимировна объяснила, что биоэлемент – это любой химический элемент в молекулах, тканях и соединениях живого организма. Биоэлементы принимают участие не только в «строительстве» тканей, но и в физиологичном протекании метаболических процессов. Поэтому функции биоэлементов в организме чрезвычайно важны и значение их сложно переоценить.

– Недостаток биоэлементов в организме является причиной биоэлементоза и действующим фактором, который, по данным ВОЗ, негативно влияет на здоровье, рост, развитие и жизнедеятельность человека и нации в целом, – продолжила профессор Бекетова. – Уже не секрет, что дефицит биоэлементов приводит к развитию т. н. неинфекционных заболеваний – сахарного диабета, рака, сердечно-сосудистой, хронической респираторной патологии. В Украине смертность от неинфекционных заболеваний является самой высокой в Европе и составляет в их этиологической структуре 86% в год.

На вопрос: «Когда начинаются биоэлементозы и где их истоки?» ответила профессор Т.Ф. Татарчук, отметив, что все начинается внутриутробно и плод – это продолжение мамы. Где ему брать питание? Только у мамы. Он либо сам заберет все то, что ему необходимо, либо, если у мамы нет запаса, пострадает в своем развитии. Таким образом, именно внутриутробно реализуется нефизиологичное фетальное нутритивное программирование, которое как влияет на длительность жизни, так и повышает склонность к метаболическим и соматическим заболеваниям на всю жизнь человека. Поэтому акушеры-гинекологи рекомендуют начинать подготовку к беременности хотя бы за месяц до зачатия. Вместе с тем известно, что здоровье будущей мамы формируется в под-ростковом периоде. Поэтому дефицит биоэлементов, фолатов и других микронутриентов – это чрезвычайно серьезная проблема для женщин от рождения до зрелых лет, поскольку биоэлементы проявляют себя не своим присутствием, а своим отсутствием.

Профессор Бекетова Г.В.:

– Известно, что за последние 30 лет количество витаминов и микроэлементов в овощах и фруктах уменьшилось в 4–5 раз. Существенно ухудшилось качество потребляемой воды. Содержание полезных биоэлементов в хлебобулочных изделиях также невысоко из-за агрессивной обработки и почвы, и зерна. Реалиями нашей жизни является прием некоторых лекарственных препаратов (антибиотиков, глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных средств, антацидов, цитостатиков), что иногда серьезно влияет на здоровье.

Как, сколько, из каких источников современный человек может восполнять потребность в биоэлементах, учитывая высокий уровень распространенности в мире дефицита эссенциальных микроэлементов (цинка, меди, йода, селена и, конечно же, железа). Докладчик обратила внимание на то, что дефицит железа может в 80% случаев ассоциироваться с анемией, которая в настоящее время также является проблемой всего человечества.

Профессор Татарчук Т.Ф. обратила внимание врачей на то, что беременной женщине железа требуется в два раза больше, чем небеременной. С другой стороны, небеременные женщины детородного возраста ежемесячно имеют менструальные кровопотери, что влечет за собой и потери железа.

Профессор Бекетова Г.В. отметила, что, согласно данным Центра медицинской статистики МЗ Украины за 2017 г., 60% дошкольников и треть школьников страдают от железодефицита. Равно как и недоношенные дети, которые все без исключения имеют нехватку железа, поскольку при внутриутробном развитии плод накапливает его в последний триместр беременности.

Профессор Зайченко А.В. отметила, что метаболизм железа в организме – это очень быстрый и динамичный процесс. Как только из пищи организм получил железо, оно начинает свой транспортный цикл – усваивается в кишечном тракте, аккумулируется в депо и распределяется в организме по необходимости: в костный мозг, печень, эритроциты. Железо – «капризный» микроэлемент. Оно лучше усваивается в присутствии органических кислот и витамина С. И практически не усваивается при наличии конкурентов, например, кальция.

Профессор Бекетова Г.В. продолжила дискуссию и обратила внимание на то, что анемия – это не диагноз, поэтому нужно всегда искать причину, приведшую к анемии, и доктор должен это четко понимать.

Профессор Татарчук Т.Ф.:

– Анемия – одно из наиболее частых осложнений при беременности. Она возникает почти у половины беременных в развивающихся странах и у 23% беременных в развитых странах. Среди беременных у 75–90% это именно железодефицитная анемия. Возникает вопрос: когда небеременная женщина должна позаботиться о наполнении депо железа в организме? Существует шкала определения вероятности железодефицита, в соответствии с которой 1–2 балла – это возможный дефицит, при котором наблюдаются утомляемость, потеря концентрации внимания, депрессивные состояния, нарушение сна. Три балла – вероятный дефицит железа. Его симптомы: головокружения, головная боль, ригидность затылочных мышц. Четыре балла – весьма вероятный дефицит. Это состояние характеризуется выпадением волос, ломкостью ногтей, синдромом беспокойных ног. Существует также опросник по выявлению аномальных маточных кровотечений, которые часто приводят к железодефициту. Специалисты должны использовать эти простые инструменты при диагностике состояний, которые сопровождаются развитием дефицита железа.

Профессор Зайченко А.В.:

– Для диагностики железодефицитной анемии необходимо использовать диагностический алгоритм, основанный на определении

показателя ферритина, который отображает наличие запасов железа в его депо, а также уровня гемоглобина, но не в эритроцитах, а в ретикулоцитах, что позволяет избежать ненужных диагностических процедур и неоправданного лечения.

Профессор Бекетова Г.В.:

– Дефицит железа приводит к задержке физического, психического, полового и психомоторного развития ребенка, а также зачастую является причиной плохого настроения, хронической усталости, снижения внимания и иммунитета, проблем с желудочно-кишечным трактом, сердечно-сосудистой системой, щитовидной железой.

Профессор Зайченко А.В.:

– Роль щитовидной железы в организме чрезвычайно важна, она контролирует ряд жизненно важных функций, нарушение работы которых вызывает серьезную патологию. Гормоны щитовидной железы контролируют всасывание в кишечнике витамина  $B_{12}$ , что в свою очередь стимулирует эритропоэз.

Как можно увеличить количество железа в организме? Мы уже говорили о фортификации продуктов питания, но в Украине этот метод не применяется, и у нас нет таких продуктов. Возможно специальное медицинское питание, которое доступно только детям, спортсменам, пациентам на гемодиализе. Для младенцев уже появились обогащенные железом смеси, можно также использовать обогащенные железом биодобавки как в моно-, так и в составе витаминно-минеральных комплексов.

В классификации FDA выделяют три класса средств: лекарственные препараты (для лечения биоэлементозов), диетические добавки, прежде всего рассчитаны на профилактику биоэлементоза (но могут использоваться и как лечебные средства), и медицинское питание, которое имеет исключительно лечебное воздействие. Возможно ли назначение диетических добавок беременным и детям? До недавнего времени они не рекомендовались этим категориям пациентов. Но сегодня качество и требования к диетическим добавкам, особенно если речь идет об их производстве на фармацевтических предприятиях, на которых внедрены стандарты GMP, соответствуют самому высокому уровню безопасности, и поэтому они могут применяться детьми и беременными женщинами. Таким образом, сегодня мы имеем достаточное количество лекарственных препаратов и диетических добавок, которые могут пополнить организм железом. Оставим за рамками нашего разговора средства, содержащие двух- и трехвалентное железо и которые широко применяются в практике, но вместе с тем имеют свои особенности. Я предлагаю сосредоточиться на рассмотрении самых современных высокотехнологичных средств третьей генерации – липосомальных, с биодоступностью до 100%. Чрезвычайно важную роль в приеме этих препаратов играют липосомы, которые фактически являются транспортным средством и контейнером для доставки железа в организм. Их преимущество в нетоксичности, так как они состоят из природных фосфолипидов и способны переносить различные фармакологические соединения, в том числе железо, а также ферменты, гормоны, витамины, антибиотики, витамины... Липосомы, как контейнеры, защищают переносимые ими соединения от разрушительного

воздействия агрессивных факторов, например, от кислоты в желудке, оказывают положительное воздействие на биодоступность лекарственного компонента и его фармакологическую эффективность. Липосомы кардинально изменили фармакокинетику железа, поскольку это принципиально новый класс лекарственных средств. К ним относится Полифер – инновационный липосомальный препарат железа с особым способом его доставки в место назначения, наноразмерностью микронизированных частиц действующего вещества. Полифер обладает уникальным механизмом абсорбции, что позволяет липосомному железу транспортироваться прицельно в печень с последующим распределением в другие органы и системы. В состав Полифера кроме железа входит комплекс витаминов, необходимых для его оптимального усвоения. А это означает, что Полифер – это максимальная биодоступность, отсутствие раздражения пищеварительного тракта и оксидативного стресса. Поэтому всасываемость железа организмом увеличивается в 3,5–5 раз.

Обсуждение проблемы продолжила доцент Солдатова О.В., представив историю болезни 17-летней пациентки с симптомами анемии и железодефицита, которые в течение года было сложно устранить. Она обратила внимание врачей на то, что в подобных случаях нужно всегда исключать целиакию. Как известно, целиакия – это генетически обусловленное аутоиммунное заболевание с поражением преимущественно тонкого кишечника, связанное с употреблением продуктов, содержащих глютен. Глютен – это белок, который входит в состав злаковых. У здоровых людей глютен расщепляется, а у пациентов с целиакией расщепления не происходит. Вследствие повреждения слизистой оболочки тонкой кишки у таких пациентов формируется воспаление, что препятствует всасыванию микронутриентов, в том числе и железа. Если напомнить симптомы целиакии, то они достаточно серьезны и опасны: это потеря веса, задержка роста и полового созревания, аменорея, раздражение, хроническая усталость, нейропатия, артрит, хроническая железодефицитная анемия... У представленной доцентом Солдатовой О.В. пациентки после углубленного обследования подтвердился диагноз целиакии. В этом плане препарат выбора – это Полифер, который благодаря липосомальной форме способен обеспечить максимальную биодоступность железа даже при поражении слизистой оболочки тонкой кишки.

Профессор Татарчук Т.Ф.:

– Мы уже говорили о необходимости применения липосомального железа у детей. А что использовать у небеременных женщин? Липосомальное железо, поскольку есть большая доказательная база его положительного влияния. Поэтому сегодня целесообразно говорить о применении именно этой формы препарата железа у женщин молодых и планирующих беременность. Такая же доказательная база есть и для беременных женщин.

Профессор Зайченко А.В.:

– Полифер для детей есть в сиропе с нейтральным вкусом. Поэтому его можно абсолютно безопасно применять у детей, выбрав правильную дозировку. С 6 лет можно назначать Полифер в саше, которые, в отличие от традиционных форм железа, обладают приятным вкусом. Хочу

еще раз акцентировать внимание на важных моментах: липосомальное железо – это прямая доставка в депо, оно не взаимодействует с другими препаратами и компонентами пищи, не раздражает пищеварительный тракт, не окисляет витамины и жиры, не обладает побочными эффектами и быстро наполняет организм необходимым количеством биоэлемента.

Профессор Бекетова Г.В.:

– Кому в первую очередь следует применять препарат Полифер как дополнительный источник железа, витаминов В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, С? Кроме выше-названных категорий лиц, вегетарианцам, пожилым людям, при больших физических нагрузках, спортсменам и занимающимся спортом, пациентам, принимающим антибиотики, находящимся на гемодиализе, прошедшим химиотерапию, в период месячных, беременным и лактирующим женщинам.

А в современном обществе необходимо формировать полезную привычку принимать биоэлементы для сохранения здоровья, профилактики и лечения заболеваний. В этом отношении препарат Полифер соответствует всем требованиям.

Тулянцева Е.А., Величко В.И., Лагода Д.А.  
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Tulyantseva E., Velichko V., Lagoda D.  
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

# Обучение пациента с сахарным диабетом на фоне избыточной массы тела или ожирения в центрах первичной медико-санитарной помощи

Education of an Overweight or Obese Diabetic Patient in Primary Health Care Centers

---

## Резюме

В XXI веке проблемы сахарного диабета и избыточной массы тела или ожирения приобрели масштабы эпидемии. Каждые 13–15 лет количество пациентов с диабетом 2-го типа удваивается, до 2040 года прогнозируют увеличение числа пациентов до 642 млн лиц, а до 2045 – до 700 млн. Аналогичным образом продолжает расти распространенность избыточной массы тела или ожирения во всем мире. Около 1,9 млрд людей в мире имеют избыточную массу тела, а 650 млн – ожирение. Поскольку диабет – это хроническое, прогрессирующее заболевание, с которым пациенту придется существовать всю жизнь, оно требует длительной, пожизненной терапии при участии самого пациента. С 1998 года образование пациентов официально включено ВОЗ в стратегию лечения диабета и стало неотъемлемой частью организации помощи пациентам, которые живут с диабетом, во многих странах. На кафедре семейной медицины Одесского национального медицинского университета создана и успешно функционирует «Школа диабета и избыточной массы тела», основной целью которой является предоставление информационной поддержки взрослым и детям, которые живут с диабетом, избыточной массой тела или ожирением, а также их родным.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, избыточная масса тела или ожирение, обучение пациентов, изменение образа жизни, школа диабета.

---

## Abstract

In the 21st century, the problems of diabetes and overweight or obesity have reached epidemic proportions. Every 13–15 years, the number of patients with type 2 diabetes doubles; by 2040, the number of patients is predicted to increase to 642 million, and by 2045 – to 700 million. Similarly, the prevalence of overweight or obesity continues to grow worldwide. About 1.9 billion people in the world are overweight and 650 million are obese. Since diabetes is a chronic, progressive disease, with which the patient will have to live their whole life, it requires long-term, lifelong therapy with the patient's participation. Since 1998, patient education has been formally incorporated into the WHO's diabetes management strategy by WHO and has become an integral part of the organization

of care for patients with diabetes in many countries. The Department of Family Medicine of Odessa National Medical University has established and successfully operates the "School of Diabetes and Overweight", the main goal of which is to provide information support for adults and children who live with diabetes, overweight or obesity, as well as their families.

**Keywords:** diabetes mellitus, overweight or obesity, patient education, lifestyle changes, diabetes school.

---

Начало нового тысячелетия ознаменовалось эпидемией неинфекционных заболеваний [1]. Одним из таких заболеваний является сахарный диабет (СД), который занимает ведущие позиции среди социально значимых болезней вследствие катастрофически быстрого роста количества пациентов повсеместно [2].

За последние два десятилетия распространенность СД во всем мире резко возросла: с примерно 30 млн случаев в 1985 году до 415 млн в 2017 году [3]. Диабет является причиной приблизительно 1,5 млн смертей в мире ежегодно, а гипергликемия связана с дополнительными 2,2 млн ежегодных смертей [4].

Международная федерация диабета (IDF) прогнозирует к 2040 году увеличение числа пациентов до 642 млн человек, а к 2045 – до 700 млн [3, 5, 6]. К сожалению, каждые 13–15 лет количество пациентов с СД 2-го типа удваивается, а также увеличивается на 5–7% ежегодно во всех странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 году каждые 8 сек. в мире умирал один человек от СД [7]. К странам с наибольшим числом таких пациентов в 2015 году относятся: Китай (109,6 млн), Индия (73 млн), США (30,3 млн), Бразилия (14 млн) и Российская Федерация (9 млн). А в странах с низким или средним уровнем дохода живут 75% пациентов с СД [3].

В Украине зарегистрировано около 1 млн 300 тыс. пациентов с диабетом и ежегодно регистрируют более 100 тыс. новых случаев. Однако наряду с каждым зарегистрированным существует 2–2,5 недиагностированного случая [7]. По данным отечественных авторов, в некоторых регионах страны до 70% людей живут с диабетом и даже об этом не знают. По статистическим данным, 90–95% пациентов, живущих с диабетом, именно 2-го типа, имеют коморбидную патологию в виде избыточной массы тела (ИзбМТ) или ожирения.

Согласно определению ВОЗ, диабет – это серьезное хроническое заболевание, которое развивается, когда поджелудочная железа не вырабатывает достаточного количества инсулина или когда организм не может эффективно использовать производимый им инсулин [8]. Хроническая гипергликемия при диабете сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов, которые инвалидизируют человека, ухудшают качество жизни и укорачивают ее [9].

Такая тенденция, к сожалению, имеет место. И чтобы ее изменить, по нашему мнению, нужно более широко информировать население о возможных факторах риска и своевременном обращении к врачу.

А от врача первичного звена требуется более тщательный сбор анамнеза с целью выявления этих факторов и своевременного диагностирования изменений в углеводном обмене.

Факторами риска развития диабета 2-го типа являются следующие: возраст  $\geq 45$  лет, ИзбМТ или ожирение, семейный анамнез диабета, малоподвижный образ жизни, нарушение гликемии натощак или нарушение толерантности к глюкозе в анамнезе, гестационный диабет или рождение крупного плода в анамнезе, артериальная гипертензия, дислипидемия (низкий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и/или повышенный уровень триглицеридов), сосудистые заболевания, синдром поликистозных яичников, курение, злоупотребление алкоголем [9–11]. Ожирение или ИзбМТ являются наиболее значимыми факторами риска развития диабета 2-го типа [8].

Эпидемия ожирения увеличивается еще более драматичными темпами, чем СД. В начале XXI века более чем в два раза увеличилась распространенность заболевания среди лиц активного трудоспособного возраста, четверть взрослого населения планеты имеет ожирение, а около половины – ИзбМТ [12].

По оценкам ВОЗ, около 1,9 млрд людей в мире имеют ИзбМТ, а 650 млн – ожирение [13]. Это в определенной степени обусловлено урбанизацией, снижением физической активности и доступностью высококалорийной пищи. Ожирению подвержены практически все социальные слои общества и различные возрастные группы: от раннего детства и до глубокой старости. Сейчас в развитых странах мира до 25% подростков имеют ИзбМТ, а 15% – ожирение. В Украине, по данным эпидемиологических исследований, более половины взрослого населения имеют ИзбМТ, при этом частота ожирения среди женщин в 1,7 раза выше, чем среди мужчин. Также установлено, что среди городских жителей каждый восьмой мужчина и каждая пятая женщина имеют ожирение [14].

Ожирение – это хроническое неблагоприятное состояние, возникающее из-за избыточного количества жира в организме. Хотя есть множество методов для определения относительного количества жира, чаще всего используют такой показатель, как индекс массы тела (ИМТ) [15]. Термин «ожирение» используется применительно к пациентам старше 18 лет с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Распространенность диабета 2-го типа увеличивается с ростом ИМТ: у лиц с ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> она составляет 2%, у лиц с ИМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> уже 8% и при ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup> – 13% [16].

Поскольку СД – это хроническое, прогрессирующее заболевание, с которым пациенту придется существовать всю оставшуюся жизнь, оно требует длительной, пожизненной терапии при участии самого пациента [17]. Успех такой терапии напрямую зависит от уровня обучения пациента, степени его приверженности контролю за своим состоянием, его комплаенса.

Пациент должен знать основные сведения о своем заболевании, о том, что это заболевание на всю жизнь, естественный ход болезни, когда и как часто проводить измерения уровня гликемии, что делать, если уровень глюкозы слишком высокий или низкий, ориентироваться в целевых значениях гликемии и уметь правильно организовывать свою жизнь в соответствии с назначенной терапией и возможными

осложнениями [4, 18]. С этой целью во всем мире созданы и активно ведут свою работу школы обучения для пациентов с диабетом.

Еще в 20–30-е годы прошлого века известные диабетологи Эллиот П. Джослин (США), Эрнесто Рома (Португалия) и Робин Д. Лоуренс (Великобритания) отмечали важность обучения пациентов с СД, что позволило существенно снизить частоту острых осложнений заболевания. Эллиот Проктор Джослин – первый врач, который заговорил о необходимости обучения пациентов самоконтролю. В 1918 году Джослин даже выпустил первое «Руководство для врачей и пациентов». В далеком 1925 году он организовал первые курсы. Им также был сформулирован один из основополагающих постулатов всех школ диабета: «Нехватка обучения так же опасна, как нехватка инсулина». В 1998 году ВОЗ официально признала обучение полноправным методом лечения хронических заболеваний, который по значимости не уступает медикаментозному и хирургическому методам лечения [19, 20].

К сожалению, в Украине школы для пациентов с диабетом еще не получили такого распространения по сравнению с развитыми странами. Кроме того, обучение пациентов возложили на плечи врачей-эндокринологов, тогда как за рубежом это задача для среднего медперсонала, высокой квалификации для этого не требуется. В большинстве случаев пациенты в Украине не имеют базовых знаний, касающихся их болезни, не ориентируются в рациональном питании, не умеют корректировать дозу инсулина без помощи медицинского работника, снимают с себя ответственность за состояние своего здоровья и переводят его на врача общей практики и эндокринолога, считая, что усилия для предотвращения развития осложнений должен прилагать только врач! [7, 17]. Однако еще в 80-х годах прошлого века эксперты ВОЗ определили, что здоровье человека зависит лишь на 10–15% от уровня оказания медицинской помощи населению, а вот от образа жизни – на 50–55%, от наследственности – на 15–20% и от влияния экологических факторов – на 25%. С 1998 года обучение пациентов официально включено ВОЗ в стратегию лечения диабета и стало неотъемлемой частью организации помощи пациентам во многих странах [18, 20].

Осложнения диабета приводят к тяжелым социально-экономическим последствиям для пациентов и их семей, а также для системы здравоохранения, что особенно ощутимо в развивающихся странах [4]. Так, например, в 2015 году было потрачено около 673 млрд долларов, или 12% от расходов на здравоохранение во всем мире, на лечение диабета (диапазон 5–20%). В США стоимость лечения пациентов с диабетом в 2017 году составила примерно 327 млрд долларов, из которых 237 млрд долларов (73%) – прямые расходы на здравоохранение и 90 млрд долларов (27%) представляют собой расходы вследствие снижения производительности из-за временной нетрудоспособности, безработицы по инвалидности и преждевременной смерти [3, 21]. Такие инвалидизирующие последствия можно предотвратить благодаря корректному поведению врача и пациента, что еще больше подчеркивает необходимость обучения пациентов для контроля заболевания и предотвращения появления осложнений.

Обучение пациентов с диабетом должно обеспечивать их знаниями и навыками, способствующими достижению самоконтроля над заболеванием, помочь улучшить качество жизни [22]. Учебные мероприятия следует проводить со всеми пациентами с СД от момента выявления заболевания и на всем протяжении болезни. Для обучения используются специально разрабатываемые структурированные программы, адресованные конкретному контингенту пациентов, например, с диабетом 1-го типа; с диабетом 2-го типа, которые не получают инсулин; с диабетом 2-го типа на инсулинотерапии; дети с СД и их родители; беременные женщины с диабетом. Большая часть времени в процессе обучения должна быть посвящена практической отработке навыков, необходимых для самостоятельного управления заболеванием. Пациенты должны понимать, что самоконтроль СД – это не только измерение уровня глюкозы крови. Самоконтроль – это более широкое понятие, которое включает в себя: обучение мониторингу уровня глюкозы и липидов крови, контроль артериального давления; своевременные исследования мочи на альбуминурию или протеинурию; обучение самостоятельным инъекциям и правилам технического введения инсулина, правилам коррекции доз инсулина; обучение правильному уходу за стопами, подбору обуви; обучение изменению пищевого поведения; контроль дозированной физической нагрузки; регулярный осмотр офтальмологом; контроль за массой тела; беседа об угрозе курения и психосоциальная поддержка [7, 9, 17, 18]. Обучение пациентов должно рассматриваться непрерывно с регулярным посещением для подкрепления знаний; это не должен быть процесс, который завершается после одного или двух посещений [3].

Очень важно предлагать пациентам, для анализа степени компенсации углеводного обмена и оценки эффективности проводимой терапии, ведение дневника самоконтроля, куда они смогут записывать параметры уровня гликемии, свое пищевое поведение с учетом характера пищи, ее количества и калоража, обязательно динамику массы тела каждый день и дозирование лекарственных средств [18].

Поскольку ожирение – один из самых значимых факторов риска развития диабета 2-го типа, не подлежит сомнению, что терапия, направленная на снижение массы тела, является одним из вариантов патогенетической терапии пациентов [23]. Поэтому первой стратегической линией в терапии пациентов с диабетом является похудение. И это должно быть оговорено с пациентом на первом визите, еще при постановке диагноза «диабет». Контроль за похудением должен осуществлять именно пациент и взять за это ответственность.

Доказано, что изменение образа жизни, которое приводит к снижению массы тела на 5–10%, ассоциируется с улучшением гликемического профиля, а также со снижением факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инсулинорезистентность, повышенное артериальное давление, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции. Изменение образа жизни является важнейшим компонентом для достижения снижения массы тела у пациентов с СД на фоне ИзбМТ или ожирения. Комплексные программы не только помогают пациентам

изменить характер питания и уровень двигательной активности, но и нередко приводят к более выраженному эффекту, чем медикаментозное лечение [24, 25].

Эффективность изменения образа жизни в лечении ожирения у пациентов с СД была показана в двух крупных исследованиях: Diabetes Prevention Program (DPP) и Look AHEAD. В исследовании DPP приняли участие 3234 пациента с предиабетом и средним ИМТ 34 кг/м<sup>2</sup>. Они были рандомизированы на терапию плацебо, метформин или изменение образа жизни с целью снижения массы тела более 7% от исходной. За период наблюдения в группе изменения образа жизни снижение массы тела составило в среднем 5,5%, а заболеваемость СД снизилась на 58%, в группе метформина заболеваемость снизилась на 31% по сравнению с плацебо. В исследовании Look AHEAD участники были рандомизированы на две группы наблюдения – интенсивного консультирования по коррекции образа жизни и стандартного наблюдения. За 8 лет в группе интенсивного консультирования по изменению образа жизни средняя потеря массы тела составила 4,7%. Примерно 50% пациентов снизили массу тела более чем на 5%, 27% пациентов удалось уменьшить массу тела более чем на 10% от исходной. У пациентов этой группы отмечены снижение уровня глюкозы, улучшение параметров артериального давления и снижение дозы медикаментов по сравнению с контрольной группой. Вторичный анализ результатов Look AHEAD показал, что снижение массы тела привело к улучшению мобильности, сексуальной функции и качества жизни у пациентов с диабетом 2-го типа [1, 26, 27].

Кроме того, нужно учитывать, что некоторые препараты для лечения диабета могут влиять на массу тела. Вызывают увеличение массы тела – инсулин, секретатоги, тиазолидиндионы; нейтральны по отношению к массе тела – бигуаниды, ингибиторы ДПП-4, ингибиторы α-гликозидазы; препараты, которые способствуют снижению массы тела, – агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа (SGLT-2) [24]. Хотя по данным некоторых авторов, бигуаниды, в частности метформин, способствуют умеренному снижению массы тела [27, 28].

Также необходимо обращать внимание на то, какие препараты пациенты принимают для лечения сопутствующей патологии и, по возможности, минимизировать или предложить альтернативные лекарства, ведь некоторые из них могут способствовать увеличению массы тела. Лекарства, связанные с увеличением массы тела – антипсихотические препараты (например, клозапин, оланзапин, рисперидон и другие), антидепрессанты (например, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы МАО), ГКС, противосудорожные препараты, включая габапентин, также, возможно, седативные антигистаминные препараты и холинолитики [27].

На кафедре семейной медицины Одесского национального медицинского университета, при сотрудничестве с Одесской клинической больницей на дорожном транспорте филиала «Центр охраны здоровья» АО «Украинская железная дорога», основана «Школа диабета и

избыточной массы тела». Основной целью школы является оказание поддержки взрослым и детям, которые живут с диабетом и ИзбМТ, а также их родным. В команду школы входят практикующие врачи различных специальностей, психологи, диетологи и фармацевты, что позволяет рассматривать вопрос диабета и ИзбМТ с разных точек зрения. В школе пациенты получают теоретические знания и практические навыки, среди которых определение ИзбМТ, ожирения, распознавание факторов риска и симптомов развития диабета, навыков построения сбалансированного рациона питания, правил работы с глюкометрами, а также методы коррекции гипогликемии.

Школа диабета была основана в феврале 2020 года, когда и было проведено первое заседание, в котором приняли участие около 250 врачей и пациентов. Всем, кто принял участие в заседании «Школы диабета и избыточной массы тела», было предложено пройти скрининговое исследование на наличие диабета и ИзбМТ или ожирения. Те пациенты, у которых диагноз диабета уже был установлен, также проходили скрининговое исследование для определения степени компенсации заболевания.

К сожалению, с марта 2020 года начался карантин и это осложнило функционирование школы. Поэтому некоторые занятия мы начали записывать и распространять с помощью различных интернет-платформ для коммуникации с пациентами и врачами первичного звена.

«Школа диабета и избыточной массы тела» имеет цель открытие филиалов, в данный момент открыт еще один кабинет в Одесском городском центре здоровья. Вместе с тем сегодня одной из приоритетных задач школы является совершенствование знаний врачей первичного звена по диабету, ИзбМТ и ожирению.

Ведется работа по комплектации кабинетов в центрах первичной медико-санитарной помощи (ЦПМСП), которые планируется открыть в городе по окончании карантинных мероприятий.

За период с февраля по ноябрь 2020 года было записано более 10 лекций для семейных врачей, которые будут работать с пациентами, живущими с диабетом, в условиях ЦПМСП. Был подготовлен флешмоб для врачей Украины с целью объявить 2021 год годом людей, живущих с диабетом. Вместе с тем были предоставлены онлайн-консультации около 47 пациентам с диабетом и 55 пациентам с ИзбМТ или ожирением.

Также был разработан и введен онлайн-опросник для выявления факторов риска развития диабета 2-го типа, целью которого является оптимизация ранней диагностики диабета.

Таким образом, опыт многих стран мира показывает, что, хотя диабет и приобрел характер эпидемии, охватившей большую численность населения нашей планеты, однако можно с уверенностью утверждать, что в арсенале современной медицины есть эффективные способы лечения этого заболевания, которые позволяют не только улучшить качество жизни пациентов, но и существенно снизить смертность от осложнений. Это достигается в первую очередь путем осведомленности пациентов о диабете, ИзбМТ и ожирении, их активным участием в контроле собственного заболевания и изменении образа жизни.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Ametov A.S., Prudnikova M.A. (2016) Ozhirenie i sakharnyj diabet tipa 2: sovremennye aspekty farmakoterapii [Obesity and type 2 diabetes: modern aspects of pharmacotherapy]. *Endocrinology: News, Opinions, Training*, vol. 4, pp. 15–21.
2. Biryukova E.V., Askerkhanov R.G. (2018) Samokontrol glikemii neobkhodim dlya uspehnogo lecheniya sakharnogo diabeta [Glycemia self-control is necessary for successful diabetes treatment]. *Consilium Medicum*, vol. 20, no 12, pp. 105–109. doi: 10.26442/20751753.2018.12.000044.
3. Jameson J.L., Fauci A., Kasper D., Hauser S., Longo D., Loscalzo J. (2018) *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th*. New York: McGraw-Hill Education.
4. Contreras F., Sanchez M., Martinez M.S., Castillo M.C., Mindiola A. (2017) Management and Education in Patients with Diabetes Mellitus. *Medical & Clinical Reviews*, vol. 3, no 2:7, pp. 1–7.
5. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th ed, issue 2019*. [Electronic resource]. Available at: <http://www.diabetesatlas.org> (accessed November 10, 2020).
6. Svetlyj L.I., Vorvul A.O., Markina E.V., Ivikh K.A., Russu A.A. (2020) Rezultati obucheniya v shkole diabeta pozhylykh licz, stradayushhikh diabetom II tipa [The results of education of elderly persons with type II diabetes mellitus at the diabetes school]. *Current problems of health care and medical statistics*, vol. 1, pp. 82–91.
7. Kochuyeva M.M. (2020) Rol likarya simejnoy medicziny v vedeniya pacyientov z CzD 2 tipu [The role of a family doctor in the management of patients with type 2 diabetes]. *DOMS diabetes. Obesity. Metabolic syndrome*, vol. 4, no 9, pp. 26–29.
8. World Health Organization (2018) *Global report on diabetes*. Geneva.
9. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorova A.Yu. (2019) Algoritmy specializirovannoy mediczinskoj pomoshhi bolnym sakharnym [Standards of specialized diabetes care]. *Diabetes mellitus*, vol. 22, no 51, pp. 1–112. doi: 10.14341 / DM22151
10. Patrick J. O'Connor, JoAnn M. Sperl-Hillen (2018) Czukrovij diabet 2 tipu u doroslykh [Type 2 diabetes in adults]. *BMJ Best Practice* [Electronic resource], pp. 1–88. Available at: <https://bestpractice.bmj.com/topics/uk-ua/24> (accessed November 20, 2020).
11. Nakaz MOZ Ukrainy vid 21.12.2012 № 1118 (2012) *Unifikovaniy klinichnij protokol pervinnoy ta vtorninnoy (specializovanoj) mediczinoj dopomogi Czukrovij diabet 2 tipu* [Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care Type 2 diabetes mellitus] [Electronic resource], pp. 1–115. Available at: <http://www.moz.gov.ua> (accessed November 24, 2020).
12. World Health Organization. Obesity [Electronic resource]. WHO. Available at: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics> (accessed November 14, 2020).
13. World Health Organization obesity and overweight fact sheet № 311 [Electronic resource]. WHO. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> <http://www.who.int/mediacentre> (accessed November 14, 2020).
14. Bencza T.M. (2019) Ozhirenie: sovremennye podkhody k racionalnoj terapii [Obesity: modern approaches to rational therapy]. *Medicine of Ukraine*, vol. 3, no 229, pp. 4–9.
15. Constantine T. Frantzides, Minh B. Luu (2018) Ozhirinnya u doroslykh [Obesity in adults]. *BMJ Best Practice* [Electronic resource], pp. 1–63. Available at: <https://bestpractice.bmj.com/topics/uk-ua/211> (accessed November 20, 2020).
16. Mkrtyumyan A.M., Biryukova E.V. (2017) Orlistat v kompleksnoj terapii ozhireniya i sakharnogo diabeta 2-go tipa [Orlistat in combination therapy of obesity and type 2 diabetes]. *Meditsinskiy sovet*, vol. 3, pp. 68–74.
17. Kondraczka I. (2018) Efektivnij samokontrol – osnova uspehnogo likuvannya czukrovogo diabeta [Effective self-control is the basis of successful treatment of diabetes]. *DOMS diabetes. Obesity. Metabolic syndrome*, vol. 3, no 7, pp. 25–28.
18. Petunina N.A., Goncharova E.V., Panasenko O.I. (2018) Osnovnye aspekty reguljarnogo samokontrolya urovnya glikemii u pacyientov s sakharnym diabetom [Major aspects of constant self-monitoring of the level of glycemia in patients with diabetes]. *Cardiosomatics*, vol. 20, no 1, pp. 61–66.
19. Khizhnyak O.O., Barabash N.E., Tikhonova T.M. (2014) Rol sistemy obucheniya v formirovanii aktivnoj motivaczii k samokontrolyu u bolnykh sakharnym diabetom [Role of training system in the formation of active motivation to self-management in patients with diabetes mellitus]. *International journal of endocrinology*, vol. 5, no 61, pp. 116–120.
20. World Health Organization (1998) Therapeutic Patient Education. Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Prevention of Chronic Diseases. *Report of a WHO Working Group*, Copenhagen.
21. American Diabetes Association (2018) Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* [Electronic resource], vol. 41, no 5, pp. 917–928. Available at: <https://doi.org/10.2337/dci18-0007> (accessed November 24, 2020).
22. Nazar C.M., Bojerenu M.M., Safdar M., Marwat J. (2016) Effectiveness of diabetes education and awareness of diabetes mellitus in combating diabetes in the United Kingdom: a literature review. *Journal of Nephrology*, vol. 5, no 2, pp. 110–115.
23. Tronko M.D., Orlenko V.L., Savolyuk S.I. (2019) Rol metabolichnoy khirurgiyi v likuvanni pacyientiv czukrovim diabetom 2-go tipu ta ozhirinnym [The role of metabolic surgery in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and obesity]. *Mizhnarodnij endokrinologichnij zhurnal*, vol. 15, no 3, pp. 236–245. doi: 10.22141/2224.0721.15.3.2019.172110
24. Galstyan G.R., Shestakova E.A., Sklyanik I.A. (2017) Ozhirenie i sakharnyj diabet 2 tipa: poisk kompromissnogo terapeuticheskogo resheniya [Obesity and type 2 diabetes: can we find a compromise treatment solution?]. *Diabetes Mellitus*, vol. 20, no 4, pp. 270–278.
25. American Diabetes Association (2020) Facilitating behavior change and wellbeing to improve health outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* [Electronic resource], vol. 43, suppl. 1, pp. 48–65. Available at: [https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement\\_1/S48](https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S48) (accessed November 24, 2020).
26. Ametov A.S., Demidova T.Yu., Stelmakh M.V., Depyui T.I. (2016) Vzaimosvyaz ozhireniya i sakharnogo diabeta tipa 2 v svete dokazatelnoj medicziny [The relationship of obesity and type 2 diabetes in the light of evidence-based medicine]. *Endocrinology: News, Opinions, Training*, vol. 2, pp. 38–50.
27. American Diabetes Association (2020) Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* [Electronic resource], vol. 43, suppl. 1, pp. 89–97. Available at: <https://doi.org/10.2337/dc20-s008> (accessed November 24, 2020).
28. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. (2017) Mnogoplanovye efekty metformina u pacyientov s sakharnym diabetom 2 tipa [Multidimensional effects of metformin in patients with type 2 diabetes]. *Diabetes mellitus*, vol. 20, no 3, pp. 210–219. doi: 10.14341/DM2003458-64.

Поступила/Received: 24.11.2020

Контакты/Contacts: [dr.tuliantsevaliza@gmail.com](mailto:dr.tuliantsevaliza@gmail.com)

Нехайчик Т.А.<sup>1</sup>, Пастухова Т.С.<sup>1</sup>, Ярош Д.П.<sup>2</sup>, Пупкевич В.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> 432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Niakhachyk T.<sup>1</sup>, Pastukhova T.<sup>1</sup>, Yarash D.<sup>2</sup>, Pupkevich V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> 432 Main Military Clinical Medical Center, Minsk, Belarus

## Дифференциальный диагноз при острой ревматической лихорадке. Постстрептококковый артрит и миокардит

Differential Diagnosis in Acute Rheumatic Fever.

Post-Streptococcal Arthritis and Myocarditis

---

### Резюме

Ревматические болезни сердца (острая ревматическая лихорадка и хроническая ревматическая болезнь сердца) – актуальная клиническая, эпидемиологическая и в ряде стран социальная проблема. Диагностика ревматических поражений основана на синдромологическом подходе, т. к. специфических критериев нет. Это определяет необходимость серьезного дифференциально-диагностического поиска в каждой клинической ситуации. В статье представлены клинические случаи постстрептококкового артрита и миокардита с позиций дифференциального диагноза с ревматическим поражением суставов и сердца. Обсуждаются современные особенности течения острой ревматической лихорадки, роль стрептококковой инфекции, возможности и проблемы диагностики и дифференциальной диагностики.

**Ключевые слова:** острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый миокардит, постстрептококковый артрит, дифференциальный диагноз.

---

### Abstract

Rheumatic heart disease (acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease) is an urgent clinical, epidemiological and, in some countries, social problem. Diagnosis of rheumatic lesions is based on the syndromological approach, since there are no specific criteria. This determines the need for a serious differential diagnostic search in each clinical situation. The article presents clinical cases of post-streptococcal arthritis and myocarditis from the standpoint of differential diagnosis with rheumatic joint and heart disease. The current features of acute rheumatic fever, the role of streptococcal infection, the possibilities and problems of diagnosis and differential diagnosis are discussed.

**Keywords:** acute rheumatic fever, post-streptococcal myocarditis, post-streptococcal arthritis, differential diagnosis

В 2020 г. были опубликованы Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению острой ревматической лихорадки (ОРЛ) и хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) 3-го пересмотра под эгидой научно-медицинского сообщества Австралии, страны, где эта проблема в последние годы стоит особенно остро [1]. Эти рекомендации не стали столь резонансными и известными широкому кругу врачей, как новые гайдлайны по артериальной гипертензии или хроническим коронарным синдромам. Как и прежде, по справедливому замечанию академика РАН СССР Нестерова А.И., «...ревматизм не принадлежит к числу тех заболеваний, которые проносятся ураганом эпидемий, не поражает воображение статистикой смертельных катастроф, как инфаркт миокарда и гипертоническая болезнь, не привлекает всеобщего внимания в связи с кажущейся безнадежностью, как злокачественные опухоли...» [2]. Однако именно ревматическая лихорадка продолжает удивлять нас постоянными изменениями в эпидемиологической, клинической картине, опровергая устоявшиеся мнения и формируя новые.

#### **Современные особенности эпидемиологии и клинических проявлений**

В целом «глобальное бремя» ревматических болезней сердца (РБС) во всем мире снизилось, однако «социальное бремя» этой патологии по показателю DALY (Disability-Adjusted Life Years) 2015 г. составило 10,5 млн потерянных лет жизни во всем мире, включая 33,4 млн случаев РБС и 319 499 смертей. Уровень заболеваемости в некоторых из беднейших регионов мира остается высоким. На африканском континенте заболеваемость ОРЛ среди детей в возрасте 5–14 лет составляет 5,7 случая на 1000, в Австралии число случаев ОРЛ варьирует от 20 до 400 на 100 000, ХРБС 20–180 на 100 000 населения. В то же время в странах с высоким доходом распространенность ревматических болезней не превышает 0,5 на 100 000 населения [1, 3].

Вариабельность эпидемиологии РБС на разных континентах, внутри отдельных стран и в разные годы обусловлена разнообразными факторами – экономическими, социальными, в том числе активностью миграционных процессов, генетической предрасположенностью как отдельных лиц, так и целых народностей [3–5]. Важную роль играет своевременное обращение при первых симптомах заболевания, что определяется доступностью медицинской помощи и выраженностью клинической симптоматики ОРЛ. В последние десятилетия отмечено преобладание моносиндромных форм, малосимптомных и латентных вариантов течения ОРЛ. Более редкими стали тяжелые формы кардита, повторные атаки. Немалую роль играет и бесконтрольный прием НПВП и антибактериальных препаратов самими пациентами для купирования симптомов воспаления. Это ведет к поздней диагностике ревматического поражения, либо дебют болезни пропускается вовсе. Отсутствие контроля над заболеванием приводит к формированию ХРБС со всеми вытекающими последствиями.

Эпидемиологическая неоднородность заболеваемости ОРЛ в мире, клинический полиморфизм заболевания, а также активное и повсеместное внедрение ЭхоКГ в широкую клиническую практику послужили отправными точками для пересмотра критериев диагностики ОРЛ с

**Таблица 1**  
**Модифицированные критерии для диагностики ревматической лихорадки (АНА, 2015)**

Table 1  
Modified criteria for diagnostics of rheumatic fever (ANA, 2015)

<b>А. Доказательства предшествующей БГСА-инфекции глотки для всех групп пациентов</b>	
Первичная ОРЛ	2 больших критерия или 1 большой плюс 2 малых критерия
Повторная ОРЛ (при наличии в анамнезе верифицированной ОРЛ или имеющейся ХРБС)	2 больших критерия или 1 большой плюс 2 малых критерия или 3 малых критерия
<b>В. Большие критерии</b>	
Популяции низкого риска	Популяции умеренного или высокого риска
Кардит клинический и/или субклинический	
Артрит	
Полиартрит	Моноартрит или полиартрит Полиартралгия
Хорея	
Кольцевидная эритема	
Ревматические узелки	
<b>С. Малые критерии</b>	
Популяции низкого риска	Популяции умеренного или высокого риска
Полиартралгия	Моноартралгия
Лихорадка ( $\geq 38,5$ °C)	Лихорадка ( $\geq 38$ °C)
СОЭ $\geq 60$ мм/ч и/или С-РБ $\geq 3,0$ мг/дл	СОЭ $\geq 30$ мм/ч и/или С-РБ $\geq 3,0$ мг/дл
Удлинение интервала PR на ЭКГ с учетом возрастных изменений (если кардит является большим критерием)	

разработкой дифференцированного подхода для популяций низкого риска (частота ОРЛ  $\leq 2$  на 100 тыс. детей школьного возраста или частота ХРБС  $\leq 1$  на 1000 для всех возрастов) и для популяций умеренного и высокого риска (табл. 1) [6].

Однако внедрению этих критериев в клиническую практику в конкретном регионе должно предшествовать их коллегиальное обсуждение с привлечением ревматологов (детских и взрослых), специалистов функциональной диагностики, эпидемиологов.

### **Роль стрептококковой инфекции**

И все же главенствующая роль в формировании изменчивого облика РБС принадлежит бета-гемолитическому стрептококку группы А (БГСА). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), БГСА входит в десятку наиболее распространенных причин заболеваемости и смертности при инфекционных заболеваниях и является одним из основных патогенов человека [7]. Человек является естественным резервуаром для стрептококка и поэтому стрептококк-ассоциированные заболевания (табл. 2) вряд ли исчезнут из перечня инфекционных проблем человека в ближайшем будущем [8].

Способность стрептококка приспосабливаться, адаптироваться и выживать, несмотря на все усилия медицины, колоссальна. В течение

**Таблица 2**  
**Заболевания, связанные с БГСА-инфекцией**

**Table 2**  
**Diseases connected with the BHSА-infection**

Формы	Проявления
Поверхностные	Ангина, фарингит, импетиго, рожа
Глубокие (инвазивные)	Некротический фасциит, миозит, перикардит, менингит, пневмония, перитонит, сепсис
Токсин-опосредованные	Скарлатина, синдром токсического шока
Иммунопатологические	Ревматическая лихорадка, постстрептококковый гломерулонефрит, артрит, IgA-васкулит, узловатая эритема, PANDAS-синдром

последних 20 лет были зафиксированы принципиальные изменения в структуре М-серотипов стрептококков от пациентов с ОРЛ и другими инвазивными БГСА-инфекциями с доминированием высоковирулентных штаммов М-1, М-3, М-5 и М-18, которые приобрели свою вирулентность через бактериофагию нового генетического материала, включая ген, кодирующий продукцию стрептококкового экзотоксина А. На выработку этого экзотоксина макроорганизм дает выраженный цитокиновый ответ (который фактически аналогичен «цитокиновому шторму» при COVID-19), что приводит к разнообразным сосудистым и тканевым поражениям в рамках синдрома стрептококкового шока, смертность при котором достигает 20%. И так же, как при COVID-19, назначение НПВП в присутствии этого экзотоксина ухудшает прогноз пациента [8–10].

При этом потенциал «ревматогенности» стрептококка не зависит от вирулентности определенного М-штамма [11]. Тонзиллиты и фарингиты, вызванные этими высоковирулентными штаммами, в 24–60% случаев не сопровождаются классическими проявлениями или протекают бессимптомно. В то же время в 12–20% случаев адекватное лечение стрептококковой инфекции глотки не защищает пациентов от развития ОРЛ [12, 13]. В Австралийских рекомендациях – 2020 борьба со стрептококковой инфекцией кожи рассматривается как стратегическая линия предотвращения новых случаев ОРЛ, т. к. стрептококковое импетиго эндемично для этого региона и определяется как ведущий вариант стрептококковой инфекции, предшествующий ОРЛ, среди коренного населения в 82% случаев [1].

Таким образом, и сегодня ревматические болезни сердца – актуальная клиническая, эпидемиологическая и в ряде стран социальная проблема.

### **Дифференциальная диагностика**

Клиническая диагностика ОРЛ базируется на сочетании известных больших (кардит, артрит, хорея, ревматические узелки, кольцевидная эритема) и малых (артралгия, лихорадка) клинических синдромов. Большинство из них неспецифичны, а специфичные (кольцевидная эритема, ревматические узелки) встречаются крайне редко. Тщательно собранный эпидемиологический анамнез, детальный анализ симптоматики и оценка результатов соответствующих методов исследования

**Таблица 3**  
**Дифференциальная диагностика наиболее распространенных основных проявлений ОРЛ**

**Table 3**  
**Differential diagnostics of the most common major manifestations of ARF**

<b>Полиартрит и лихорадка</b>	<b>Кардит</b>	<b>Хорея Сиденгама</b>
Септический артрит, включая диссеминацию гонококкового артрита. Заболевания соединительной ткани и другие аутоиммунные заболевания. Вирусные артропатии. Реактивные артропатии. Болезнь Лайма. Серповидно-клеточная анемия. Инфекционный эндокардит. Лейкемия или лимфома. Подагра или псевдоподагра	Функциональный шум. Пролапс митрального клапана. Врожденный порок сердца. Инфекционный эндокардит. Гипертрофическая кардиомиопатия. Миокардит: вирусный или идиопатический. Перикардит: вирусный или идиопатический	Системная красная волчанка. Наркотическое опьянение. Болезнь Вильсона – Коновалова. Нервные тики. Хореоатетоидный церебральный паралич. Энцефалит. Семейная хорея (включая хорею Хантингтона). Внутричерепная опухоль. Болезнь Лайма. Изменение гормонального фона

с подтверждением БГСА-инфекции позволяют в большинстве случаев избежать как гипо-, так и гипердиагностики ОРЛ [14]. Более сложной становится диагностика в возрасте старше 15 лет, при моносиндромных формах и латентных вариантах. В этих ситуациях каждый симптом/синдром должен подвергаться тщательному дифференциальному диагнозу. При этом заболевания, с которыми необходимо дифференцировать ОРЛ, могут быть ассоциированы со стрептококковой инфекцией (постстрептококковый миокардит, артрит) или иметь другую природу (табл. 3) [1].

Ревматический артрит является наиболее часто встречающимся симптомом ОРЛ. Обычно это асимметричный мигрирующий полиартрит крупных суставов (чаще коленные и голеностопные), сопровождающийся выраженными болевыми ощущениями, хорошо «отвечающий» на терапию НПВП. Менее типичные проявления суставного синдрома при ОРЛ – это моноартрит (асептический моноартрит), который более характерен для популяций высокого риска, и асимметричные, мигрирующие артралгии крупных суставов.

Септический артрит стоит на первой позиции дифференциального диагноза с ревматическим моноартритом (табл. 3). Используется стандартный подход, когда любой моноартрит должен рассматриваться как септический, в том числе гонококковый, пока не будет доказано обратное. Наиболее вероятные инфекционные причины полиартритов и полиартралгий рекомендуется оценивать с учетом эпидемиологической обстановки в конкретном регионе. Так лайм-артрит не является актуальным для стран Океании, в отличие от арбовирусных инфекций, и обратную ситуацию следует ожидать в среднеевропейской зоне. Пациенты с полиартритом или полиартралгией должны быть тщательно обследованы на предмет альтернативных диагнозов, включая ревматоидный артрит, ювенильный артрит, воспалительные заболевания кишечника, системную красную волчанку, системный васкулит и саркоидоз.

### Постстрептококковый артрит

Признаками постстрептококкового артрита считают наличие нетипичного для ОРЛ поражения суставов с вовлечением мелких суставов кистей, которое развивается на фоне стрептококковой инфекции (группа А или группы С и G, то есть *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *Equisimilis*). Постстрептококковый артрит дебютирует на 3–10-е сутки после стрептококковой инфекции, менее чувствителен к противовоспалительной терапии, склонен к рецидиву после прекращения противовоспалительного лечения и персистирующему течению от 2 до 6–8 месяцев [15]. Более характерен для лиц среднего возраста. Ранее считалось, что эти пациенты не подвержены риску развития кардита и поэтому не нуждаются во вторичной профилактике [16]. Однако при динамическом наблюдении у ряда педиатрических пациентов отмечено формирование ревматического поражения сердца, что позволило постфактум оценить суставный синдром как атипичный дебют ОРЛ. Не рекомендуется выставлять диагноз «постстрептококковый артрит» у пациентов популяции высокого риска и рекомендуется относиться к этому диагнозу очень взвешенно у пациентов в популяциях низкого риска [1]. Вторичная профилактика для пациентов в популяции высокого риска должна проводиться не менее 5 лет, низкого риска – в течение года. Обязательным является эхокардиографическое исследование в динамике для исключения поражения клапанного аппарата у каждого пациента с постстрептококковым артритом до постановки диагноза и перед прекращением вторичной профилактики.

### Клинический случай № 1

Пациент Б., 28 лет, военнослужащий. Поступил в 1-е кардиологическое отделение 432 ГВКМЦ с жалобами на боли в коленных, голеностопных и плечевых суставах, утреннюю скованность, повышение температуры тела до 38 °С.

Анамнез заболевания: заболел остро около месяца назад, когда появились боли в горле, лихорадка до 38 °С. Через несколько дней утром почувствовал резкое затруднение при сгибании правых локтя и коленного сустава из-за боли, отмечал кратковременное улучшение после приема ибупрофена. Обратился за медпомощью. На фоне назначенного приема амоксициллина в течение 6 дней симптомы артрита полностью разрешились, нормализовалась температура. Однако через 2 недели рецидивировала лихорадка, появились выраженные артралгии (ВАШ=8) при движениях в кистях, стопах, коленных, голеностопных и локтевых суставах, что и послужило причиной госпитализации. При объективном осмотре признаков локального воспаления со стороны вышеописанных суставов выявлено не было, однако активные и пассивные движения в суставах сопровождалось выраженными болевыми ощущениями. Симптом «поперечного сжатия» со стороны кистей и стоп, симптомы сакроилиита не определялись. Был установлен предварительный диагноз «воспалительный артралгический синдром», который следовало дифференцировать с постстрептококковым артритом, дебютом периферического варианта спондилоартрита и ОРЛ.

На фоне начатой терапии – цефтриаксон в/м, НПВП (ибупрофен, декскетопрофен), мидокалм – интенсивность артралгий значительно уменьшилась (ВАШ=2), однако на 10-й день госпитализации отметил ухудшение состояния – субфебрильная температура, боли в горле при глотании, боли в коленных и тазобедренных суставах. Также предъявил жалобы на появление очага гиперемии на передней поверхности голени с четкими контурами и шелушением, который был расценен дерматологом как экзематид.

Проведенные исследования. Отдельные лабораторные показатели в динамике: лейкоциты 13,4 – 16,2 – 10,6 – 11,1 – 9,4 × 10<sup>9</sup>/л; СОЭ 25 – 34 – 27 – 16 – 23 мм/ч; СРБ 86,2 – 35,6 – 36,7 – 50,5 – 24,3 мг/л.

РФ не выявлен, антистрептолизин-О более 200 МЕ/мл, мочевиная кислота 307 мкм/л.

Мазок из зева от 17.09.18 г.: рост *Streptococcus* spp., чувствителен к пенициллину, цефазолину, цефоксину, цефтриаксону, ципрофлоксацину, доксициклину, азитромицину, амоксициклину.

Мазок из уретры от 18.09.18 г.: лейкоциты 0–1 в поле зрения, флора кокковая скудная, ИПП не обнаружены.

Гормоны ЩЖ от 4.10.18 г.: Т4св. 14,8 Пмоль/л, ТТГ 2,6 мкМЕ/мл, Ат-ТПО менее 4,0 Ед/мл.

ЭКГ от 13.09.18 г.: ритм синусовый с ЧСС 82 удара в минуту. Нормальное положение ЭОС. Изменения в миокарде нижней стенки ЛЖ.

Рентгенограмма ППН от 1.10.18 г.: пневматизация придаточных пазух носа не нарушена. Искривление перегородки носа.

ЭхоКС от 20.09.18 г.: АО без особенностей. Полости сердца не расширены, обычной формы. АРХ в полости ЛЖ. Клапанный аппарат без структурных изменений. Регургитация на МК 1-й степени. Регургитация на ТКК 1-й степени (приклапанная). Регургитация на клапане ЛА 1-й степени. Незначительная гипертрофия миокарда ЛЖ. Систолическая и диастолическая функции миокарда ЛЖ и ПЖ не нарушены. Зона перикарда без особенностей.

МРТ крестцово-подвздошных сочленений (T1W, T2W, режим подавления жировой ткани) от 25.09.18 г.: суставные щели крестцово-подвздошных сочленений с незначительными неровностями и участками склеротического уплотнения, контуры суставов четкие, непрерывные. Изменений сигнала от подвздошных костей и боковых отделов крестца в области КПС не определяется. Заключение: отеков костного мозга, деструктивных и других патологических изменений в области крестцово-подвздошных сочленений не выявлено.

УЗИ ОБП, почек, мочевого пузыря, предстательной железы, надпочечников от 3.10.18 г.: патологии не выявлено.

УЗИ щитовидной железы 3.10.2020. В проекции левой доли, ближе к перешейку, лоцируется гипозоногенное округлое узловое образование, с достаточно ровными четкими контурами, размерами 7,7×7,4 мм, неоднородной эхоструктуры, с наличием мелких гиперэхогенных включений преимущественно в центральной части узла, размерами до 1 мм; при ЦДК фиксируются единичные эхосигналы внутри узла. Регионарные лимфоузлы на осмотренном уровне не увеличены, структурны. Заключение: солитарный узел щитовидной железы.

Был осмотрен эндокринологом, выполнена рекомендованная пункция узла щитовидной железы.

Осмотр лор: хронический субкомпенсированный тонзиллит, ремиссия. Остаточные явления острого катарального фаринготрахеита. Искривление перегородки носа S-образной формы. Деформация наружного носа.

После отмены цефтриаксона на 11-й день пациенту была продолжена антибактериальная терапия азитромицином и прием НПВП. 5.10.2018 пациент был выписан из стационара по настоянию (по семейным обстоятельствам).

Основной диагноз при выписке: постстрептококковая артропатия (полиартралгический синдром), акт. 2 ст., ФК II.

Было рекомендовано наблюдение врача части, контроль ЭхоКГ через 6 месяцев, бициллинопрофилактика Бициллином-5 1 раз в неделю с переходом при возможности на введение Бензатина бензилпенициллина 2,4 млн 1 раз в 3 недели на протяжении года, НПВП (ибупрофен) при возобновлении артралгического синдрома, лабораторный контроль общего анализа крови, СРБ с осмотром ревматолога через 14 дней, повторная консультация эндокринолога после получения результатов пункционной биопсии щитовидной железы.

Через 5 дней после выписки был получен результат биопсии, по результатам которого пациент был направлен в онкодиспансер ввиду выявления в биоптате злокачественных клеток.

В представленном случае можно утвердительно обсуждать роль стрептококковой инфекции в развитии суставного синдрома. Такие характеристики, как вовлечение крупных суставов, асимметричность поражения вначале заболевания, летучесть болей, их выраженность, хороший эффект от НПВП, укладываются в классические проявления ревматического артрита. В то же время вовлечение суставов кистей рук, склонность к рецидивам после прекращения терапии, возраст пациента, а также интактный клапанный аппарат в большей степени свидетельствует в пользу самостоятельного постстрептококкового поражения. В индукции патологической иммунной реакции в данной клинической ситуации очень вероятно роль выявленного злокачественного новообразования щитовидной железы.

### **Постстрептококковый миокардит**

Кардит, наряду с артритом, является ведущим и прогностически значимым синдромом ОРЛ. Классический ревматический панкардит включает поражение всех структур сердца – эндокарда, миокарда, перикарда и сегодня встречается редко в отличие от довоенных и послевоенных лет прошлого столетия, когда ОРЛ была весомой причиной детской смертности [2]. Исследования последнего десятилетия достаточно убедительно доказывают, что ведущей патологией является вальвулит, отсутствие которого при наличии миокардита или сочетания миокардита с перикардитом должно исключать диагноз ОРЛ. Подтверждением этому является отсутствие реакции со стороны лабораторных маркеров миокардиального повреждения, характерных для миокардита изменений при радионуклидных методах исследования, сохранная систолическая функция миокарда при эхокардиографии, а также нормализация

размеров сердца и обратное развитие признаков застойной сердечной недостаточности у пациентов, безуспешно получающих агрессивную противовоспалительную терапию только после протезирования митрального или аортального клапанов. Кроме того, патоморфологические исследования биоптатов миокарда демонстрируют отсутствие воспалительной инфильтрации, характерной для миокардита, локализацию изменений преимущественно в периваскулярном интерстиции, субэпи- и субэндокардиально без вовлечения кардиомиоцитов. Об этом же свидетельствуют исследования узлов Ашоффа – Талалаева – иммунопатологического маркера ревматического поражения, которые содержат лимфоциты, макрофаги и гигантские клетки, но не клетки и дериваты миокардиального генеза (актин, миозин, десмин), как это должно было бы быть при воспалении и повреждении миокарда [17].

### **Клинический случай № 2**

Пациент Ш., 32 года, военнослужащий. Доставлен в приемное отделение 432 ГВКМЦ бригадой скорой помощи с диагнозом ОКС с подъемом ST 03.01.2017. В момент госпитализации предъявлял жалобы на тяжесть, саднение за грудиной, усиливающееся при глубоком вдохе, онемение в руках, общую слабость.

Из анамнеза выяснено, что за 5 дней до госпитализации (29.12.2016) начал отмечать боли в горле, 01.01.2017 г. состояние ухудшилось – боли в горле усилились, температура повысилась до 39,5 °С. Лечился амбулаторно (парацетамол, амоксициллин, местное лечение). 02.01.2017 г. на фоне быстрого снижения температуры кратковременно терял сознание. 03.01.2017 г. появились вышеописанные загрудинные боли, по поводу чего вызвал скорую помощь. На ЭКГ от 03.01.2017 г. – синусовая тахикардия с ЧСС 113 в минуту, S-тип ЭКГ, куполообразная элевация сегмента ST в I, II, aVL, V 2-6. Госпитализирован в ОИТР.

Данные обследования в ОИТР.

ЭКГ от 04.01.2017 г. ЧСС 140 в минуту, в остальном – без динамики. Лабораторно от 04.01.2017 г. лейкоциты – 15,8×10<sup>9</sup>/л, гранулоциты – 12,5×10<sup>9</sup>/л, СОЭ – 26 мм/ч, КФК-МВ – более 80,0 нг/мл, тропонин – 20,7 нг/мл, миоглобин – 763,0 нг/мл, ЦРБ – 171,6 мг/л, фибриноген 6,2 г/л, калий – 3,19 ммоль/л; в общем анализе мочи: белок – 0,021 г/л, лейкоциты – 0–1 в п/з, эритроциты – 2–4 в п/з.

ЭхоКГ от 04.01.2017 г. Заключение: уплотнение кольца и правой коронарной створки АОК. Регургитация на МК 1-й степени. Регургитация на ТКК и клапане ЛА 1-й степени. Полости сердца не расширены. АРХ в полости ЛЖ. Систолическая и диастолическая функции ЛЖ и ПЖ не нарушены. Зон гипо- и акинеза не выявлено. ДЛА сист. 26 мм рт. ст. Зона перикарда без особенностей.

Коронароангиография от 04.01.2017 г.: патологии коронарных артерий не выявлено.

УЗИ ОБП, МПС, рентгенография ОГК от 04.01.2017 г.: без патологии.

Осмотр лор-врача 4.01.2017 – острый фолликулярный тонзиллит.

До результатов коронароангиографии пациент получал лечение в соответствии с протоколом «ОКС с подъемом ST», а также антибактериальную и десенсибилизирующую терапию (меропенем, клемастин). После исключения ОКС и стабилизации состояния 5.01.2017 переведен

для дальнейшего лечения и обследования в 1-е кардиологическое отделение. На момент перевода жалоб активно не предъявлял, отмечал улучшение самочувствия.

Динамика патологических отклонений лабораторных показателей с 6 по 12.01.2017:

- Лейкоциты 8,4 – 11,0 – 10,2 × 10<sup>9</sup>/л.
- СОЭ 26 – 20 – 22 мм/ч.
- СРБ 84,2 – 74,2 – 24,7 – 24 мг/л.
- КФК 547 – 428 – 120 Е/л.
- КФК-МВ 27,8 – 17,1 – 8,5 Е/л.
- Тропонин от 12.01.2017 – 0,01 нг/мл.
- Титр АСЛО-О 4.01.2017 < 200 МЕ/мл; 9.01.2017 – 300 МЕ/мл.
- Контрольный анализ мочи 9.01.2020 – без патологии.

ЭКГ от 05.12.2016 г.: без динамики. ЭКГ от 09.01.2017 г.: ритм синусовый, ЧСС 82 в минуту. S-тип ЭКГ. Куполообразная элевация сегмента ST, двухфазный T в I, II, V3-6. ЧСС 82/мин. ЭКГ от 12.01.2017 г.: ритм синусовый, ЧСС 80 в минуту. S-тип ЭКГ. Инверсия T в I, II, V3-6. ЧСС 80/мин.

Суточное мониторирование ЭКГ от 09.01.2017 г.: основной ритм синусовый на протяжении всего времени мониторирования ЭКГ с эпизодами синусовой аритмии циклического характера, СА-блокады 2-й степени тип 1 (в ночное время). Средняя ЧСС 74 в мин. (42–113/мин). За сутки зарегистрировано 6 одиночных наджелудочковых экстрасистол. Изменений интервалов PQ, QT не выявлено. Косовосходящий подъем сегмента ST по 1 каналу, инверсия T по 2 и 3 каналу на протяжении всего времени мониторирования ЭКГ.

ЭхоКГ (контроль) от 12.01.2017 г. Заключение: полости сердца не расширены. Систолическая и диастолическая функции ЛЖ и ПЖ не нарушены. Зон гипо- и акинеза не выявлено. Признаков легочной гипертензии не выявлено. Зона перикарда без особенностей.

Пациент был выписан из отделения на 13-е сутки с окончательным диагнозом – острый инфекционно-токсический миокардит, средней степени тяжести. МАС: аномально расположенная хорда в полости левого желудочка. Н1 NYHA ФК 2. Острый фолликулярный тонзиллит. Было рекомендовано динамическое наблюдение кардиолога, прием карведилола 25 мг в сутки, лизиноприла 2,5 мг в сутки, метаболическая терапия (тиотриазолин), контрольное лабораторное и ЭКГ-исследование через 7 и 14 дней, ЭхоКГ через 4–6 недель.

К основным признакам неревматического постстрептококкового миокардита относят [14]:

- молодой возраст пациентов;
- предшествующую БГСА/БГСГ-инфекцию глотки;
- короткий латентный период (3–5 дней);
- интенсивные кардиалгии (в связи с чем таких пациентов нередко госпитализируют в блок интенсивной терапии с предположительным диагнозом инфаркта миокарда);
- повышение уровней тропонина I, КФК-МВ-фракции, АСЛ-О;
- подъем сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ);
- отсутствие признаков клапанной патологии при эхокардиографии (ЭхоКГ);

- результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с контрастированием, которое позволяет обнаружить воспалительные изменения миокарда (повышение концентрации контраста, связанное с отеком миокарда);
- отсутствие патологии при коронарографии;
- хороший ответ на антибактериальную терапию;
- благоприятный прогноз.

По мнению абсолютного большинства авторов, вышеуказанная симптоматика является самостоятельной нозологической формой, как и неревматические миокардиты иной этиологии (в частности вирусной), в основе которых лежит непосредственное повреждение миокардиальных структур.

В представленном клиническом случае стрептококковая инфекция не была вынесена в диагноз в качестве этиологической причины миокардита. Вместе с тем у пациента имели место 8 из 10 перечисленных выше критериев, что позволяет рассматривать данный случай миокардита как постстрептококковый. МРТ-исследование не было выполнено по техническим причинам. В связи с отсутствием верификации конкретного типа стрептококка была упущена возможность профилактики дальнейшего негативного влияния стрептококка на организм, что важно с позиций прогноза. Исходя из характера болевого синдрома и динамики ЭКГ в данной клинической ситуации, следовало также обсуждать сочетание миокардита и фибринозного перикардита (перимиокардит).

Представленные клинические случаи демонстрируют, что диагностика стрептококковых поражений сердца и суставов вне РБС является непростой клинической задачей. Эти нозологии чаще рассматриваются как диагнозы исключения, требуют всестороннего обследования пациента и активной верификации стрептококковой инфекции. Диспансерное наблюдение и бициллинопрофилактика являются обязательными для этой категории лиц.

Выполнение ЭхоКГ в динамике необходимо для активного поиска субклинического кардита и «пограничных» эхокардиографических изменений в соответствии с имеющимися на данном этапе рекомендациями [6]. Для оптимизации диагностики требуется поиск консенсуса между клиницистами и специалистами функциональной диагностики, т. к. используемые в настоящее время критерии оценки патологической регургитации на митральном и аортальном клапанах на фоне ревматического вальвулита отличаются от стандартов современных рекомендаций [18].

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. (2020) RHD Australia (ARF/RHD writing group). *The 2020 Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease (3rd edition)*.
2. Kuzmina N.N., Medyntseva L.G., Movsisyan G.R. (2010) Ostraiia revmaticheskaiia likhoradka u detei 50-letnii opyt nabludeniia ot proshlogo k budushchemu [Acute rheumatic fever in children: 50-year experience of follow-up (from the past to the future)]. *Rheumatology Science and Practice*, vol. 48, no 1, pp. 9–14. Available at: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1400>
3. Watkins D.A., Johnson C.O., Colquhoun S.M. (2017) Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990–2015. *The New England Journal of Medicine*, vol. 377, no 8, pp. 713–22. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603693>

4. Kuzmina N.N., Belov B.S., Medyntseva L.G. (2016) Ostraiia revmaticheskaiia likhoradka v XXI veke problema kotoruiu zabyvat nelzia zabyvat [Acute rheumatic fever in the 21st century: the problem that cannot be forgotten]. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*, vol. 54, no 1, pp. 5–9. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-5-9>
5. Engel M.E., Stander R., Vogel J., Adeyemo A.A., Mayosi B.M. (2011) Genetic susceptibility to acute rheumatic fever: a systematic review and meta-analysis of twin studies. *PLoS One*, vol. 6, no 9, e25326. doi:10.1371/journal.pone.0025326
6. Gewitz M.H., Baltimore R.S., Tani L.Y. (2015) Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, vol. 131, no 20, pp.1806–18.
7. Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M. (2005) The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*, vol. 5, no 11, pp. 685–94. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70267-X.
8. Belov B.S. (2002) A-streptokokkovaia infektsiia na rubezhe vekov [A-streptococcal infection at the border of ages]. *Rheumatology Science and Practice*, vol. 40, no 1, pp. 29–34. Available at: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2002-746>
9. Hackett S.P., Schlievert P.M., Stevens D.L. (1991) Cytokine production by human mononuclear cells in response to streptococcal exotoxins. *Clin. Res.*, 39, 189A.
10. Hauser AR, Stevens DL, Kaplan EL, Schlievert PM. (1991) Molecular analysis of pyrogenic exotoxins from *Streptococcus pyogenes* isolates associated with toxic shock-like syndrome. *J Clin Microbiol*, vol. 29, no 8, pp. 1562–7. doi: 10.1128/JCM.29.8.1562-1567.1991.
11. Belov B.S., Kuzmina N.N., Medyntseva L.G. (2016) Ostraiia revmaticheskaiia likhoradka v XXI veke Problemy i poisk reshenii [Acute rheumatic fever in the XXI century: problems and search for solutions]. *Meditsinskiy sovet*, no 9, pp. 96–101. Available at: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-9-96-101>
12. Hoge C.W., Schwartz B., Talkington D.F. (1993) The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of strep toccal toxic shock-like syndrome. *JAMA*, vol. 269, no 3, pp. 384–389.
13. Johnson D.R., Stevens D.L., Kaplan E.L. (1992) Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. *J. Infect. Dis.*, vol. 166, no 2, pp. 374–382.
14. Belov B.S. (2012) Revmaticheskii kardit problemy differentsialnoi diagnostiki lektsiia [Rheumatic carditis: problems of differential diagnosis (a lecture)]. *Rheumatology Science and Practice*, 50(6):50–55. Available at: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1294>
15. Barash J., Mashlach E., Navon-Elkan P. (2008) Differentiation of post-streptococcal reactive arthritis from acute rheumatic fever. *Journal of Pediatrics*, vol. 153, no 5, pp. 696–9. Available at: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-6-51-P198>
16. Van Bemmel J., Delgado V., Holman E.R. (2009) No increased risk of valvular heart disease in adult poststreptococcal reactive arthritis. *Arthritis and Rheumatology*, vol. 60, no 4, pp. 987–93. Available at: <https://doi.org/10.1002/art.24401>
17. Tandon R. (2012) Rheumatic fever pathogenesis: Approach in research needs change. *Ann Pediatr Cardiol*, vol. 5, no 2, pp. 169–78. doi: 10.4103/0974-2069.99621
18. Pastukhova T.S. (2019) Vozmozhnosti diagnostiki pogrannichnogo revmaticheskogo valvulita v klinicheskoi praktike [Possibilities of diagnostics of borderline rheumatic valvulitis in clinical practice]. *Aktualnye problemy sovremennoi meditsiny i farmatsii 2019 sbornik materialov LXXIII Mezhduнародnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh* [Topical problems of modern medicine and pharmacy 2019. Collection of materials of the LXXIII International scientific-practical conference of students and young scientists]. Minsk: BGMU, pp. 337–340.

---

Поступила/Received: 16.11.2020  
Контакты/Contacts: [martusevitch@mail.ru](mailto:martusevitch@mail.ru)

Чижевская И.Д.<sup>1</sup>, Беляева Л.М.<sup>1</sup>, Матюшко Т.С.<sup>2</sup>, Костеневич М.М.<sup>1</sup>, Вишневская А.В.<sup>2</sup>, Аргер И.В.<sup>2</sup>, Крук Т.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> 4-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

Chyzheuskaya I.<sup>1</sup>, Belyaeva L.<sup>1</sup>, Matsushko T.<sup>2</sup>, Kastsianevich M.<sup>1</sup>, Vishnevskaya A.<sup>2</sup>, Arher I.<sup>2</sup>, Kruk T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> 4th City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

## Опыт применения этанерцепта у детей с полиартикулярным вариантом ювенильного идиопатического артрита

Experience of Use of Etanercept in Children  
with a Polyarticular Variant of Juvenile Idiopathic Arthritis

---

### Резюме

В статье представлен клинический опыт использования биологической терапии лекарственным средством этанерцепт у детей. В исследовании, проведенном с участием 30 детей с полиартикулярной формой ювенильного идиопатического артрита, показано, что этанерцепт быстро и эффективно снижает воспалительную активность заболевания, повышает функциональную активность пациентов, обладает хорошей переносимостью.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный идиопатический артрит, биологическая терапия.

---

### Abstract

The article presents the clinical experience of using biological therapy with the drug etanercept in children. In the study, conducted with the participation of 30 children with polyarticular form of juvenile idiopathic arthritis, it was showed that etanercept quickly and effectively reduces the inflammatory activity of the disease, increases the functional activity of patients, and has a good tolerance.

**Keywords:** children, juvenile idiopathic arthritis, biological therapy.

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) является самым частым ревматическим заболеванием в детском возрасте и характеризуется преимущественным поражением суставов, а в случае системных вариантов патологией других органов и систем с формированием полиорганной недостаточности [1]. Высокая распространенность и тяжелое течение заболевания, тенденция к ранней инвалидизации, вовлечение

в патологический процесс таких жизненно важных органов, как сердце, легкие, почки, глаза, делают ЮИА актуальной медико-социальной проблемой. Достижение контроля над заболеванием возможно благодаря патогенетическому лечению, направленному на различные механизмы его развития. До недавнего времени современное лечение ЮИА основывалось на применении следующих групп лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВЛС), глюкокортикостероиды (ГКС) и цитостатические иммунодепрессанты (метотрексат, циклоспорин, циклофосфан и др.). Однако у ряда пациентов достижение стойкой ремиссии с помощью традиционных базисных противоревматических препаратов не представляется возможным, что побуждает врачей к поиску новых возможностей лечения ЮИА [2].

Научные достижения последних лет в вопросах клинической ревматологии и иммунологии привели к разработке и внедрению новых методов диагностики и лечения ревматических заболеваний как у взрослых, так и у детей. Прогресс в биологии и медицине в конце XX века расширил возможности фармакотерапии прежде всего ревматоидного артрита у взрослых с применением биологической терапии. Были разработаны принципиально новые противовоспалительные лекарственные средства, объединенные общим термином «генно-инженерные биотехнологические лекарственные средства» (ГИБЛС) [3–6].

Одной из наиболее значимых для патогенеза ЮИА мишеней является фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ) – цитокин, выполняющий очень важные функции в формировании системного воспалительного процесса [7]. Биологические функции ФНО- $\alpha$  включают индукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 и ИЛ-6, увеличение подвижности лейкоцитов и их миграции из кровеносного русла в ткани путем повышения проницаемости эндотелиального слоя кровеносных сосудов микроциркуляторного русла и усиления экспрессии молекул клеточной адгезии. ФНО- $\alpha$  играет важную роль в генезе деструктивных процессов при ревматических заболеваниях, в которые вовлечены остеокласты, синовиальные фибробласты и хондроциты [8]. С его гиперпродукцией связаны такие клинические проявления, как боль, отек, формирование костных эрозий и сужение суставной щели. Из системных клинических эффектов при ревматоидном воспалении наиболее ярко действие ФНО- $\alpha$  проявляется в феномене потери массы тела, что особенно актуально в детском возрасте [9]. Ингибция действия ФНО- $\alpha$  позволяет рассчитывать на устранение указанных патологических процессов и обеспечить предупреждение необратимых структурных изменений суставов. В мае 1999 г. в США, затем в феврале 2000 г. в Европейском союзе первым ГИБЛС для лечения ЮИА был зарегистрирован этанерцепт – растворимые рецепторы к ФНО- $\alpha$ . Среди всех ГИБЛС, используемых в ревматологии, в отношении этанерцепта накоплен наиболее обширный в мире опыт применения у детей с ювенильным артритом [10–19]. Этанерцепт по своей структуре представляет собой белок, состоящий из двух рецепторов ФНО- $\alpha$  (рФНО- $\alpha$ 2/75) с добавлением Fc-фрагмента человеческого IgG1, наличие которого в 5–8 раз удлиняет период полувыведения данного препарата. Таким образом, он состоит из человеческих компонентов, но в целом представляет собой искусственную молекулу, не существующую в природе [6]. Этанерцепт связывается

с молекулой ФНО- $\alpha$ , блокируя тем самым ее взаимодействие с рецепторами на клеточной поверхности. В отличие от антител к ФНО- $\alpha$ , этанерцепт не вызывает лизиса клеток, вовлеченных в процесс воспаления, и способен нейтрализовать только свободный ФНО- $\alpha$ , не оказывая влияния на ФНО- $\alpha$ , представленный в связанной с рецептором форме. Хотя клиническое значение подобных различий полностью не установлено, оно может объяснять ряд отличий в действии этих агентов как в плане развития терапевтического эффекта, так и формирования побочных реакций. Этанерцепт, воспроизводя ингибирующий эффект природно существующих растворимых рецепторов к ФНО- $\alpha$ , отличается от них более продолжительным периодом выведения и, следовательно, обладает более выраженным и длительно сохраняющимся эффектом, чем естественные растворимые рецепторы ФНО- $\alpha$  [20].

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность и безопасность терапии биологическим лекарственным средством этанерцепт у детей с ЮИА, резистентным к традиционному базисному противоревматическому лечению.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ревматологического отделения УЗ «4-я городская детская клиническая больница» в период с 2016 по 2018 г. В исследование были включены 30 пациентов с полиартикулярным вариантом ЮИА в возрасте от 4 до 17 лет. Для постановки диагноза использовали классификационные критерии ILAR [21]. Средняя продолжительность заболевания на момент включения в исследование составила 21,4 месяца. На момент исследования все пациенты получали метотрексат в максимально переносимой дозе (до 15 мг/м<sup>2</sup>), ГКС системно в средних дозах 0,5–0,75 мг/кг/сутки, эпизодически при необходимости НПВЛС. Пациенты были разделены на 2 клинические группы. Основную группу составили 15 пациентов, которым наряду с приемом метотрексата был назначен этанерцепт согласно инструкции по применению из расчета 0,8 мг/кг массы тела подкожно 1 раз в неделю. Группу сравнения составили 15 пациентов, получавших монотерапию метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> в неделю. Обе клинические группы были сопоставимы по полу, возрасту и по основным изучаемым параметрам. Всем пациентам проводилось стандартное комплексное клиничко-лабораторное обследование, принятое в детской ревматологии. Дополнительно проводили рентгенологическое обследование легких, туберкулинодиагностику и консультацию фтизиатра для исключения туберкулеза. Критерием для назначения этанерцепта явилась стойкая высокая активность заболевания, сохраняющаяся, несмотря на адекватное применение базисных противовоспалительных лекарственных средств, быстрое прогрессирование суставного синдрома с нарастанием функциональной недостаточности суставов. Обязательным условием для включения в исследование были нормальные показатели биохимического анализа крови, такие как мочевины и креатинин, билирубин, АЛТ и АСТ. Любые активные или часто рецидивирующие инфекции, серьезные сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на участие

в исследовании, а также противопоказания, указанные в инструкции по применению лекарственного средства, явились критериями исключения из исследования. Перед началом лечения для каждого пациента было получено информированное согласие от родителей на проведение биологической терапии, текст которого, а также протокол исследования были одобрены локальным этическим комитетом БелМАПО и УЗ «4-я ГДКБ». Контрольное обследование с определением параметров активности болезни и функционального статуса проводилось до лечения этанерцептом, через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после начала лечения, далее 1 раз в 6 месяцев. Безопасность лечения оценивалась путем регулярного контроля гематологических и биохимических показателей крови, общего анализа мочи, уровня общих иммуноглобулинов А, М, G, а также учета нежелательных явлений. Оценка эффективности лечения проводилась по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACRpedi), включающим число отечных и болезненных суставов (активный артрит), число суставов с нарушением функции, глобальную оценку врачом активности болезни и глобальную оценку родителями состояния здоровья ребенка по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценку физической активности по CHAQ, а также СОЭ. Улучшением считали снижение на 30%, 50%, 70% и 90% по сравнению с исходными значениями не менее чем 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30% не более чем одного из 6 показателей ACRpedi. Целевым показателем эффективности проводимого лечения детей с ЮИА считалось достижение стадии неактивной болезни и фармакологической ремиссии заболевания в соответствии с критериями ремиссии С. Wallace: отсутствие суставов с активным артритом, отсутствие активного увеита, лихорадки, нормальные значения СОЭ и СРБ, отсутствие активности болезни по ВАШ при оценке врачом, длительность утренней скованности не более 15 минут. Клиническая ремиссия устанавливалась в случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 последовательных месяцев.

До начала исследования у пациентов основной группы и группы сравнения отмечались высокие лабораторные показатели активности заболевания (СРБ, СОЭ), плохое самочувствие, активный суставной синдром, функциональная недостаточность разной степени выраженности и высокая активность болезни, по мнению пациентов или их родителей (табл. 1).

Активность заболевания по оценке врача у пациентов обеих групп соответствовала средней и высокой степени и достоверно не отличалась. Следует отметить, что пациенты и их родители оценивали самочувствие ребенка хуже, чем врач. Высокая клиническая активность заболевания у пациентов обеих групп сопровождалась значительным повышением СОЭ и СРБ, при этом данные лабораторные показатели достоверно не отличались (табл. 1). Выраженная функциональная недостаточность по данным опросника CHAQ (индекс >1,6) отмечена у 5 (27,8%) пациентов основной группы и у 4 (22,2%) пациентов группы сравнения, умеренная функциональная недостаточность (индекс CHAQ 0,64–1,6) – у 10 (55,6%) пациентов основной группы и у 11 (61,1%) пациентов группы сравнения.

**Таблица 1**  
**Клиническая и демографическая характеристика пациентов**

**Table 1**  
**Clinical and demographic characteristics of patients**

Параметры		Основная группа, n=15	Группа сравнения, n=15	p values
Пол, м/ж, n (%)		9 (60%) / 6 (40%)	8 (53,3%) / 7 (46,7%)	0,7003
Возраст, годы	Mean (SD)	9,8 (4,1)	10,1 (3,5)	0,789675
	Me [LQ <sub>25'</sub> ; UQ <sub>75'</sub> ]	10 [5; 13]	10 [6; 11]	
	min; max	4,1; 17	4,5; 16,8	
Возраст дебюта заболевания, годы	Mean (SD)	7,9 (4,1)	7,7 (3,6)	0,476907
	Me [LQ <sub>25'</sub> ; UQ <sub>75'</sub> ]	5 [2; 9]	5,5 [2; 8]	
	min; max	1,2; 15,4	1,3; 15,7	
Длительность заболевания на момент начала наблюдения, месяцы	Mean (SD)	22,7 (14,4)	21,8 (19,3)	0,420427
	Me [LQ <sub>25'</sub> ; UQ <sub>75'</sub> ]	11,5 [7; 28]	12,5 [9; 29]	
	min; max	6; 88	6; 74	
Индекс JADAS71, баллы	Mean (SD)	17,8 (11,3)	17,7 (10,1)	0,995753
	Me [LQ <sub>25'</sub> ; UQ <sub>75'</sub> ]	14,7 [7,9; 23,9]	15,4 [9,6; 23,7]	
	min; max	3,9; 43,7	4,5; 42,2	
Число суставов с активным артритом	Mean (SD)	6,33 (3,83)	6,33 (4,71)	0,486675
	Me [LQ <sub>25'</sub> ; UQ <sub>75'</sub> ]	6 [3; 10]	5 [3; 9]	
	min; max	1; 18	1; 18	
Число болезненных суставов	Mean (SD)	7,05 (6,04)	6,27 (5,24)	0,723674
	Me [LQ <sub>25'</sub> ; UQ <sub>75'</sub> ]	5,5 [4; 8]	5 [3; 8]	
	min; max	1; 26	2; 24	
Число отечных суставов	Mean (SD)	6,77 (5,18)	6,22 (4,83)	0,540292
	Me [LQ <sub>25'</sub> ; UQ <sub>75'</sub> ]	5,5 [3; 10]	5 [3; 7]	
	min; max	1; 20	2; 20	
Число суставов с нарушением функции	Mean (SD)	5,5 (4,6)	5,3 (4,4)	0,467322
	Me [LQ <sub>25'</sub> ; UQ <sub>75'</sub> ]	3,5 [2; 9]	3,5 [2; 8]	
	min; max	1; 18	1; 17	
Длительность утренней скованности, мин.	Mean (SD)	78,05 (27,76)	79,1 (28,24)	0,407979
	Me [LQ <sub>25'</sub> ; UQ <sub>75'</sub> ]	85 [55; 100]	90 [50; 100]	
	min; max	30; 120	25; 125	
Глобальная оценка врачом активности болезни по ВАШ, баллы	Mean (SD)	5,89 (1,95)	6,15 (1,96)	0,695093
	Me [LQ <sub>25'</sub> ; UQ <sub>75'</sub> ]	6 [5,3; 6,5]	6,05 [5,1; 7,5]	
	min; max	1,5; 10	2; 7,5	
Оценка родителями состояния здоровья ребенка по ВАШ, баллы	Mean (SD)	7,18 (2,12)	7,02 (1,84)	0,360425
	Me [LQ <sub>25'</sub> ; UQ <sub>75'</sub> ]	7,5 [5,9; 8,6]	6,85 [6,2; 8,1]	
	min; max	1,5; 10	2; 9,8	
Оценка физической активности по SNAQ, баллы	Mean (SD)	1,46 (0,69)	1,37 (0,75)	0,295927
	Me [LQ <sub>25'</sub> ; UQ <sub>75'</sub> ]	1,45 [0,98; 1,7]	1,28 [0,9; 1,7]	
	min; max	0,5; 3	0,3; 3	
СОЭ, мм/ч	Mean (SD)	41,1 (17,8)	38,8 (17,2)	0,098960
	Me [LQ <sub>25'</sub> ; UQ <sub>75'</sub> ]	36 [30; 57]	33 [28; 53]	
	min; max	12; 80	10; 74	
СРБ, мг/л	Mean (SD)	57,9 (49,6)	50,4 (24,5)	0,812897
	Me [LQ <sub>25'</sub> ; UQ <sub>75'</sub> ]	37,7 [29,9; 72]	44,3 [30,5; 69,8]	
	min; max	16; 196	15; 98,6	

Таблица 2

**Динамика индекса активности болезни JADAS71 (в баллах) у пациентов основной группы и группы сравнения (Me [LQ<sub>25</sub>; UQ<sub>75</sub>])**

Table 2

**Dynamics of the index of disease activity JADAS71 (in points) in patients of the main group and the comparison group (Me [LQ<sub>25</sub>; UQ<sub>75</sub>])**

Параметры	Основная группа, n=18	Группа сравнения, n=18	p values (сравнение между группами)	p values (сравнение с исходным уровнем)
Исходный уровень	14,7 [7,9; 23,9]	15,4 [9,6; 23,7]	0,728950	
Через 1 месяц	8,6 [4,1; 11,6]	10 [6,5; 19,4]	0,003735	<0,0001
Через 3 месяца	4,2 [2,1; 7,7]	8,1 [5,8; 14,5]	0,002957	<0,0001
Через 6 месяцев	2,3 [1,5; 3,2]	5,6 [3,5; 9,8]	0,000093	<0,0001
Через 9 месяцев	1,5 [1,2; 2,3]	3,5 [2,4; 7,9]	0,000099	<0,0001
Через 12 месяцев	1 [0,8; 1,2]	2,2 [1,3; 3,2]	0,000096	<0,0001
Через 18 месяцев	0,5 [0; 0,8]	1,1 [0,9; 1,8]	0,000316	<0,0001
Через 24 месяца	0 [0; 0,5]	0,8 [0; 0,9]	0,000487	<0,0001

Активность ЮИА, измерявшаяся с помощью индекса JADAS71, быстро снижалась у большинства пациентов, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию (этанерцепт и метотрексат) (табл. 2). Через 1 месяц после первой инъекции этанерцепта индекс JADAS71 понизился от 14,7 [7,9; 23,9] балла до 8,6 [4,1; 11,6] балла. К 3 месяцам наблюдалось полное развитие противовоспалительного эффекта, когда среднее значение индекса JADAS71 составило 4,2 [2,1; 7,7] балла, к 6 месяцам оно еще снизилось – до 2,3 [1,5; 3,2] балла (динамика на всех указанных этапах статистически достоверна ( $p < 0,01$ )). Через 1 год наблюдения установлена неактивная стадия заболевания, индекс активности болезни JADAS71 был 1 [0,8; 1,2] балл.

У пациентов, получавших монотерапию метотрексатом (группа сравнения), индекс активности болезни JADAS71 в динамике был достоверно выше, чем у пациентов, лечившихся комбинированной иммуносупрессивной терапией (этанерцепт и метотрексат).

Уровень СРБ, который до начала лечения этанерцептом был высоким (37,7 [29,9; 72] мг/л), значительно снизился после первых инъекций лекарственного средства и составил к концу первого месяца лечения 23,3 [11,4; 36,8] мг/л ( $p < 0,001$ ). К 3 месяцам наблюдалось дальнейшее снижение СРБ до 11,8 [6,8; 21,3] мг/л, а к 6 месяцам он снизился до 6 [4,5; 9,1] мг/л, динамика по сравнению с начальным уровнем статистически достоверна ( $p < 0,001$ ). К концу первого года лечения сывороточная концентрация СРБ была в пределах нормы у всех пациентов основной группы – 2,9 [2,4; 5,1] мг/л. У пациентов, получавших монотерапию метотрексатом, сывороточная концентрация СРБ на протяжении всего периода наблюдения была достоверно выше по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную иммуносупрессивную терапию этанерцептом и метотрексатом (табл. 3).

**Таблица 3**  
**Динамика уровня СРБ (мг/л) у пациентов основной группы и группы сравнения (Me [LQ<sub>25</sub>; UQ<sub>75</sub>])**

**Table 3**  
**Dynamic of the level of CRP (mg/l) in patients of the main group and the comparison group (Me [LQ<sub>25</sub>; UQ<sub>75</sub>])**

Параметры	Основная группа, n=18	Группа сравнения, n=18	p values (сравнение между группами)	p values (сравнение с исходным уровнем)
Исходный уровень	37,7 [29,9; 72]	44,3 [30,5; 69,8]	0,812897	
Через 1 месяц	23,3 [11,4; 36,8]	32,2 [21; 52]	0,024908	<0,001
Через 3 месяца	11,8 [6,8; 21,3]	22,2 [10; 40]	0,007399	<0,001
Через 6 месяцев	6 [4,5; 9,1]	13,4 [9; 26,1]	0,002183	<0,001
Через 9 месяцев	4,2 [2,8; 5,9]	8 [7; 16]	0,000233	<0,001
Через 12 месяцев	2,9 [2,4; 5,1]	6,5 [5,4; 8]	0,000276	<0,001
Через 18 месяцев	2,2 [1,2; 2,7]	5,4 [4; 6]	0,000407	<0,001
Через 24 месяца	1,1 [0,9; 1,6]	5 [2; 6]	0,002183	<0,001

При проведении статистического анализа установлено достоверное снижение числа активных суставов у пациентов, получавших этанерцепт и метотрексат, при сравнении с пациентами, получавшими монотерапию метотрексатом ( $p < 0,05 - 0,001$ ), а также при сравнении с исходными значениями ( $p < 0,001$ ). Результаты представлены в табл. 4.

Число суставов с нарушением функции у пациентов, получавших этанерцепт в сочетании с метотрексатом, достоверно уменьшилось при сравнении с пациентами, получавшими монотерапию метотрексатом, а также по сравнению с исходными значениями (табл. 5).

У пациентов, получавших этанерцепт в сочетании с метотрексатом, достоверно уменьшилась утренняя скованность при сравнении с пациентами, получавшими монотерапию метотрексатом, а также по сравнению с исходными значениями (табл. 6).

По результатам проведенного исследования наблюдалось улучшение функциональной способности пациентов, измерявшееся с помощью

**Таблица 4**  
**Динамика суставов с активным артритом у пациентов основной группы и группы сравнения (Me [LQ<sub>25</sub>; UQ<sub>75</sub>])**

**Table 4**  
**Dynamics of joints with active arthritis in patients of the main group and the comparison group (Me [LQ<sub>25</sub>; UQ<sub>75</sub>])**

Параметры	Основная группа, n=18	Группа сравнения, n=18	p values (сравнение между группами)	p values (сравнение с исходным уровнем)
Исходный уровень	6 [3; 10]	5 [3; 9]	0,486675	
Через 1 месяц	5 [2; 8]	5 [2,5; 8]	0,064908	<0,001
Через 3 месяца	4 [1; 6]	5 [2; 7]	0,007399	<0,001
Через 6 месяцев	3,5 [0,5; 5]	4,5 [2; 6,5]	0,002183	<0,001
Через 9 месяцев	2 [0; 3]	4 [1,5; 6]	0,000233	<0,001
Через 12 месяцев	1 [0; 1]	3,5 [1; 5]	0,000276	<0,001
Через 18 месяцев	0	1 [0; 3]	0,000407	<0,001
Через 24 месяца	0	0	0,002183	<0,001

**Таблица 5**  
**Динамика суставов с нарушением функции суставов у пациентов основной группы и группы сравнения (Me [LQ<sub>25</sub>; UQ<sub>75</sub>])**

**Table 5**  
**Dynamics of joints with dysfunction of joints in patients of the main group and the comparison group (Me [LQ<sub>25</sub>; UQ<sub>75</sub>])**

Параметры	Основная группа, n=15	Группа сравнения, n=15	p values (сравнение между группами)	p values (сравнение с исходным уровнем)
Исходный уровень	3,5 [2; 9]	3,5 [2; 8]	0,467322	
Через 1 месяц	3 [2; 7]	3,5 [2; 7]	0,024908	<0,001
Через 3 месяца	2,5 [1; 5]	3 [2; 6]	0,007399	<0,001
Через 6 месяцев	1 [0,5; 4]	2,5 [1,5; 5]	0,002183	<0,001
Через 9 месяцев	1 [0; 3]	2 [1; 4]	0,000233	<0,001
Через 12 месяцев	1 [0; 1]	1,5 [0; 3,5]	0,000276	<0,001
Через 18 месяцев	0	1 [0; 3]	0,000407	<0,001
Через 24 месяца	0	1 [0; 1]	0,002183	<0,001

**Таблица 6**  
**Динамика утренней скованности у пациентов основной группы и группы сравнения (Me [LQ<sub>25</sub>; UQ<sub>75</sub>])**

**Table 6**  
**Dynamics of morning stiffness in patients of the main group and the comparison group (Me [LQ<sub>25</sub>; UQ<sub>75</sub>])**

Параметры	Основная группа, n=18	Группа сравнения, n=18	p values (сравнение между группами)	p values (сравнение с исходным уровнем)
Исходный уровень	85 [55; 100]	90 [50; 100]	0,407979	
Через 1 месяц	76 [48; 95]	82 [48; 96]	0,024908	<0,001
Через 3 месяца	64 [39; 83]	74 [37; 88]	0,007399	<0,001
Через 6 месяцев	51 [34; 78]	69 [29; 76]	0,002183	<0,001
Через 9 месяцев	40 [27; 62]	58 [17; 64]	0,000233	<0,001
Через 12 месяцев	25 [16; 44]	47 [15; 58]	0,000276	<0,001
Через 18 месяцев	12 [5; 26]	36 [14; 46]	0,000407	<0,001
Через 24 месяца	6 [0; 13]	29 [12; 37]	0,002183	<0,001

индекса СНАQ. Индекс СНАQ понизился с базового 1,6 (1,2–2,8) балла к 4-й неделе лечения до 1,2 (1,0–1,9) балла ( $p < 0,01$ ) и в дальнейшем прогрессивно снижался: к 12-й неделе до 1,06 (0,9–1,3) балла, к 24-й неделе до 0,75 (0,5–1,0) балла и к 48-й неделе до 0 баллов (динамика на всех указанных этапах статистически достоверна,  $p < 0,01$ ).

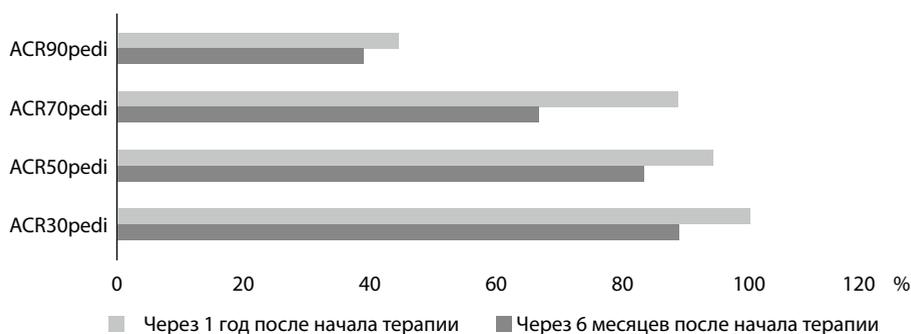
Оценка эффективности лечения этанерцептом по педиатрическим критериям Американского колледжа ревматологов (ACRpedi) показала, что через 6 месяцев лечения 30% улучшение зарегистрировано у 88,8% пациентов, через 1 год терапии – у 100% пациентов, 50% улучшение было отмечено через 6 месяцев терапии у 83,3% пациентов, через 1 год – у 94,4% пациентов, 70% улучшение через 6 месяцев лечения было зафиксировано у 66,7% пациентов с ЮИА, через 1 год – у 88,9% пациентов, 90% улучшение через 6 месяцев отмечено у 38,9% пациентов, через 1 год – у 44,4% пациентов. Результаты представлены на рисунке.

Развитие клинического эффекта на фоне лечения этанерцептом отмечалось у большинства пациентов с ЮИА в течение первых 12 недель

**Таблица 7**  
**Динамика отдельных показателей на фоне лечения этанерцептом (Me [LQ<sub>25</sub>; UQ<sub>75</sub>])**

**Table 7**  
**Dynamics of certain indicators on the background of treatment with etanercept (Me [LQ<sub>25</sub>; UQ<sub>75</sub>])**

Показатель	Исходно	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 1 год
Глобальная оценка врачом активности болезни по ВАШ, мм	63 (52–89)	54 (39–71)	36 (28–53)	25 (18–37)	15 (10–27)
Глобальная оценка родителями состояния здоровья ребенка по ВАШ, мм	69 (58–94)	59 (43–78)	40 (24–51)	28 (15–38)	17 (13–22)
Утренняя скованность, минуты	165 (140–245)	90 (60–140)	60 (30–100)	30 (15–60)	10 (0–15)
Число воспаленных суставов	5 (4–7)	4 (3–7)	2 (1–5)	1 (0–3)	0
Число болезненных суставов	3 (2–5)	2 (1–4)	1 (0–3)	0	0
Индекс СНАQ, баллы	1,6 (1,2–2,8)	1,2 (1,0–1,9)	1,06 (0,9–1,3)	0,75 (0,5–1,0)	0
СОЭ, мм/ч	28 (18–54)	24 (16–48)	18 (12–30)	11 (7–18)	8 (3–12)
СРБ, мг/л	47 (19–98)	23 (10–47)	14 (8–36)	10 (7–22)	3 (1–6)



### Оценка эффективности лечения по ACRpedi

Assessment of the effectiveness of treatment according to ACRpedi

(как правило, 4–8 недель) от начала лечения, при этом этанерцепт обеспечивал стойкое снижение индивидуальных и интегральных показателей активности ЮИА. Использование лечения этанерцептом позволило отменить всем пациентам ГКС, после чего уменьшились проявления гиперкортицизма, возобновился линейный рост. Результаты исследования показали, что этанерцепт быстро привел к выраженной положительной динамике показателей, отражающих активность воспалительного процесса (СОЭ, СРБ, число воспаленных и болезненных суставов), у большинства пациентов и повысил их функциональную активность. При проведении исследования имел место 1 случай отмены лекарственного средства из-за аллергической реакции в месте инъекции. Острые респираторные инфекции у пациентов носили сезонный характер, их частота не превышала среднестатистических показателей. Случаев туберкулеза, микобактериоза или тубинфицирования у пациентов, получавших этанерцепт, в нашем исследовании не выявлено.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало высокую эффективность и безопасность лечения биотехнологическим лекарственным средством этанерцепт полиартикулярных форм ювенильного идиопатического артрита у детей, резистентных к традиционному базисному противовоспалительному лечению. Эффективность этанерцепта была связана с длительностью его применения, поскольку с увеличением длительности лечения увеличивалось количество пациентов с хорошим ответом на терапию. Быстрое снижение клинических и лабораторных показателей активности болезни, восстановление функциональной способности суставов у большинства пациентов свидетельствуют о целесообразности назначения этанерцепта на ранних стадиях ЮИА у пациентов с неэффективностью или непереносимостью базисных противовоспалительных лекарственных средств.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Belyaeva L., Chizhevskaya I. (2015) *Bolezni sustavov u detej* [Joint diseases in children]. Minsk: BelMAPO. (in Russian)
2. Geppе N., Podchernyaeva N., Lyskina G. (2011) *Rukovodstvo po detskoj revmatologii* [Guidelines on Children's Rheumatology]. Moscow: GOE'TAR-Media. (in Russian)
3. Chizhevskaya I., Belyaeva L., Kozharskaja L. (2015) *Vozmozhnosti ispol'zovaniya biologicheskoy terapii u detej s juvenil'nyim revmatoidnym artritom* [Possibilities of using biological therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis]. *Medicinskaja panorama*, no 8, pp. 22–27.
4. Wilkinson N., Jackson G., Gardner-Medwin J. (2003) Biologic therapies for juvenile arthritis. *Arch Dis Child*, no 88, pp. 186–191.
5. Carrasco R., Smith J.A., Lovell D. (2004) Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: current status. *Pediatric Drugs*, no 6, pp. 137–146.
6. Mihel's H., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Salugina S.O. (2011) *Genno-inzhenernaya biologicheskaya terapiya juvenil'nogo artrita* [Genetically engineered biological treatment of juvenile arthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, no 1, pp. 78–93.
7. Beutler B.A. (1999) The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol Suppl*, no 57, pp. 16–21.
8. McDevitt H., Munson S., Ettinger R., Wu A. (2002) Multiple roles for tumor necrosis factor-alpha and lymphotoxin alpha/beta in immunity and autoimmunity. *Arthritis Res*, no 4, pp. 141–152.
9. Sfikakis PP., Kollias G. (2003) Tumor necrosis factor biology in experimental and clinical arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, no 15, pp. 380–386.
10. Heiligenhaus A., Horneff G., Greiner K. (2007) Inhibitors of tumour necrosis factor-alpha for the treatment of arthritis and uveitis in childhood. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*, vol. 224, no 6, pp. 526–531.
11. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., DeWitt E.M. (2011) American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, no 63, pp. 465–82.
12. Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J., Espada G., Horneff G., Bica B. (2007) Tumor necrosis factor-alpha blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second-line agents: results of a multinational survey. *J Rheumatol*, no 34, pp. 1146–1150.
13. Horneff G., De Bock F., Foeldvari I., Girschick H.J., Michels H., Moebius D. (2009) Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis*, no 68, pp. 519–525.
14. Kietz D.A., Pepmueller P.H., Moore T.L. (2001) Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, no 28, pp. 360–362.
15. Lovell D.J., Giannini E.H., Reiff A., Jones O.Y., Schneider R., Olson J.C. (2003) Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum*, no 48, pp. 218–226.
16. Lovell D.J., Reiff A., Jones O.Y., Schneider R. (2006) Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, no 54, pp. 1987–1994.
17. Lovell D.J., Reiff A., Ilowite N.T., Wallace C.A. (2008) Safety and efficacy of up to eight years of continuous Etanercept therapy in patients with Juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, no 58, pp. 1496–1504.
18. Otten M., Prince F., Twilt M. (2010) Delayed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *J Rheumatol*, no 37, pp. 665–667.
19. Tynjala P., Lindahl P., Honkanen V., Lahdenne P., Kotaniemi K. (2007) Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*, no 66, pp. 548–550.
20. Pain C., McCann L. (2009) Challenges in the management of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Biologics: Targets & Therapy*, no 3, pp. 127–139.
21. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. (2001) International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*, no 31, pp. 390–392.

Поступила/Received 16.11.2020

Контакты/Contacts: chizhevskaja@mail.ru

Бабинец Л.С., Галабицкая И.М., Хомин Г.А.  
Тернопольский национальный университет имени И.Я. Горбачевского, Тернополь, Украина

Babinets L., Halabitska I., Khomyn H.  
Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

## Проблема малигнизации поджелудочной железы: актуальность, сложности диагностики, реалии и перспективы (на клиническом примере)

The Problem of Malignancy of the Pancreas: Relevance, Diagnostic Difficulties, Reality and Prospects (on a Clinical Example)

---

### Резюме

**Введение.** Проблема ранней диагностики рака поджелудочной железы (ПЖ) остается актуальной, поскольку наблюдается увеличение заболеваемости этой патологией в странах Западной Европы и Северной Америки. Ранняя диагностика рака ПЖ на данный момент практически невозможна, поскольку современные методы диагностики опухолей до 2 см недостаточно информативны.

**Цель исследования:** на клиническом примере проанализировать возможности и сложные аспекты диагностики и ведения пациентов с раком ПЖ, лечебные и прогностические перспективы.

**Материалы и методы.** Рассмотрен клинический случай пациента 57 лет с диагнозом: рак головки ПЖ, Т3N1M1, IV в., IV клин. гр. (цирроз печени, ассоциированный с гепатитом С, В-С по Чайлд – Пью; печеночно-клеточная недостаточность 2–3-й ст.; канцероматоз брюшины; асцит; болевой синдром). Рекомендовано: наблюдение участкового онколога, симптоматическая терапия по месту жительства, решение вопроса о назначении наркотических анальгетиков – при необходимости (по месту жительства).

**Обсуждение.** Приведенный пример наглядно демонстрирует необходимость своевременной оценки факторов риска развития данной патологии, что могло бы позволить раньше выявить ее, а также обеспечить более эффективную и рациональную тактику лечения.

**Заключение:** только онкологическая настороженность, профессиональная грамотность и готовность к командной работе ради блага пациента с патологией поджелудочной железы, особенно с раком данного органа, могут решить проблему увеличения выживаемости таких пациентов, увеличения продолжительности и улучшения качества их жизни.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, диагностика рака поджелудочной железы.

---

### Abstract

**Introduction.** The problem of early diagnostics of pancreatic cancer remains relevant since there is the increase of the incidence of this pathology in Western Europe and North America. Early

diagnostics of pancreatic cancer is practically impossible at the moment, because modern methods for diagnosing tumors of up to 2 cm are not sufficiently informative.

**Purpose.** To analyze the possibilities and complex aspects of diagnostics and management of patients with pancreatic cancer, therapeutic and prognostic prospects using a clinical example.

A clinical case of a 57-year-old patient with the diagnosis of pancreatic head cancer, T3N1M1, IV century, IV wedge is considered (liver cirrhosis associated with hepatitis C, B-C according to Child – Pugh; hepatocellular insufficiency of the 2<sup>nd</sup>–3<sup>rd</sup> degree; carcinomatosis of the peritoneum; ascites; pain syndrome). Recommended: supervision of a local oncologist, symptomatic therapy at the place of residence, solving the issue of prescribing narcotic analgesics – if necessary (at the place of residence).

**Discussion.** The given example clearly demonstrates the need for timely assessment of risk factors of the development of this pathology, which could allow it to be revealed earlier, as well as to provide more effective and rational treatment tactics.

**Conclusion.** Only oncological alertness, professional competence and readiness for teamwork for the benefit of patient with pancreatic pathology, especially with cancer of this organ, can solve the problem of increasing the survival of such patients, increasing the duration and improving the quality of their life.

**Keywords:** pancreatic cancer, diagnostics of pancreatic cancer.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика рака поджелудочной железы (ПЖ) на данный момент практически невозможна. По данным японских авторов, опухоли диаметром до 2 см диагностируются случайно, причем все современные методы диагностики этих опухолей недостаточно информативны. Так, с помощью ультразвукового обследования эти опухоли обнаруживают, по данным разных авторов, только в 30–50% случаев. Даже при компьютерной томографии – только в 40–70% случаев. Диагноз рака ПЖ устанавливают в основном через 6 мес. после появления первых симптомов, поэтому на момент постановки диагноза 80% пациентов имеют метастазы [1–4].

Проблема ранней диагностики рака ПЖ остается актуальной, поскольку в последние годы наблюдается увеличение заболеваемости этой патологией во многих странах, особенно в странах Западной Европы и Северной Америки. В 2018 году заболеваемость (стандартизированный показатель, мировой стандарт, ASR) среди стран, где распространен рак ПЖ, составляла: в Израиле – 22 на 100 тыс. населения, Финляндии – 7,9; Японии – 9,7; Дании – 7,8; Бельгии – 8,7; Франции – 8,9; США – 7,7; Великобритании – 7,1; Венгрии – 10,8. В США ежегодно регистрируют около 50 тыс. больных раком ПЖ, а 26 тыс. – умирают от этого заболевания [1–4]. В Украине в конце 2018 года среди всех злокачественных заболеваний рак ПЖ занимал 8-е место среди мужчин и 9-е – среди женщин. Показатель заболеваемости составляет 7,3 случая на 100 тыс. населения [5]. Меньше распространен рак ПЖ в странах Азии и Африки (Индия – 0,85; Таиланд – 2,0; Иран – 3,1; Китай – 5,2 на 100 тыс. населения, ASR). Средний возраст больных – 60–65 лет. Мужчины болеют несколько чаще женщин [1–4].

Значительная распространенность рака ПЖ и сложная диагностика этой патологии являются проблемой современной медицины, особенно на этапе первичной медицинской помощи.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На клиническом примере проанализировать возможности и сложные аспекты диагностики и ведения пациентов с раком поджелудочной железы, лечебные и прогностические перспективы.

## ■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент В., 57 лет, обратился к гастроэнтерологу с жалобами на ноющую боль в правом подреберье, дискомфорт и тяжесть в эпигастральной области, быструю утомляемость, ощущение горечи во рту, пожелтение кожных покровов, потемнение мочи, боли в грудном отделе позвоночника, общую слабость.

Актуальные аспекты анамнеза жизни и болезни. *Anamnesis vitae*: пациент болеет гипертонической болезнью II стадии, 3-й степени в течение многих лет и варикозной болезнью вен нижних конечностей. Девять месяцев назад перенес острый инфаркт миокарда, была проведена коронарография. Постоянно принимает антикоагулянты, статины, гипотензивные средства. Около 6 лет назад прооперирован по поводу паховой и пупочной грыж.

*Anamnesis morbi*: считает себя больным в течение 1 мес. с момента появления первого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Пожелтение кожных покровов отмечает в течение недели. Госпитализирован по поводу кровотечения.

*Status praesens objectivus* (на момент госпитализации): общее состояние средней степени тяжести. Пациент правильного телосложения, ИМТ – 25,3. Кожные покровы чистые, желтушные. Склеры иктеричные. Язык влажный, обложен белым налетом в зоне корня. Щитовидная железа и периферические лимфоузлы не увеличены. ЧД – 19 в мин. Перкуторно над легкими на всем протяжении – ясный легочный звук. Аускультативно над легкими выслушивается везикулярное дыхание, несколько ослабленное в нижних отделах. Сердечная деятельность ритмичная, тоны ослаблены. АД – 130/80 мм рт. ст. Ps – 71 уд/мин, ритмичный, удовлетворительных свойств. Живот визуально симметричный, участвует в акте дыхания. На передней брюшной стенке отмечается пупочное выпячивание. При пальпации – живот мягкий, чувствительный в правом подреберье. Печень увеличена, +7 см из-под края реберной дуги, значительно уплотнена. Селезенка пальпируется, увеличена в размерах. Отделы толстой кишки без особенностей. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика удовлетворительная. С-м Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Отмечается наличие варикозно расширенных вен правой нижней конечности, пастозность нижних конечностей. Диурез: моча темного цвета, мочеиспускание не затруднено, 5–6 раз в сутки. Акт дефекации не нарушен, 1–2 раза в сутки, стул оформленный, без патологических примесей.

Данные лабораторного обследования: по результатам общего анализа крови у пациента выявлена анемия средней степени тяжести, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ до 31 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечаются гипоальбуминемия (уровень альбумина снижен на 25,6%), повышение уровня АСТ на 63,9%, повышение уровня общего билирубина в 10 раз, повышение уровня

прямого билирубина в 45 раз, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы в 3 раза, повышение уровня щелочной фосфатазы на 5,6%, снижение уровня липопротеидов высокой плотности на 81,2%, повышение уровня С-реактивного протеина на 5,0%, снижение уровня холестерина на 46,8%. Также у пациента наблюдалось резкое повышение уровня альфа-фетопротеина в 174 раза.

Вирусный гепатит С: ПЛР, РНК вируса гепатита С положительный.

УЗИ органов брюшной полости: печень увеличена, правая доля – 160 мм, левая – 98 мм, эхогенность средняя, эхоструктура – неоднородная, крупнозернистая, V. portae – 14 мм, сосудистый рисунок несколько расширен, внутривеночные желчные протоки несколько расширены. В правой доле единичные образования повышенной однородной эхоструктуры, максимальный размер – 37×26 мм. Желчный пузырь деформирован, дифференцируется нечетко, размер – 39×20 мм, стенка – 6 мм, утолщенный, содержимое – с конкрементом размером 14 мм. Холедох – норма. ПЖ визуализируется нечетко, увеличена, размером 32×20×30, эхогенность повышена, эхоструктура неоднородная, контуры неровные, размытые, вирсунгов проток не расширен. Сальникова сумка – свободная. Почки без особенностей. Селезенка увеличена, 155×71 мм, эхогенность средняя, эхоструктура однородная. V. lienalis – 6 мм. Свободная жидкость в малом тазу объемом 187 см<sup>3</sup>, в подпеченочной зоне – 750 см<sup>3</sup>.

Эластография печени: признаки диффузного критического фиброза печени на уровне F4 (по Metavir).

МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: МР-картина объемного образования перипортальной зоны с вовлечением в процесс головки ПЖ, пузырного протока, желчного пузыря, паренхимы перипортальных отделов S4b, S5, S6 печени, с обструкцией внепеченочных и дилатацией внутривеночных желчных путей, которую следует дифференцировать с аденокарциномой головки ПЖ или желчного пузыря, не исключен синхронный процесс. Тромбоз портальной вены с вовлечением ее внутривеночных ответвлений, селезеночных и верхней брыжечной вен. Перипортальная, портокавальная, аортокавальная лимфоаденопатия вторичного характера. Канцероматоз брюшины. Выраженный асцит. Спленомегалия.

МР-недифференцированная нефрома правой почки, кистозные нефромы правой и левой почек, достоверно не исключено наличие tuberculosis renal cell carcinomas (рис. 1, 2).

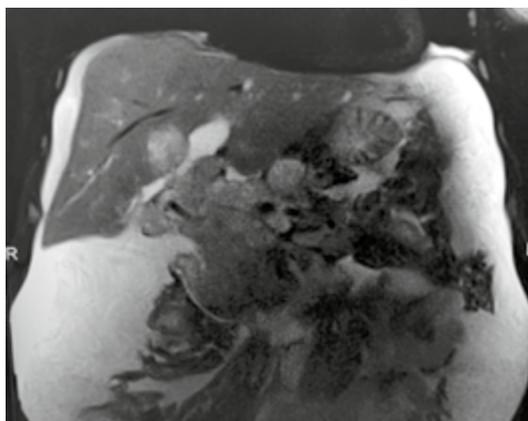
Рентгенограмма грудного отдела позвоночника. Вывод: деформирующий спондилез, спондилоартроз грудного отдела позвоночника.

ЭКГ: ритм синусовый, нерегулярный, ЧСС – 67 уд/мин, вольтаж сохранен, электрическая ось сердца горизонтальная. Суправентрикулярная экстрасистолия. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Диффузные дисметаболические изменения миокарда.

ЭхоКС. Вывод: диастолическая дисфункция левого желудочка по релаксационному типу.

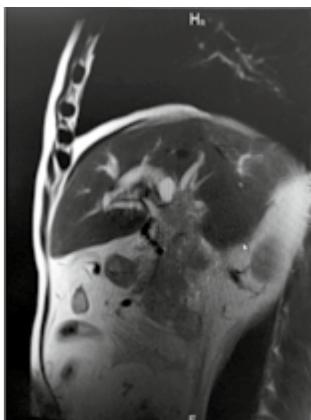
ЭФГДС. Заключение: хронический гастродуоденит II в. ГЭРБ ст. А. Дуоденогастральный рефлюкс. Гастродуоденостаз.

Консультация кардиолога: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный (без Q инфаркт миокарда) кардиосклероз. Стенозирующий коронаросклероз, коронарография, ангиопластика, коронарное



**Рис. 1. МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства пациента В., фронтальная плоскость**

Fig. 1. MRI of the abdominal and retroperitoneal organs of the patient V., frontal plane



**Рис. 2. МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства пациента В., сагиттальная плоскость**

Fig. 2. MRI of the abdominal and retroperitoneal organs of the patient V., sagittal plane

стентирование (один стент). Многососудистое поражение. Суправентрикулярная экстрасистолия. Гипертоническая болезнь III ст., 2-й степени СН I в., II ФК по NYHA. Очень высокий КВР.

Консультация невролога. Вывод: острая торакоалгия вертеброгенного генеза, недифференцированная форма, с болевым и мышечно-тоническим синдромами.

Консультация онколога. Вывод: рак головки ПЖ, Т3N1M1, IV в., IV клин. гр. (цирроз печени, ассоциированный с гепатитом С, В-С по Чайлд – Пью; печеночно-клеточная недостаточность 2–3-й ст.; канцероматоз брюшины; асцит; болевой синдром). Рекомендовано: наблюдение

участкового онколога, симптоматическая терапия по месту жительства, решение вопроса о назначении наркотических анальгетиков – при необходимости (по месту жительства).

К сожалению, в таком состоянии специальное лечение (химиотерапия) не проводится. Пациенту показана симптоматическая терапия в условиях хосписа / отделения паллиативной помощи или наблюдение и курация семейным врачом при консультативной поддержке онколога по месту жительства.

Безусловно, это классический пример позднего диагностирования рака ПЖ. В случае выявления данной патологии на более раннем этапе в виде уплотнения или объемного образования в ПЖ врачу следует как можно скорее установить точный диагноз – это опухолевый процесс или нет (определить базисные «опухолевые» маркеры, при подозрении на опухоль – биопсия, а если маркеры крайне высокие, то можно обойтись и без нее в операбельном случае). Является ли случай операбельным, безусловно, определяет специализированный онколог.

Если установлен диагноз злокачественной опухоли, проводится стадирование (уточнение распространенности процесса) рака ПЖ и решается вопрос операбельности опухоли. Если опухоль условно операбельна, проводится предоперационная химиолучевая терапия, после этого снова определяется возможность проведения операции. Единственным куративным методом лечения (то есть способным вылечить пациента) при раке головки ПЖ является оперативное вмешательство (панкреатодуоденальная резекция).

Для терапевта и гастроэнтеролога важно учитывать следующие доказательные факторы риска рака ПЖ, которые могут помочь заподозрить у пациентов возможность возникновения данной грозной патологии. В 30% случаев карциномы ПЖ они связаны с табакокурением. Доказано, что курение в 2 раза повышает риск развития рака ПЖ. Злоупотребление алкоголем, недостаточное количество в пище свежих фруктов и овощей также являются существенными факторами риска – 20% случаев. В 2 раза увеличивается риск рака ПЖ у лиц, больных сахарным диабетом. Наследственность составляет 5–10% от всех случаев данной патологии. Болезнь чаще связана с такими наследственными состояниями, как аденоматозный полипоз, неполипозный колоректальный рак, синдромы Гиппеля – Линдау и Гарднера. Важнейшим фактором является то, что хронический панкреатит в 5% случаев приводит к раку ПЖ, поэтому вести таких пациентов нужно очень внимательно.

Врачам и медработникам важно учитывать, что на раннем этапе рак ПЖ проявляется симптомами, сходными с признаками других заболеваний. Среди них: запор – у 13%, слабость – у 23%, общее недомогание и вздутие живота – в 31% случаев. Развитие сахарного диабета часто маскирует эту болезнь. Иногда у пациента подозревают пептическую язву желудка или заболевание желчного пузыря. Более характерные симптомы рака ПЖ определяют в зависимости от расположения опухоли в железе. Главные симптомы рака ПЖ – боль и желтуха. Их выявляют у 90% пациентов. Желтуха – это очень важный и частый признак поражения ПЖ злокачественной опухолью. Как правило, желтуху сопровождают светлый стул, темная моча, зуд. Боль – самый мучительный симптом рака ПЖ, причем боль может локализоваться в спине

или в верхней части левого квадранта живота. Третий симптом рака ПЖ – потеря веса при нормальном аппетите. Скорее всего, это связано со стеатореей – жиросодержащими испражнениями. Вместе с калом выделяется повышенное количество жирных кислот и нейтрального жира из-за того, что нарушается внешнесекреторная функция ПЖ, что свидетельствует о важности диагностики данного синдрома у пациентов с хроническим панкреатитом или другими нозологиями, которые являются «рисковыми» по возникновению рака ПЖ. Рвота и тошнота, отсутствие аппетита наблюдаются почти в половине случаев рака ПЖ и обусловлены сжатием желудка и двенадцатиперстной кишки опухолью.

Среди лабораторных показателей при подозрении на рак ПЖ важны показатели биохимического анализа крови и исследование онкомаркеров. Наиболее значимый из онкомаркеров – СА-19-9, который является пунктом всех протоколов ведения пациентов с данной патологией и хроническим панкреатитом.

Для точной верификации данной опухоли используют также современные инструментальные методики. К сожалению, только 20% карцином ПЖ диагностируют, когда опухоль ограничена только самой ПЖ. Одним из первичных обследований является спиральная компьютерная томография (КТ) с двойным контрастированием. Для подтверждения и/или уточнения диагноза проводят пункционную биопсию под контролем КТ или УЗИ. Современный метод исследования ПЭТ-КТ применяют для определения стадии заболевания у пациентов с потенциально операбельным раком ПЖ. Кроме того, ПЭТ-КТ назначают для выявления возможного рецидива болезни. Также для диагностики используются трансабдоминальная ультрасонография (УЗИ), эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ), эндоскопическое УЗИ с проведением аспирационной биопсии.

Как уже отмечалось, хирургия – основной метод лечения рака ПЖ, который достоверно повышает выживаемость. Это резекция ПЖ с опухолью (панкреатодуоденальная резекция) и дальнейшая химиотерапия. Другие лечебные подходы заключаются в облегчении отдельных симптомов. При болевом синдроме применяют обезболивающие препараты, радио- и химиотерапию. При желтухе выполняют эндоскопическое стентирование – оперативное лечение, заключающееся в наложении обходного анастомоза. При обструкции двенадцатиперстной кишки (встречается примерно у 5% пациентов) – оперативное лечение (наложение анастомоза между желудком и кишкой или эндоскопическое стентирование). Химиотерапия рака ПЖ способствует только существенно уменьшению болевых ощущений.

Таким образом, нужна настороженность семейных врачей, терапевтов, гастроэнтерологов, эндокринологов и других специалистов относительно возможного рака ПЖ при появлении у пациентов всех вышеперечисленных симптомов. Следует также владеть глубокими знаниями для рационального и эффективного определения лабораторных и инструментальных возможностей верификации данного диагноза и своевременно направлять пациентов для консультативной и лечебной помощи.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика рака поджелудочной железы в Украине и мире остается недостаточной. Приведенный пример наглядно демонстрирует необходимость своевременной оценки факторов риска развития данной патологии, что могло бы позволить раньше выявить ее, а также обеспечить более эффективную и рациональную тактику лечения. Только онкологическая настороженность, профессиональная грамотность и готовность к командной работе ради блага пациента с патологией поджелудочной железы, особенно с раком данного органа, могут решить проблему увеличения выживаемости таких пациентов, увеличения продолжительности и улучшения качества их жизни.

В перспективе дальнейших исследований планируется проанализировать различные трудные вопросы гастроэнтерологии в практике семейного врача.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 68 (6), pp. 394–424.
  2. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P, Psarelli E.E., Valle J.W., Halloran C.M., Faluyi O., Büchler M.W. (2017) Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*, 389 (10073), pp. 1011–1024.
  3. Neoptolemos J.P., Kleeff J, Michl P, Costello E., Greenhalf W., Palmer D.H. (2018) Therapeutic developments in pancreatic cancer: Current and future perspectives. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 15 (6), pp. 333–348.
  4. Cros J., Raffenne J., Couvelard A., Poté N. (2018) Tumor Heterogeneity in Pancreatic Adenocarcinoma. *Pathobiology*, 85 (1–2), pp. 64–71.
  5. Bilinskij B. (2013) *Medichni pomilki v onkologii* [Medical errors in oncology]. Lviv: Afisha, 324 p.
- 

Поступила/Received: 19.10.2020

Контакты/Contacts: lilyababinets@gmail.com

Шелкович Ю.Я., Саросек М.А.  
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Shelkovich Yu., Sarasek M.  
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

# Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Hereditary Connective Tissue Disorders in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome

---

## Резюме

---

**Введение.** Статья посвящена изучению распространенности наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани (ННСТ) у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС). В статье приведены особенности терапии ГЭРБ у пациентов с СОАГС и сопутствующими ННСТ.

**Цель исследования.** Оценить распространенность висцеральных и фенотипических маркеров ННСТ у пациентов с ГЭРБ и/или СОАГС.

**Материалы и методы.** В исследование включено 143 пациента в возрасте от 30 до 60 лет с ГЭРБ и СОАГС, которые были разделены на группы: группа 1 – пациенты с ГЭРБ (n=35), группа 2 – пациенты с ГЭРБ и СОАГС (n=40), группа 3 – пациенты с СОАГС (n=38), группа 4 – группа сравнения (n=30). Всем пациентам выполнялись сомнологическое исследование и эзофагогастро-дуоденоскопия. Оценка наличия ННСТ осуществлялась согласно Национальным клиническим рекомендациям.

**Результаты.** С помощью регрессионного анализа доказана связь ННСТ и ГЭРБ. Установлено, что ГЭРБ ассоциирована с наличием висцеральных маркеров ННСТ. Выявлено, что для пациентов с СОАГС характерны аномалии нижней челюсти. Наличие СОАГС у пациентов с ГЭРБ сопровождается увеличением частоты дуоденогастрального рефлюкса, в связи с чем возникает необходимость коррекции стандартной антирефлюксной терапии.

**Заключение.** ННСТ широко распространены среди пациентов с ГЭРБ и СОАГС, что может указывать на определенный вклад ННСТ в развитие этих заболеваний и диктует необходимость коррекции метаболизма соединительной ткани для профилактики осложнений.

**Ключевые слова:** наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, соединительная ткань, висцеральные и фенотипические маркеры дисплазии, желудочно-кишечный тракт, аномалии нижней челюсти, дуоденогастральный рефлюкс.

---

**Abstract**

---

**Background.** The article is dedicated to the study of the prevalence of hereditary connective tissue disorders (HCTD) in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS). In the article, there are described the features of GERD therapy in patients with OSAHS and HCTD.

**Purpose.** To assess the prevalence of visceral and phenotypic markers of HCTD in patients with GERD and/or OSAHS.

**Materials and methods.** 143 patients at the age from 30 to 60 years with GERD and OSAHS were included in the study. Patients were divided into 4 groups: group 1 – patients with GERD (n=35), group 2 – patients with GERD and OSAHS (n=40), group 3 – with OSAHS (n=38), group 4 – comparison group (n=30). All patients underwent somnological examination and esophagogastroduodenoscopy. The presence of HCTD was assessed using the National clinical guidelines.

**Results.** The relationship between HCTD and GERD was revealed with the help of regression analysis. It was found that the presence of GERD is associated with visceral markers of HCTD. Patients with OSAHS are characterized by the anomalies of the lower jaw. The presence of OSAHS in patients with GERD is accompanied by the increased frequency of duodenogastric reflux, therefore, it is necessary to correct the standard antireflux therapy.

**Conclusion.** HCTDs are widely spread among patients with GERD and OSAHS, which may indicate a certain contribution of HCTD to the development of these diseases, and indicates the need to correct the metabolism of connective tissue for the prevention of complications.

**Keywords:** hereditary connective tissue disorders, gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, connective tissue, visceral and phenotypic markers of dysplasia, gastrointestinal tract, lower jaw abnormalities, duodenogastric reflux.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) – гетерогенная группа заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушениями морфогенеза соединительной ткани [1]. ННСТ, или дисплазия соединительной ткани (ДСТ), в настоящее время представляют собой значимую медико-социальную проблему, интерес к которой в последние годы возрос, что во многом обусловлено негативным влиянием данной патологии на течение и прогноз заболеваний различных органов и систем организма.

Многие исследователи рассматривают ННСТ как возможную причину возникновения патологии пищеварительной системы в связи с высокой «коллагенизированнойностью» ЖКТ. Так, в детском возрасте, согласно литературным данным, при выявлении у ребенка ННСТ патология ЖКТ встречается до 69,7% [2, 3]. К числу диспластикозависимых изменений пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы относятся недостаточность кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы, гастроптоз, изменения формы и топографии желчного пузыря, дискинезия желчевыводящих путей, долихосигма, дивертикулез и др. [4].

Роль ННСТ в развитии синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) несколько в меньшей степени интересовала исследователей, занимающихся данной патологией, поскольку считается, что

определяющую роль в развитии данного заболевания играет ожирение. Тем не менее, аномалии нижней челюсти (в особенности микро- и ретрогнатия, «скошенный» подбородок) считаются фенотипическими маркерами СОАГС [5, 6].

В последние годы большой вклад в изучение краниофациального дисморфизма и его значения в развитии обструкции при апноэ был внесен Колядич Ж.В. Была установлена роль аномалий лицевого скелета в развитии СОАГС у пациентов в зависимости от различных уровней обструкции верхних дыхательных путей [7].

Таким образом, изучение распространенности ННСТ среди пациентов с ГЭРБ и СОАГС представляется актуальным и может иметь значение как в диагностике данных заболеваний, своевременном их выявлении, так и в разработке индивидуальных рекомендаций по ведению коморбидных пациентов в условиях развития персонализированной медицины.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространенность висцеральных и фенотипических маркеров ННСТ у пациентов с ГЭРБ и/или СОАГС.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи на базе УЗ «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно» было обследовано 143 пациента в возрасте от 30 до 60 лет (из них 73 мужчины и 47 женщин), подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст составил 48 (42; 54) лет.

Критерии включения в исследование: возраст от 30 до 60 лет, наличие жалоб на изжогу и/или регургитацию, жалобы на храп и/или остановки дыхания во сне, наличие клинических маркеров СОАГС (абдоминальное ожирение, увеличение окружности шеи больше 43 см у мужчин и 37 см у женщин), письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: хроническая ишемическая болезнь сердца выше II функционального класса стенокардии; недостаточность кровообращения выше IIIA; некоронарогенные заболевания миокарда и поражение клапанов сердца; СОАГС тяжелой степени, язва желудка и/или 12-перстной кишки; медикаментозное поражение желудка и 12-перстной кишки; сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа в стадии декомпенсации, другая тяжелая эндокринная патология; хронические декомпенсированные заболевания печени, почек, легких; грубая лор-патология (требующая хирургической коррекции); доброкачественные и злокачественные новообразования полости носа, выявленные злокачественные новообразования других локализаций; инфекционный, аллергический, вазомоторный ринит; постоянный прием психотропных средств, миорелаксантов, других препаратов, влияющих на тонус нижнего пищеводного сфинктера (НПС) и функцию дыхания во сне, отказ пациента от участия в исследовании.

Выявление признаков ННСТ у обследуемых лиц осуществлялось согласно Национальным клиническим рекомендациям «Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани» (Трисветова Е.В., 2014 г.) [1].

Диагностика ГЭРБ основывалась на данных эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) и патогистологического исследования биопсийного материала, полученного из нижней трети пищевода. Гистологическое подтверждение ГЭРБ осуществлялось согласно рекомендациям Лионского консенсуса [8, 9].

Для диагностики СОАГС пациентам выполнялась компьютерная пульсоксиметрия с регистрацией носового дыхательного потока при помощи прибора SOMNOcheck micro (Weinmann).

Пациенты были разделены на следующие группы: группа 1 – пациенты с ГЭРБ (n=35), группа 2 – пациенты с ГЭРБ и СОАГС (n=40), группа 3 – пациенты с СОАГС (n=38), группа 4 – группа сравнения (лица, у которых по результатам обследования ГЭРБ и СОАГС не были выявлены, n=30). Группы пациентов были сопоставимы между собой по возрасту и полу.

Данные обрабатывались непараметрическими методами программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер AXHAR207F394425FA-Q. Для сравнения независимых выборок по качественным признакам использовался точный двусторонний тест Фишера. Для установления связи между изучаемыми параметрами использовался регрессионный анализ. Различия признавались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследование пациентов на наличие признаков ННСТ показало широкую их распространенность у пациентов с ГЭРБ. В группе 1 в 17 (49%) случаях было выявлено наличие ННСТ, что статистически значимо превышает распространенность ННСТ в группе сравнения ( $p_{1-4}=0,009$ ) и в группе лиц с СОАГС ( $p_{1-3}=0,016$ ). ДСТ также широко распространена в группе 2 и составляет 48%, что статистически значимо выше по сравнению с группами 3 ( $p_{2-3}=0,018$ ) и 4 ( $p_{2-4}=0,011$ ). Данные представлены в табл. 1.

**Таблица 1**  
**Распространенность ННСТ в исследуемых группах пациентов**

Table 1  
Prevalence of NCTD in the studied groups of patients

Признак	Количество пациентов с различными вариантами ННСТ, n (%)			
	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=38)	Группа 4 (n=30)
Общее количество лиц с ННСТ	17 (49)	19 (48)	8 (21) <sup>§</sup>	5 (17) <sup>**</sup>
<b>Висцеральные признаки ННСТ, n (%)</b>				
Недостаточность НПС	33 (94)	31 (78) <sup>≈</sup>	13 (34) <sup>§@</sup>	13 (43) <sup>**#</sup>
Эндоскопические признаки ГПОД	2 (6)	11 (28) <sup>≈</sup>	0 (0) <sup>@</sup>	0 (0) <sup>#</sup>
ДГР	10 (29)	16 (40) <sup>#</sup>	10 (26)	5 (17)
Аномалии формы, топографии ЖП и/или ДЖВП	17 (49)	25 (63)	11 (29) <sup>@</sup>	15 (50)
Нефроптоз	16 (46)	23 (58)	23 (61)	18 (60)
МАС	8 (23)	3 (8)	4 (11)	5 (17)

Окончание таблицы 1

Признак	Количество пациентов с различными вариантами ННСТ, n (%)			
	Группа 1 (n=35)	Группа 2 (n=40)	Группа 3 (n=38)	Группа 4 (n=30)
Общее количество лиц с ННСТ	17 (49)	19 (48)	8 (21) <sup>®</sup>	5 (17) <sup>**</sup>
<b>Висцеральные признаки ННСТ, n (%)</b>				
Миопия	9 (26)	5 (13)	3 (8)	2 (7)
Астигматизм	3 (9)	2 (5)	0 (0)	0 (0)
<b>Фенотипические признаки ННСТ, n (%)</b>				
Гипермобильность суставов	12 (34)	7 (18)	6 (16)	3 (10) <sup>*</sup>
Сколиоз	13 (37)	12 (30)	6 (16)	5 (17)
Микро- и/или ретрогнатия	6 (17)	10 (25)	12 (32)	3 (10) <sup>~</sup>
Высокое арковидное небо	9 (26)	6 (15)	1 (3)	1 (3) <sup>*</sup>
Нарушение роста и скученность зубов	10 (29)	8 (20)	6 (16)	5 (17)
Искривление/смещение носовой перегородки	8	12	12	10
Плоскостопие	7 (20)	8 (20)	8 (21)	5 (17)
Сандалевидная щель	6 (17)	2 (5)	2 (5)	1 (3)
Арахнодактилия	1 (3)	0 (0)	1 (3)	1 (3)
Аномалии ушных раковин	2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Скошенные вниз глазные щели	6 (17)	2 (5)	3 (8)	2 (7)
Эпикантус	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
Тонкая, легкоранимая кожа	5 (14)	3 (8)	3 (8)	2 (7)
Легкое образование гематом	10 (29)	9 (23)	7 (18)	4 (13)
Атрофические стрии	4 (11)	5 (13)	1 (3)	2 (7)
Обилие пушковых волос	5 (14)	8 (20)	3 (8)	3 (10)
Повышенная растяжимость кожи	3 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ВРВ нижних конечностей	8 (23)	8 (20)	7 (18)	5 (17)
Грыжи живота	3 (9)	6 (15)	1 (3)	2 (7)
Недостаточность массы тела	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
<b>Соотношение лиц с висцеральными и фенотипическими признаками ННСТ</b>				
Количество лиц с преимущественно висцеральными нарушениями	12 (71)	13 (68)	2 (25) <sup>®@</sup>	3 (60) <sup>**</sup>
Количество лиц с преимущественно фенотипическими нарушениями	5 (29)	6 (32)	6 (75)	2 (40)
Число лиц, у которых внешние фены сочетаются с висцеральными	17 (100)	18 (95)	7 (88)	5 (100)

Примечания:

\* статистически значимые различия между группами 1 и 4;

# статистически значимые различия между группами 2 и 4;

® статистически значимые различия между группами 1 и 3;

@ статистически значимые различия между группами 2 и 3;

~ статистически значимые различия между группами 1 и 2;

^ статистически значимые различия между группами 3 и 4.

При проведении однофакторного регрессионного анализа было установлено, что ГЭРБ ассоциирована с наличием ННСТ (табл. 2).

**Таблица 2****Данные однофакторной логистической регрессии, подтверждающие взаимосвязь между ННСТ и ГЭРБ****Table 2**  
Univariate logistic regression data that confirm the relationship between HCTD and GERD

Признак	Оценка	p-уровень	ОШ	ДИ-95%	ДИ+95%
Наличие ННСТ	0,681	0,0004	1,976	1,355	2,883

Дальнейший анализ маркеров ДСТ показал высокую распространенность висцеральных признаков ННСТ у пациентов с ГЭРБ.

Так, недостаточность НПС чаще встречалась у лиц, имевших ГЭРБ, как в группе 1, так и в группе 2 ( $p_{1-4}=0,000$ ,  $p_{1-3}=0,000$ ,  $p_{2-4}=0,0056$ ,  $p_{2-3}=0,0002$ ). Кроме того, недостаточность НПС статистически значимо чаще выявлялась у лиц с ГЭРБ, чем у лиц с ГЭРБ и СОАГС ( $p_{1-2}=0,05$ ).

Эндоскопические признаки ГПОД значительно чаще выявлялись у пациентов группы 2 (27%) в отличие от других групп ( $p_{1-2}=0,015$ ,  $p_{2-3}=0,001$ ,  $p_{2-4}=0,002$ ), что может быть обусловлено как слабостью соединительнотканых структур зоны гастроэзофагеального перехода, так и повышенным внутрибрюшным и сниженным внутригрудным давлением при развитии остановок дыхания во сне.

У пациентов с ГЭРБ и СОАГС ДГР был зарегистрирован у 16 человек, что составляет 40% и статистически значимо превышает его встречаемость у лиц группы сравнения ( $p_{2-4}=0,04$ ). Стоит отметить, что группа 1 по частоте ДГР значимо не отличалась от группы сравнения. Между пациентами групп 1, 3, 4 статистически значимых различий по частоте ДГР не установлено. Высокая распространенность ДГР у лиц с ГЭРБ и СОАГС также может быть обусловлена повышением внутрибрюшного давления, что способствует увеличению частоты и продолжительности рефлюксов из двенадцатиперстной кишки в желудок.

Наиболее часто аномалии формы и топографии желчного пузыря и/или ДЖВП встречались в группах 1 и 2 (в 47% и 50% случаев соответственно), хотя статистически значимых различий по отношению к группе сравнения выявлено не было. Установлено, что аномалии формы и топографии ЖП и/или ДЖВП чаще встречаются у пациентов с ГЭРБ и СОАГС, чем у пациентов с СОАГС ( $p_{2-3}=0,004$ ).

Была отмечена тенденция к более частому выявлению миопии ( $\geq 3$  диоптрий) в группе 1 ( $p_{1-4}=0,052$ ). Между частотой встречаемости других висцеральных маркеров ННСТ среди групп исследования статистически значимых различий получено не было.

Пациенты исследуемых групп характеризовались также наличием внешних, фенотипических маркеров ННСТ.

Статистически значимо чаще гипермобильность суставов встречалась у пациентов группы 1 – в 12 (34%) случаях ( $p_{1-4}=0,037$ ), в то время как другие группы по частоте данного признака от группы сравнения не отличались. Частота встречаемости высокого арковидного неба в группе 1 составила 26%, что значимо выше, чем в группе сравнения ( $p_{1-4}=0,036$ ). Случаи повышенной растяжимости кожи были зарегистрированы только в группе 1, хотя статистически значимых различий между группами получено не было.

В 32% случаев у пациентов группы 3 выявлялась микро- и/или ретрогнатия, что статистически значимо превышало распространенность данных признаков в группе сравнения ( $p_{3-4}=0,042$ ).

Дальнейший анализ показал, что при наличии у пациентов микро- и/или ретрогнатии СОАГС определялся в 71% случаев. Для подтверждения взаимосвязи между аномалиями нижней челюсти и развитием СОАГС был проведен однофакторный регрессионный анализ, согласно которому наличие микро- и/или ретрогнатии было определено как фактор, ассоциированный с наличием СОАГС (табл. 3).

Данное наблюдение подтверждает связь аномалий лицевого скелета с развитием СОАГС и делает обоснованным диагностический поиск нарушений дыхания во сне при выявлении данных фенотипических особенностей.

Среди пациентов с СОАГС микро- и/или ретрогнатия была выявлена у 10 человек со средней степенью тяжести СОАГС, что составило 35%, и у 11 человек с легкой степенью СОАГС, что составило 22%.

По результатам анализа других фенотипических маркеров ДСТ значимые различия между группами не были выявлены.

Далее было проанализировано соотношение пациентов с преимущественно висцеральными и преимущественно фенотипическими признаками ННСТ внутри каждой из групп. В группах 3 и 4 значимые различия в изучаемом соотношении выявлены не были. Тем не менее, пациенты с ГЭРБ и ГЭРБ в сочетании с СОАГС характеризовались значимым преобладанием висцеральных маркеров ННСТ ( $p_{1в-ф}=0,038$ ,  $p_{2в-ф}=0,05$ ). При этом в подавляющем большинстве случаев ДСТ внешние фены сопровождалась наличием висцеральных (в 100% случаев в группе 1 и в 95% случаев в группе 2), что позволяет косвенно судить о необходимости направления пациентов на комплексное обследование (УЗИ внутренних органов, ЭГДС, осмотр офтальмолога, ЭхоКГ) при выявлении у них фенотипических маркеров ННСТ.

Общее количество пациентов с выявленными висцеральными маркерами ННСТ среди всех групп составило 30 человек. Из них ГЭРБ была

**Таблица 3**  
Данные однофакторной логистической регрессии, подтверждающие взаимосвязь между аномалиями нижней челюсти и наличием СОАГС

Table 3  
Univariate logistic regression data that confirm the relationship between the lower jaw abnormalities and the presence of OSAHS

Признак	Оценка	p-уровень	ОШ	ДИ-95%	ДИ+95%
Аномалии нижней челюсти	0,447	0,042	1,563	1,017	2,403

**Таблица 4**  
Данные однофакторной логистической регрессии, подтверждающие взаимосвязь между наличием висцеральных маркеров ННСТ и ГЭРБ

Table 4  
Univariate logistic regression data that confirm the relationship between the presence of visceral markers of HCTD and GERD

Признак	Оценка	p-уровень	ОШ	ДИ-95%	ДИ+95%
Наличие висцеральных маркеров ННСТ	0,92	0,0005	2,51	1,5	4,2

выявлена у 25 человек, что составляет 83% и свидетельствует о высокой ассоциированности ГЭРБ с висцеральными маркерами ННСТ.

Для подтверждения взаимосвязи между висцеральными маркерами ННСТ и ГЭРБ был проведен однофакторный регрессионный анализ (табл. 4).

Из табл. 4 следует, что ГЭРБ высоко ассоциирована с висцеральными маркерами ДСТ. Вероятно, данное явление связано с нарушением синхронизированного функционирования зоны пищевода-желудочного перехода, и висцеральные маркеры ННСТ могут рассматриваться в качестве своеобразных предикторов развития ГЭРБ, что совместно с соответствующим стилем жизни и пищевым поведением может привести к развитию заболевания.

Среди пациентов с эрозивной ГЭРБ ДГР был зафиксирован у 4 пациентов, что составило 25%, среди пациентов с неэрозивной ГЭРБ – у 22 (37%). Отсутствие статистически значимых различий между пациентами с эрозивной и неэрозивной ГЭРБ по частоте встречаемости ДГР подтверждает литературные данные о том, что эрозивная ГЭРБ не имеет четкой взаимосвязи со щелочным или смешанным рефлюксом и чаще развивается у пациентов с кислыми рефлюксами, а желчные рефлюксы в большей степени ассоциированы с процессами склерозирования слизистой оболочки пищевода и метаплазии [10, 11].

#### **Особенности лечения пациентов с ГЭРБ и СОАГС в сочетании с ННСТ**

ГЭРБ и СОАГС представляют собой коморбидные заболевания с высокой распространенностью в популяции. Лечение данной коморбидности требует комплексного подхода. Стандартом терапии рефлюкса, согласно действующим клиническим протоколам Республики Беларусь, являются ингибиторы протонной помпы, длительность курса и дозировка препаратов зависят от формы заболевания. Однако дополнительно необходимо принять во внимание, что при наличии у пациента с ГЭРБ сопутствующего СОАГС увеличивается частота ДГР, что подтверждено результатами проведенного исследования. В связи с этим при лечении данной коморбидности нередко возникает необходимость добавлять препараты, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта, и препараты урсодезоксихолевой кислоты, поскольку нелеченый желчный рефлюкс является фактором риска процессов метаплазии [12].

У пациентов с СОАГС при высоких значениях индекса апноэ/гипопноэ предлагается комплексный подход к лечению с использованием СРАР-терапии – терапии постоянным положительным давлением в воздухоносных путях, что препятствует их спадению во время сна, предотвращая остановки дыхания. СОАГС рассматривается как фактор, способствующий рефрактерности ГЭРБ к стандартной терапии. При этом, согласно литературным данным, наблюдается положительный эффект при использовании СРАР-терапии, происходит уменьшение количества и длительности рефлюксов из желудка в пищевод [13].

При наличии признаков ННСТ к лечению обосновано добавить препараты, улучшающие метаболизм соединительной ткани. Широко используются препараты аминокислот, хондропротектеры, кофакторы

синтеза коллагена, а именно витамин С, магний, витамины группы В, цинк, селен, медь. Необходимо контролировать и поддерживать оптимальный уровень витамина D. Перечисленные группы препаратов стимулируют коллагенообразование, улучшают синтез и препятствуют катаболизму гликозаминогликанов, стабилизируют минеральный обмен и улучшают биоэнергетическое состояние организма [1].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ННСТ широко распространены среди пациентов с ГЭРБ, что может указывать на определенный вклад ДСТ в развитие рефлюксной патологии. Данный факт подтверждается результатами регрессионного анализа, согласно которому установлена взаимосвязь между наличием ННСТ и ГЭРБ.

При выявлении висцеральных маркеров ННСТ ГЭРБ встречается в 83% случаев, при выявлении фенотипических маркеров – в 58% случаев. В подавляющем большинстве случаев наличие внешних маркеров ННСТ ассоциировано с наличием висцеральных маркеров, что свидетельствует в пользу необходимости комплексного обследования лиц при выявлении у них фенотипических проявлений ННСТ. По данным регрессионного анализа обнаружение висцеральных маркеров ННСТ может рассматриваться как предиктор наличия ГЭРБ.

Аномалии нижней челюсти (микро- и/или ретрогнатия) являются предикторами наличия СОАГС.

СОАГС у пациентов с ГЭРБ сопровождается увеличением частоты ДГР, что может быть обусловлено повышением внутрибрюшного давления в данной группе лиц. Наличие ДГР может косвенно указывать на присутствие смешанного характера рефлюксата у лиц с ГЭРБ и СОАГС, что является неблагоприятным фактором в развитии нарушений гистоархитектоники слизистой пищевода, склеротических изменений, метаплазии и рака пищевода и требует коррекции стандартных схем антирефлюксной терапии.

Широкая распространенность ННСТ у пациентов с ГЭРБ и СОАГС свидетельствует о необходимости коррекции метаболизма соединительной ткани для профилактики осложнений.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Trisvetova E., Tjabut T., Nehajchik T., Sevruk T., Pimenova T., Judina O., Shishko V., Shket A. (2014) *Diagnostika i lechenie nasledstvennyh i mul'tifaktorial'nyh narushenij soedinitel'noj tkani* [Diagnostics and treatment of hereditary and multifactorial disorders of connective tissue]. Minsk (in Russian).
2. Drobysheva O., Botviniev O. (2009) Funkcional'noe sostoyanie kardial'nogo i piloricheskogo sfinkterov, sfinktera Oddi u detej s nedifferencirovannoj displaziej soedinitel'noj tkani i pri otsutstvii displazii [The functional state of the cardiac and pyloric sphincters, the Oddi sphincter in children with undifferentiated connective tissue dysplasia and in the absence of dysplasia]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, vol. 19 (5), pp. 39–43.
3. Kadurina T., Gorbunova V. (2000) *Displaziya soedinitel'noj tkani : ruk. dlya vrachej* [Connective tissue dysplasia: a guide for doctors]. Sankt-Peterburg (in Russian).
4. Ivanova I., Gnusaev S., Apenchenko YU., Kapustina L., Gerasimov N., Soldatova I. (2012) Osobennosti proyavlenij zabolevanij pishchevaritel'nogo trakta u detej s displaziej soedinitel'noj tkani [Features of the manifestations of diseases of the digestive tract in children with connective tissue dysplasia]. *Voprosy sovremennoj pediatrii*, vol. 11 (5), pp. 50–55.

5. Mitina E., Kobylyanu G., Mansur T., Rusanova E., Frejre-Da-Sil'va T. (2017) Sindrom obstruktivnogo apnoe vo sne: diagnostika i puti resheniya problemy v ambulatornoj praktike [Obstructive sleep apnea syndrome: diagnosis and solutions of the problem in outpatient practice]. *Trudnyj pacient*, vol. 15 (6–7), pp. 24–27.
6. Mitkovskaya N., Grigorenko E., Lazar E., Pinchuk A. (2013) Sindrom obstruktivnogo apnoe vo sne: diagnostika i puti resheniya problemy v ambulatornoj praktike [Clinical characteristics of obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor of coronary heart disease]. *Voennaya medicina*, vol. 35 (1), pp. 127–133.
7. Kolyadich Zh., Makarina L., Sadovskaya O. (2012) Vidy kranio-facial'nogo dismorfizma kak kriterij diagnostiki urovnya obstrukcii verhnih dyhatel'nyh putej u pacientov s sidromom obstruktivnogo apnoe sna [Types of cranio-facial dysmorphism as a criterion for diagnosing the level of upper airway obstruction in patients with obstructive sleep apnea]. *Otorinolaringologiya Vostochnaya Evropa*, vol. 9 (4), pp. 23–28.
8. Savarino E., Bredenoord A., Fox M., Pandolfino J., Roman S., Gyawali C. (2017) Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, vol. 14 (11), pp. 665–676.
9. Gyawali C., Kahrilas P., Savarino E., Zerbib F., Mion F., Smout A., Vaezi M., Sifrim D., Fox M., Vela M., Tutuian R., Tack J., Bredenoord A., Pandolfino J., Roman S. (2018) Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*, vol. 67 (7), pp. 1351–1362.
10. Kaibisheva V., Kucheryavii Y., Truhmanov A., Storonova O., Kon'kov M., Maev I., Ivashkin V. (2013) Rezul'tati mnogotsentrovogo nablyudatel'nogo issledovaniya po primeneniyu mezhdunarodnogo oprosnika GerdQ dlya diagnostiki gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni [The results of a multicenter observational study about the use of the GerdQ international questionnaire for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, vol. 23 (5), pp. 15–23.
11. Kovalenko A., Bel'mer S. (2008) Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' [Gastroesophageal reflux disease]. *Lechashchij vrach*, vol. 8 (1), pp. 14–18.
12. Kaibisheva V., Truhmanov A., Storonova O., Kon'kov M., Ponomarev A., Napalkova N., Nechaev V., Ivashkin V. (2014) Morfofunkcional'nye izmeneniya v pishchevode pri gastroezofageal'noj refluksnoj bolezni v zavisimosti ot haraktera refluksnata [Morphofunctional changes in the esophagus in gastroesophageal reflux disease, depending on the nature of refluxate]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*, vol. 5, pp. 28–36.
13. Friedman M., Gurpinar B., Lin H., Schalch P., Joseph N. (2007) Impact of treatment of gastroesophageal reflux on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Annals of otology, rhinology and laryngology*, vol. 116 (11), pp. 805–811.

Поступила/Received: 28.08.2020  
 Контакты/Contacts: lazarilin@mail.ru

Шестак Н.Г.<sup>1,3</sup>, Янушко В.А.<sup>1,3</sup>, Рогов Ю.И.<sup>2</sup>, Климчук И.П.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

<sup>3</sup> 4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко, Минск, Беларусь

Shestak N.<sup>1,3</sup>, Yanushko V.<sup>1,3</sup>, Rogov Y.<sup>2</sup>, Klimchuk I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

<sup>3</sup> 4<sup>th</sup> N.E. Savchenko City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

## Оценка структурных изменений в стенке большой подкожной вены под влиянием пены полидоканола комнатной температуры и охлажденной

Assessment of Structural Changes in the Great  
Saphenous Vein Wall under the Influence of Room  
Temperature Polydocanol Foam and the Chilled One

---

### Резюме

**Цель исследования:** оценить особенности структурных изменений в стенке большой подкожной вены под влиянием 3%-й пены полидоканола разной температуры.

**Материалы и методы.** Материалом исследования послужили фрагменты вен, забранные мини-инвазивным хирургическим путем после воздействия 3%-й пеной полидоканола комнатной температуры и охлажденной.

**Результаты.** Показатели глубины повреждения стенки вены и процент отсутствия эндотелия после воздействия охлажденной пены полидоканола составили 276,9 (197,8; 297,8)  $\mu\text{m}$  и 79,3 (76,9; 80,4) % соответственно, в сравнении с пеной комнатной температуры – 166,3 (136,1; 187,4)  $\mu\text{m}$  и 40,1 (36,3; 42,25) %.

**Выводы.** Охлажденная пена полидоканола оказывает более выраженное повреждающее действие на стенку вены в сравнении с пеной комнатной температуры.

**Ключевые слова:** варикозная болезнь, склеротерапия, большая подкожная вена.

---

### Abstract

**Purpose.** To evaluate the structural changes in the great saphenous vein wall under the influence of 3% polydocanol foam of different temperatures.

**Methods.** The research is based on morphological evaluation of vein fragments that were removed with minimally invasive technique after sclerotherapy with the room temperature 3% polydocanol foam and the chilled one.

**Results.** The depth of the venous wall damage and the percentage of endothelial cell loss after exposure to the chilled foam were 276.9 (197.8; 297.8)  $\mu\text{m}$  and 79.3 (76.9; 80.4) %. The similar

parameters after the exposure to the room temperature foam were 166.3 (136.1; 187.4)  $\mu\text{m}$  and 40.1 (36.3; 42.25) %, respectively.

**Conclusion.** The chilled polydocanol foam has a more pronounced damaging effect on the vein wall in comparison with the room temperature foam.

**Keywords:** varicose veins, sclerotherapy, great saphenous vein.

Хронические заболевания вен (ХЗВ) являются одной из самых распространенных патологий в современном мире. По данным эпидемиологических исследований, от 25 до 40% населения земного шара страдают стволковыми формами варикозной болезни, при этом более 5% пациентов имеют декомпенсированные и осложненные формы заболевания [1, 2].

Одним из современных нехирургических методов лечения варикозной болезни является склеротерапия [3–6]. В основе метода – облитерация вены после введения в ее просвет химического вещества, вызывающего деструкцию эндотелия и воздействующего на липидный бислой клеточной мембраны. В результате вена превращается в фиброзный тяж и устраняется вено-венозный рефлюкс [7].

В зависимости от инъекционной формы склеропрепарата, вводимого в вену, различают «классическую», или жидкостную, и пенную (foam-form) виды склеротерапии [8, 9]. Пена, состоящая из большого количества пузырьков газа, стенкой которых является склеропрепарат, вытесняет кровь из сосуда, обеспечивая тем самым реализацию эффекта «пустой» вены. Сохраняясь в просвете вены до распада пузырьков, она действует повреждающе на стенку вены гораздо дольше, чем склерозант в нативной форме, который, разбавляясь в потоке крови, быстро теряет свою первоначальную активность. Однако даже пенная форма частично теряет свою эффективность при смешивании с кровью. Доказано, что 0,3 мл крови полностью инактивируют 1 мл пенной формы склерозанта [10].

Факторы, влияющие на реологические характеристики пены склерозантов, достаточно широко описаны в литературе. Доказано, что на стабильность пены и эффективность склеротерапии влияют следующие параметры: применяемый склерозант и его концентрация; газ, используемый для приготовления пены; соотношение газ/жидкость; объем шприцев и наличие в них силикона и др. [11–15].

Установлено также влияние температурного фактора на стабильность пены. Доказано, что при снижении температуры увеличивается поверхностное натяжение и время полураспада пузырьков пены. По данным Valenzuela et al., время полураспада пузырьков пены на основе 3%-го охлажденного полидоканолола (10 °C) на 30% больше в сравнении с образцами пены комнатной температуры (25 °C) [16]. В то же время остается неизученным влияние температурного фактора на степень повреждающего воздействия склеропены. На наш взгляд, как любой холодной агент, вызывающий вазоконстрикцию, пена низкой температуры увеличит степень деструктивных изменений в эндотелиальных и глубжележащих слоях.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности структурных изменений в стенке большой подкожной вены под влиянием пены полидоканола различной температуры.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование включало 16 пациентов (12 женщин, 4 мужчин, средний возраст –  $38 \pm 2,4$  года) с первичной варикозной болезнью, ассоциированной с несостоятельностью сафено-фemorального соустья и наличием патологического рефлюкса в большой подкожной вене (БПВ), клинический класс  $C_3$  по CEAP [17].

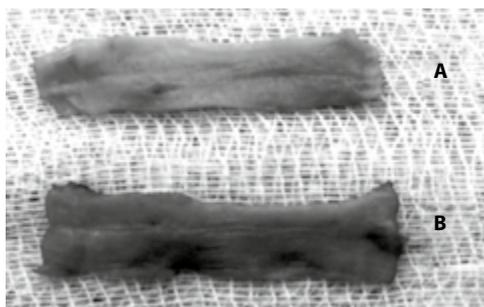
После операции кроссэктомии выполняли удаление крови из проксимального участка БПВ и накладывали на него 2 лигатуры на расстоянии 2 см. Затем выполняли инъекцию пены в лигированный участок вены. В качестве склерозанта использовали полидоканол (Этоксисклерол, Chemische Fabrik Kreusser & Co., GmbH, Германия) 3%-й концентрации. Пациенты были разделены на 2 группы случайным образом. В 1-й группе (8 пациентов) применяли пену полидоканола комнатной температуры, во 2-й группе (8 пациентов) использовали охлажденную пену. Для приготовления охлажденной пены ампулу со склерозантом, шприцы и коннектор предварительно помещали в холодильную камеру ( $1^\circ\text{C}$ ) на 5 минут до начала процедуры. Пену приготавливали по методике Tessari [13].

Средний диаметр БПВ в обеих группах составил  $7,8 \pm 0,9$  мм. Объем инъецируемой пены составлял примерно 1 мл.

Забор исследуемых участков осуществляли после периода экспозиции, равного 5 минутам после инъекции пены.

После выполнения классического стрипинга операцию завершали надеванием эластического трикотажа 2-й степени компрессии.

На рис. 1 изображены макропрепараты забранных фрагментов вен, исходя из которых, на основании степени ишемии стенки можно предположительно судить о более выраженном повреждающем воздействии охлажденной пены полидоканола.



**Рис. 1. Фрагменты вен после выполнения склеротерапии с использованием охлажденной пены полидоканола (А) и пены комнатной температуры (В)**

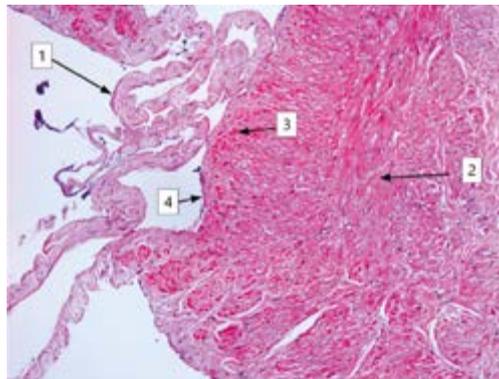
Fig. 1. Fragments of veins after sclerotherapy using the chilled polydocanol foam (A) and the room temperature polydocanol foam (B)

Забранные фрагменты вен фиксировали в 10%-м нейтральном растворе формалина в течение 24 ч. После промывания в проточной воде осуществляли вырезку участка вены длиной 0,5 см. Далее участки ткани помещали в кассеты для приготовления парафиновых блоков, из которых делали срезы, перпендикулярные длиннику вены толщиной 4 мкм, с последующей окраской гематоксилином и эозином, MSB (Martius-Scarlett-Blue) по стандартным методикам.

Анализ морфологических изменений в гистологических препаратах производили с помощью микроскопа фирмы Leica DM2500 (увеличение  $\times 200$ ,  $\times 400$ ). Для морфометрического исследования микропрепараты фотографировали в 8 полях зрения (увеличение  $\times 200$ ), используя цифровую камеру Leica DFC 425C. Оценка глубины поражения стенки вены выполняли при помощи программы Image-Pro plus ver. 3.0.00.00. Базы данных с результатами морфометрических исследований формировались с использованием MS Excel.

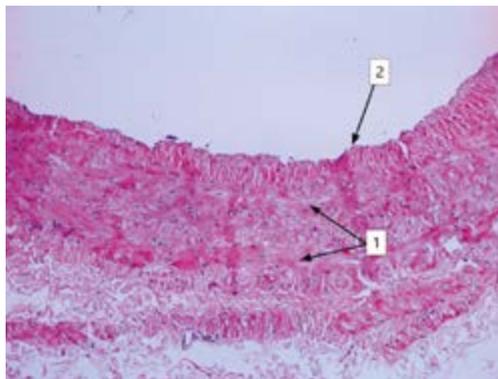
## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 2 представлена морфологическая картина стенки БПВ после воздействия охлажденной пены полидоканола. Внутренний слой продольно ориентированных пучков гладкомышечных клеток рядом с просветом состоит из клеток с повышенной эозинофилией цитоплазмы. Ядра этих миоцитов уменьшены в размерах, гиперхромные и имеют неровный внешний контур; внутренняя структура ядер не дифференцируется. Наблюдаемые изменения ядер соответствуют кариопикнозу, а изменения цитоплазмы – коагуляционному некрозу. В клетках этого слоя на периферии от просвета видна выраженная вакуолизация цитоплазмы (гидропическая дистрофия), обусловленная криовоздействием. В средней циркулярной и наружной продольной оболочках также видна вакуолизация клеток, но выраженная в меньшей степени. Обращает



**Рис. 2. Гистологические изменения стенки вены после воздействия охлажденной пены полидоканола. Увеличение  $\times 200$ . Окраска Н&Е. 1. Просвет и створка клапана. 2. Мышечная оболочка 3. Некроз внутренней оболочки стенки вены. 4. Отсутствие эндотелиальной выстилки**

Fig. 2. Histological changes in the vein wall after exposure to the chilled polydocanol foam. Original magnification,  $\times 200$  (H&E). 1. Lumen and valve flap 2. Muscle membrane 3. Necrosis of the inner membrane of the vein wall. 4. Absence of endothelial cell coverage

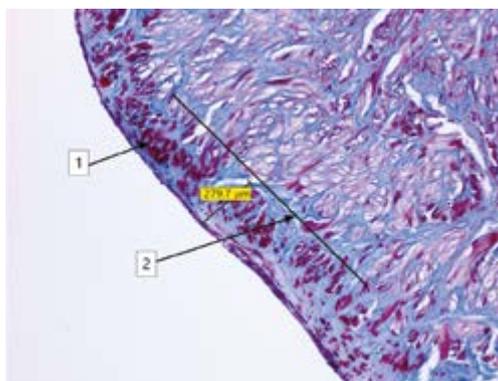


**Рис. 3. Гистологические изменения стенки вены после воздействия пены полидоканола комнатной температуры. Увеличение  $\times 200$ . Окраска H&E. 1. Участки неравномерного склероза стенки вены. 2. Сохраненные эндотелиоциты**

Fig. 3. Histological changes in the vein wall after exposure to the room temperature polydocanol foam. Original magnification,  $\times 200$  (H&E). 1. Plots of uneven sclerosis of the vein wall. 2. Preserved endothelial cells

на себя внимание отсутствие эндотелиальной выстилки на поверхности створок венозного клапана, а также на внутренней поверхности вены. Часть эндотелия явно слущена, вероятно, вследствие коагуляционного некроза.

В отличие от изменений, наблюдаемых при обработке охлажденной пеной, при воздействии пеной комнатной температуры (рис. 3) отмечается небольшой неравномерный склероз стенки вены с расслоением пучков гладкомышечных клеток. В остальном структура всех слоев остается сохранной. Эндотелий относительно сохранен, отдельные клетки в состоянии пикноза.

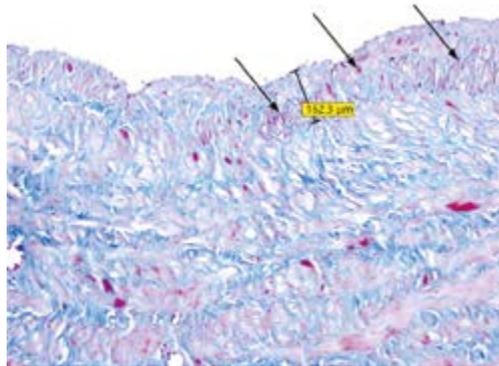


**Рис. 4. Гистологические изменения стенки вены после воздействия охлажденной пены полидоканола. Увеличение  $\times 400$ . Окраска MSB. 1. Некротизированные миоциты. 2. Четкая зональность повреждения. Желтый блок – глубина повреждения**

Fig. 4. Histological changes in the vein wall after exposure to the chilled polydocanol foam. Original magnification,  $\times 400$  (MSB). 1. Necrotic myocytes. 2. Clear zoning of the lesion. The yellow box indicates the depth of damage

На рис. 4 изображена морфологическая картина стенки БПВ после воздействия охлажденной пены полидоканола. Субэндотелиальные пучки гладкомышечных клеток с явлениями некробиоза окрашены в красный цвет. Особенностью данного красителя является резкое подчеркивание и ярко-красное окрашивание некротизированных миоцитов по сравнению с жизнеспособными. Отмечается заметное уменьшение некротизированных клеток в объеме, в несколько раз по сравнению с сохранными миоцитами, а также уменьшение объема ядер с их сморщиванием и гиперхромностью (кариопикноз). Остальные участки вены с вакуолизацией клеток окрашены в голубой цвет. Зональность поражения выражена довольно четко.

На рис. 5 – стенка БПВ после воздействия пены полидоканола комнатной температуры. В основном отмечается равномерная окраска стенки вены в голубой цвет. Встречается слабая красная окраска отдельных клеток в разных отделах стенки.



**Рис. 5. Гистологические изменения стенки вены после воздействия пены полидоканола комнатной температуры. Увеличение  $\times 400$ . Окраска MSB. Отдельные некротизированные гладкомышечные клетки обозначены стрелками. Желтый блок – глубина повреждения**

Fig. 5. Histological changes in the vein wall after exposure to room temperature polydocanol foam. Original magnification,  $\times 400$  (MSB). Separate necrotic smooth muscle cells are indicated by arrows. The yellow box indicates the depth of damage

**Морфометрические показатели повреждений стенки вен после воздействия пеной полидоканола различной температуры**

Морфометрический параметр	Температура пены полидоканола		Значение P
	комнатная	охлажденная	
Глубина повреждения, Me (Q25; Q75), $\mu\text{m}$	166,3 (136,1; 187,4)	276,9 (197,8; 297,8)	<0,01
% отсутствия эндотелия, Me (Q25; Q75)	40,1 (36,3; 42,25)	79,3 (76,9; 80,4)	<0,01

**Morphometric indicators of the vein wall damage after exposure to polydocanol foam of various temperatures**

Morphometric parameter	Polydocanol foam temperature		P value
	room	chilled	
The depth of damage, Me (Q25; Q75), $\mu\text{m}$	166.3 (136.1; 187.4)	276.9 (197.8; 297.8)	<0.01
% of endothelial cell loss, Me (Q25; Q75)	40.1 (36.3; 42.25)	79.3 (76.9; 80.4)	<0.01

При статистической обработке морфометрических показателей установлено, что данные группы исследования имели статистически значимые отличия по глубине повреждения венозной стенки ( $p < 0,01$ ), а также по % отсутствия эндотелия ( $p < 0,01$ ) (см. таблицу).

В результате морфологического исследования участков вен после воздействия пены полидоканола различной температуры выявлены значимые различия в степени повреждения венозной стенки, согласно которым охлажденная пена полидоканола обладает более выраженным альтеративным влиянием в сравнении с пеной комнатной температуры.

Недостатком данного исследования является удаление вены непосредственно после проведения воздействия на стенку. Для более качественной оценки необходимо провести морфологическое исследование венозной стенки в отдаленные сроки после склерозирования. Однако осуществление этого исследования затруднительно с этической точки зрения.

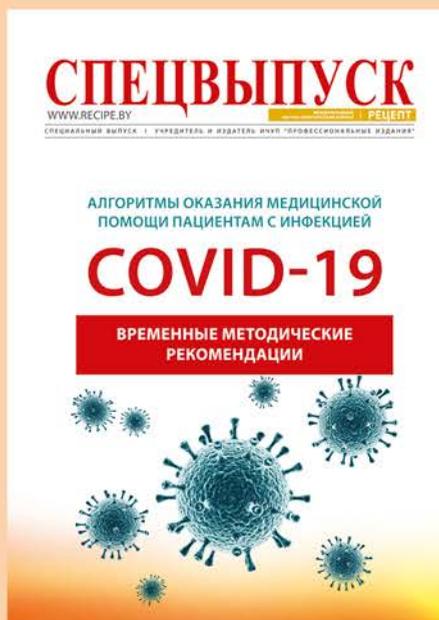
**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Н.Г. Шестак; концепция и дизайн исследования, редактирование – В.А. Янушко; выполнение гистологического исследования, редактирование – Ю.И. Рогов; концепция и дизайн исследования, редактирование – И.П. Климчук.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Evans C.J. (1999) Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health*, vol. 53, pp. 149–153.
2. Rabe E., Berboth G., Pannier F. (2016) Epidemiologie der chronischen Venenkrankheiten. *Wien Med Wochenschr.*, vol. 166 (9–10), pp. 260–263.
3. Bogachev V. (2003) Fleboskleroziruyushchee lechenie varikoznoj bolezni ven nizhnih konechnostej s ispol'zovaniem tekhniki «foam-form» [Phlebosclecting treatment of varicose veins of the lower extremities using the “foam-form” technique]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*, 2, pp. 81–85.
4. Cavezzi A., Frullini A. (1999) The role of sclerosing foam in ultrasound guided sclerotherapy of the saphenous veins of recurrent varicose veins: our personal experience. *Aust NZ J Phlebol.*, vol. 3, pp. 49–50.
5. Rabe E. (2008) Efficacy and safety of great saphenous vein sclerotherapy using standardized polidocanol foam (ESAF): a randomised controlled multicentre clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, vol. 35 (2), pp. 238–245.
6. Shadid N.H., Sommer A. (2009) Praktische leidraad 'Echogeleide foamsclerose van stamvarices'. *Ned Tijdschr Geneesk.*, vol. 153, p. 99.
7. Parsi K. (2015) Interaction of detergent sclerosants with cell membranes. *Phlebology*, vol. 30 (5), pp. 306–15.
8. Antyufeev A. (2008) Foam-form i klassicheskaya skleroterapiya. Est' li raznica? [Foam-form and classic sclerotherapy. Is there a difference?]. *Flebologiya*, 2, pp. 24–26.
9. Guex J.J. (2005) Foam sclerotherapy: An overview of use for primary venous insufficiency. *Semin Vasc Surg.*, vol. 18 (1), pp. 25–29.
10. Dabbs E.B. (2018) Implication of foam sclerosant inactivation by human whole blood in a laboratory setting. *Phlebology*, vol. 33 (5), pp. 338–343.
11. Bai T., Jiang W., Fan Y. (2018) Influence of Syringe Volume on Foam Stability in Sclerotherapy for Varicose Vein Treatment. *Dermatol Surg.*, vol. 44 (5), pp. 689–696.
12. McAree B. (2012) Comparative stability of sodium tetradecyl sulphate (STD) and polidocanol foam: impact on vein damage in an in-vitro model. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, vol. 43 (6), pp. 721–7255.
13. Rabe E. (2014) European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology*, vol. 29 (6), pp. 338–354.
14. Lai S.W., Goldman M.P. (2008) Does the relative silicone content of different syringes affect the stability of foam in sclerotherapy? *J Drugs Dermatol.*, vol. 7 (4), pp. 399–400.
15. Van Deurzen B. (2011) Polidocanol concentration and time affect the properties of foam used for sclerotherapy. *Dermatol Surg.*, vol. 37 (10), pp. 1448–1455.
16. Valenzuela G.C. (2013) Foam sclerosants are more stable at lower temperatures. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, vol. 46 (5), pp. 593–9.
17. Eklof B. (2004) Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J. of Vasc. Surg.*, vol. 40, no 6, pp. 1248–1252.



Уникальность данной публикации обусловлена тем, что настоящие Алгоритмы разработаны в полном соответствии с приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь по диагностике и оказанию медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией и могут использоваться в качестве руководства к действию практикующими специалистами. При этом Алгоритмы сопровождаются комментариями специалистов в разных областях (инфекционисты, реаниматологи, клинические фармакологи, пульмонологи, ревматологи, организаторы здравоохранения), основанных на актуальных рекомендациях Всемирной организации здравоохранения, ведущих международных научных медицинских обществ и ассоциаций, а также опубликованных материалах новейших клинических исследований.



podpiska@recipe.by тел.: +375296330137

# Омега три Форте



- Источник полиненасыщенных жирных кислот
- Источник витамина E



[omegatri.by](http://omegatri.by)



- Удобство приема  
1 капсула в день
- Изготовлено  
в Нидерландах



**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ.**  
ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С РЕКОМЕНДАЦИЯМИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Реклама. Имеются побочные эффекты и противопоказания.  
Не является лекарственным средством. Не предназначен для лечения заболеваний.  
Изготовитель: Imges B.V., Нидерланды для белорусско-голландского СП ООО «Фармлэнд»

DOI 10.34883/PI.2020.23.6.007

УДК 616.1/9-002-092-036.1-085.276:615.324:547.915:[547.295.96:547.296.12]

Матюха Л.Ф., Гончарук Е.Ю.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Matyukha L., Goncharuk E.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

## Анализ влияния омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на воспаление: патогенетические механизмы, эффекты и клиническое значение их применения

Analysis of the Influence of Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acids on Inflammation: Pathogenetic Mechanisms, Effects and Clinical Significance of their Use

### Резюме

Воспаление – это состояние, которое сопутствует ряду заболеваний человека. Оно затрагивает множество типов клеток, химических медиаторов и взаимодействий. ЭПК и ДГК являются основными  $\omega$ -3 ПНЖК, содержащимися в жирной рыбе и рыбьем жире. Есть клинические исследования, которые показывают, что эти ЖК способны частично ингибировать ряд аспектов воспаления. В статье приведен анализ литературных источников относительно вопросов патогенетических механизмов воспалительного и аутоиммунного процессов, системного воспаления, механизм действия  $\omega$ -3 жирных кислот в воспалительной системе и принципы использования этих жирных кислот для лечения заболеваний с воспалительным компонентом. Дозозависимый эффект  $\omega$ -3 ПНЖК на воспалительные реакции недостаточно хорошо описан в литературных источниках, но очевидно, что для достижения противовоспалительного эффекта необходима доза не менее 2 г в день. Механизм противовоспалительного действия  $\omega$ -3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) заключается в их влиянии на метаболизм арахидоновой кислоты. Следует заметить, что оптимального баланса ЖК в организме человека, даже при увеличении в рационе  $\omega$ -3, невозможно достичь без уменьшения потребления жиров с содержанием  $\omega$ -6 ЖК.

**Ключевые слова:** воспаление, иммунитет, патогенетические механизмы, омега-3 жирные кислоты.

### Abstract

Inflammation is a condition that accompanies a number of human diseases. It includes many types of cells, chemical mediators and interactions. EPA and DHA are the main 3 PUFAs found in oily fish and fish oil. There are clinical studies that show that these FAs are able to partially inhibit a number of aspects of inflammation. In the article, there are discussed the issues of pathogenetic mechanisms of inflammatory and autoimmune processes, systemic inflammation, the mechanism of action of  $\omega$ -3 fatty acids in the inflammatory system, and the principles of using these fatty acids for treatment of diseases with inflammatory component. The dose-dependent effect of  $\omega$ -3 PUFAs

on inflammatory reactions is not well described in the literature, but it is obvious that the dose of at least 2 g per day is needed to achieve anti-inflammatory effect. The mechanism of anti-inflammatory action of  $\omega$ -3 PUFAs (EPA and DHA) is their effect on the metabolism of arachidonic acid. It should be noted that the optimal balance of fatty acids in the human body, even with the increase of  $\omega$ -3 in the diet, cannot be achieved without reducing the consumption of fats with the content of  $\omega$ -6 FA.

**Keywords:** inflammation, immunity, pathogenetic mechanisms, omega-3 fatty acids.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Усиленное внимание к омега-3 ( $\omega$ -3) полиненасыщенным жирным кислотам (ПНЖК) в мире появилось после сообщений о низкой распространенности сердечно-сосудистых заболеваний среди гренландских эскимосов (инуитов). Датские ученые Bang и Dyerberg провели ряд экспедиций с конца 60-х гг. и подтвердили очень низкую заболеваемость инфарктом миокарда в этой популяции [1]. Авторы предположили, что, возможно, это обусловлено употреблением  $\omega$ -3 ПНЖК морского происхождения, которые в большом количестве содержатся в мясе тюленей и китов – главных составляющих рациона эскимосов Гренландии. В дальнейшем стало известно, что  $\omega$ -3 ПНЖК могут выступать протекторами по развитию атеросклероза, тромбоза и снижать распространенность воспалительных и иммунных заболеваний среди инуитов [2].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – это жирные кислоты (ЖК), принадлежащие к семейству ненасыщенных жирных кислот, которые имеют двойную углерод-углеродную связь в  $\omega$ -3 позиции, то есть у третьего атома углерода от метилового конца жирной кислоты. В состав  $\omega$ -3 ПНЖК входят три незаменимые жирные кислоты: эйкозапентаеновая, докозагексаеновая и  $\alpha$ -линоленовая.

Исследования показывают, что  $\omega$ -3 ПНЖК влияют на различные системы организма и имеют антиатеросклеротический, антиаритмический, иммуномодулирующий, противовоспалительный, ноотропный, антидепрессивный и другие эффекты. При многих заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит (НЯК)), бронхиальная астма (БА) и с недавних пор ожирение, центральную патогенетическую роль придается воспалению. Люди с этими заболеваниями имеют выраженную местную инфильтрацию, повышенную концентрацию медиаторов воспаления – как в местах воспаления (суставы, слизистая оболочка кишечника, легкие, бронхи, жировая ткань), так и в системном кровообращении.

Многие исследования акцентируют внимание на важности соотношения в организме  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 ЖК и их роли при системном воспалении при различных патологиях. Экспериментальные исследования на животных показали, что соотношение  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 влияет на развитие воспалительного ответа и толерантности к альбуминам [4]. В частности, показано, что при сердечно-сосудистых заболеваниях соотношение  $\omega$ -6 и  $\omega$ -3 ЖК 4:1 приводит к снижению смертности на 70%; для терапии колоректального рака наиболее оптимальным соотношением является 2,5:1, для ревматоидного артрита – 2:1, а для бронхиальной астмы – 5:1 [3, 4].

Омега-3 ПНЖК способны частично ингибировать ряд аспектов воспаления, включая хемотаксис лейкоцитов, экспрессию молекулы адгезии и адгезивные взаимодействия лейкоцитов и эндотелия, выработки эйкозаноидов, таких как простагландины и лейкотриены. Некоторые исследования показали положительные результаты после энтерального применения больших доз  $\omega$ -3 ПНЖК при синдроме системного воспаления (СВ) у пациентов в критических состояниях [5], при патологиях беременности и невынашивании [6], раке желудка [7]. В период неожиданной инфекционной угрозы и пандемии 2019–2020 гг. и, как следствие, широкого применения лекарственных препаратов с химической составляющей (НПВС, часто необоснованное применение антибиотиков), растущей угрозы антибиотикорезистентности особенно актуальным является вопрос исследования механизмов патогенеза воспалительных заболеваний и влияние на эти механизмы биологически активных веществ, в частности  $\omega$ -3 ПНЖК.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлен обзор литературы о современных взглядах на этиологию и патогенез воспалительного процесса, об особенностях иммунного ответа при воспалительных, аутоиммунных процессах и системном воспалении, оценке эффективности и возможности применения  $\omega$ -3 ПНЖК у пациентов с воспалительным процессом.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### **Механизм воспалительного процесса**

Воспаление является ключевой частью механизма защиты организма от патогенов. Оно создает среду, враждебную к патогенным организмам, инициирующую уничтожение патогенов, и вызывает изменения обмена веществ в организме хозяина, которого поразил микроорганизм. Воспалительная реакция включает выработку и взаимодействие между собой многих типов клеток в ответ на встречу с огромным количеством экзогенных химических медиаторов. На ранних этапах воспалительной реакции лейкоциты мигрируют с потока крови в окружающие ткани, что способствует высвобождению хемоаттрактантов из очага воспаления и усилению выделения адгезивных молекул на эндотелии. Впоследствии высвобожденные и активированные лейкоциты выделяют различные химически активные медиаторы в месте воспаления: липидные комплексы (простагландины), лейкотриены, эндоканнабиноиды, фактор активации тромбоцитов, пептидные медиаторы (цитокины, хемокины), производные аминокислот (гистамин, оксид азота) и ферменты (матричные протеазы).

Как правило, на этом этапе воспаление самоограничивается и рассасывается благодаря активации механизмов отрицательной обратной связи, таких как секреция противовоспалительных цитокинов или рассасывающих липидных медиаторов. Однако деятельность клеток, которые участвуют в воспалительной реакции, и химические медиаторы, предназначенные для повреждения патогенов, иногда могут привести к повреждению тканей самого хозяина и приобрести впоследствии признаки аутоиммунного процесса.

Лица с хроническим воспалением или аутоиммунным процессом, такими как РА, НЯК или БА, имеют выраженную местную инфильтрацию провоспалительных клеток в месте воспаления (суставы, слизистая оболочка кишечника, легкие) и в системном кровообращении. Терапия этих заболеваний часто является агрессивной – высокие дозы противовоспалительных, гормональных и/или цитостатических препаратов. В других случаях, таких как атеросклероз и ожирение, наличие воспалительного компонента также имеет местную инфильтрацию провоспалительных клеток в стенке кровеносных сосудов, жировой ткани и умеренно повышенную концентрацию медиаторов воспаления в системном кровообращении, но при лечении этих заболеваний практически не применяются противовоспалительные препараты. Поэтому применение биологически активных противовоспалительных препаратов с  $\omega$ -3 ПНЖК в комплексной терапии может быть полезным для очень широкого перечня заболеваний, которые имеют воспалительный компонент и могут влиять на уменьшение потребности в высоких дозах препаратов стандартной терапии и уменьшение тем самым их побочных влияний.

### **Механизмы СВ**

Когда организм в силу сниженных защитных возможностей, ослабленного состояния иммунной системы (ВИЧ/СПИД, пациенты на иммуносупрессивной или химиотерапии, люди с ожирением, СД) или из-за агрессивности возбудителя не может локализовать воспаление, наступает момент тяжелого СВ, что приводит к полиорганной недостаточности и часто – к летальному исходу в результате цитокинового шторма. В этом процессе выделяют несколько стадий.

Первая стадия характеризуется локальной продукцией цитокинов в ответ на инфекцию. Цитокины приоритетно действуют в очаге воспаления и на территории лимфоидных органов, выполняя в результате ряд защитных функций, участвуя в процессах заживления ран и защите клеток организма от патогенных микроорганизмов.

Вторая стадия – выброс малого количества цитокинов в системный кровоток. Малые количества медиаторов способны активировать макрофаги, тромбоциты, выброс из эндотелия молекул адгезии, продукцию гормона роста. Развивается острофазовая реакция, которая контролируется провоспалительными медиаторами (интерлейкинами: IL-1, IL-6, IL-8, фактором некроза опухоли – TNF и др.), и их эндогенными антагонистами – противовоспалительными медиаторами – IL-4, IL-10, IL-13, растворимыми рецепторами к TNF и др. За счет поддержания баланса и контролируемых взаимоотношений между про- и противовоспалительными медиаторами в нормальных условиях создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза.

Третья стадия – генерализация воспалительной реакции. При выраженном воспалении или его системной несостоятельности некоторые виды цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ , INF- $\gamma$  (при вирусных инфекциях)) попадают в системную циркуляцию, накапливаются там в количествах, достаточных для реализации своих долгосрочных эффектов. В случае неспособности регулирующих систем к поддержанию

гомеостаза, деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома ДВС, формированию отдаленных очагов системного воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции. В качестве факторов системного повреждения могут выступать любые нарушения гомеостаза, способные восприниматься иммунной системой как повреждающие или потенциально повреждающие.

На этой стадии синдрома СВ с позиций взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов возможно условное выделение двух периодов.

Первый, начальный период гипервоспаления, характеризующийся выбросом сверхвысоких концентраций провоспалительных цитокинов, окиси азота, сопровождается развитием шока и ранним формированием синдрома полиорганной недостаточности (ПОН). Однако уже в данный момент начинается компенсаторное выделение противовоспалительных цитокинов; скорость их секреции, концентрация в крови и тканях постепенно нарастают. Второй – период компенсаторного противовоспалительного ответа, что сочетается со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток – период «иммунного паралича». Время его развития генетически детерминировано или определяется измененной под действием факторов внешней среды реактивностью. Ряд исследований показывают эффективность приема  $\omega$ -3 ПНЖК у категории пациентов с СВ, но в высоких дозах, через энтеральный путь введения [49, 50].

### **Омега-3 жирные кислоты – основные характеристики**

Омега-3 жирные кислоты – это семейство полиненасыщенных жирных кислот, которые характеризуются наличием последней двойной связи между углеродными номерами 3 и 4 в углеводородной (ацильной) цепи, считая конечный метиловый углерод номером один. К ней относятся: ЭПК (20:5) и ДГК (22:6) и  $\alpha$ -линоленовая кислота (АЛК: 18:3). Первые два вещества – ЭПК и ДГК – получают исключительно из морской рыбы и рыбьего жира. АЛК в организме неактивна, ДГК и ЭПК – активные формы  $\omega$ -3, в которые может «превращаться»  $\alpha$ -линоленовая кислота. Но только очень незначительная часть АЛК переходит в активные формы ПНЖК, поэтому заменить в пищевом рационе рыбу растительными субстратами нельзя – количество активных  $\omega$ -3 будет недостаточным. При этом часть молекул ЭПК может конвертироваться в ДГК.

Рассматривать роль  $\omega$ -3 жирных кислот в воспалительных процессах нужно с учетом также роли насыщенных жирных кислот и  $\omega$ -6 ПНЖК. Насыщенные жирные кислоты – это жирные кислоты без двойных связей в углеводородной цепи, тогда как  $\omega$ -6 жирные кислоты – это семейство полиненасыщенных жирных кислот, имеющих последнюю двойную связь между углеродными числами 6 и 7 в углеводородной цепи, считая конечный метил углерод как номер один. В контексте воспаления основной жирной  $\omega$ -6 кислотой является арахидоновая (АРК, 20:4n - 6), которая синтезируется из простых  $\omega$ -6 жирных кислот растительного происхождения и конкурирует с синтезом эйкозапентаеновой кислоты. Следует отметить, что в пищевом рационе современных людей

чаще всего имеет место значительное превышение  $\omega$ -6 ПНЖК над  $\omega$ -3 (20:1). В противоположность тому, как в здоровом организме это отношение должно быть от 2:1 до 1:1. Такое отношение должно быть целью здоровой диеты.

### **Омега-3 жирные кислоты и фосфолипиды**

Обычно считается, что влияние жирных кислот на воспалительные клеточные реакции предусматривает их включение в фосфолипиды клеточной мембраны [8]. Поэтому исследователи имеют большой интерес к составу жирных кислот клеток, участвующих в воспалении, и к изменениям, которые могут произойти при увеличении потребления  $\omega$ -3 жирных кислот.

Установлено, что увеличенное потребление  $\omega$ -3 жирных кислот уменьшает продукцию провоспалительных эйкозаноидов (простаглин-кина – PGI<sub>2</sub>, лейкотриенов – LT<sub>4</sub>, тромбксана A<sub>2</sub> – TXA<sub>2</sub>). Кроме того, исследованиями показано, что ЭПК ингибирует метаболизм АРК. Каким бы ни был точный механизм этого процесса, экспериментальные исследования на животных показали, что продукция эйкозаноидов, которые происходят от АРК, таких как простагландин-E<sub>2</sub>, уменьшается за счет применения ЭПК или ДГК [9–11]. В соответствии с этим исследования на здоровых добровольцах показали уменьшение выработки PG воспалительными клетками после использования добавок жирных кислот  $\omega$ -3 курсом от недели до месяца [12–16]. Подобный эффект наблюдался у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями, такими как РА [17, 18] и НЯК [19–22].

### **Омега-3 жирные кислоты и цитокины**

Цитокины продуцируются широким кругом клеток, включая моноциты и макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты и тучные клетки, а также другие типы клеток, такие как эндотелиальные, фибробласты и адипоциты. Цитокины ассоциируются с воспалительными заболеваниями, при этом более высокий уровень ФНО, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8 является общим признаком многих воспалительных состояний [23–25]. Экспериментальные исследования показали, что ЭПК и ДГК подавляли стимулированную бактериальными эндотоксинами продукцию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 культивируемыми клетками эндотелия человека [34, 35, 45–48], тогда как ЭПК подавляли индуцированную эндотоксинами продукцию TNF культивируемыми моноцитами [31–33]. Некоторые исследования на животных также показали, что  $\omega$ -3 ПНЖК повышают концентрацию противовоспалительного цитокина IL-10 [26–28]. Другие исследования, в которых не удалось продемонстрировать влияние  $\omega$ -3 на выработку цитокинов, применяли дозу 2 г ЭПК + ДГК в день, которая, возможно, может быть недостаточной. У пациентов с РА добавки рыбьего жира приводили к уменьшению выработки ИЛ-1 моноцитами [36], снижению концентрации ИЛ-1 $\beta$  в плазме [37] и уменьшению концентрации ФНО в сыворотке крови [38].

### **Омега-3 жирные кислоты и молекулы адгезии**

Молекулы адгезии – это белки, которые экспрессируются на поверхности многих типов клеток, включая эндотелиальные клетки

и лейкоциты. Эти молекулы образуют пары лигандов, способствующих взаимодействию между различными типами клеток, и именно благодаря этим взаимодействиям лейкоциты в кровотоке контактируют со стенкой кровеносных сосудов, а затем мигрируют к месту воспаления. Многие молекулы адгезии регулируются с помощью воспалительных стимулов, таких как эндотоксин [39]. Влияние жирных кислот на молекулы адгезии чаще всего изучали на моделях культур клеток, в частности с использованием эндотелиальных и моноцитарных клеток. Экспериментальные исследования на крысах обнаружили, что включение  $\omega$ -3 ЖК в рацион может привести к снижению экспрессии молекул адгезии на макрофагах [40] и лимфоцитах [41]. Пополнение рациона здоровых людей 1,5 г ЭПК + ДГК в день приводило к снижению уровня экспрессии молекул межклеточной адгезии на поверхности моноцитов крови, стимулированных *ex vivo* интерфероном- $\gamma$  [42]. Потребление 1,8 г ЭПК + ДГК в сутки пациентами с заболеваниями периферических сосудов также показало уменьшение адгезивного взаимодействия моноцитов с эндотелиальными монослоями в культуре клеток [43].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспаление – это состояние, которое сопутствует ряду заболеваний человека. Оно включает множество типов клеток, химических медиаторов и взаимодействий. ЭПК и ДГК являются основными  $\omega$ -3 ПНЖК, содержащимися в жирной рыбе и рыбьем жире. Есть клинические исследования, которые показывают, что эти ЖК способны частично ингибировать ряд аспектов воспаления, включая хемотаксис лейкоцитов, экспрессию молекулы адгезии и адгезивные взаимодействия лейкоцитов и эндотелия, производство эйкозаноидов, таких как PG и LT, и  $\omega$ -6 жирных кислот, таких как АРК. Клетки, участвующие в воспалительной реакции, обычно богаты  $\omega$ -6 ЖК АРК, но соотношение АРК, ЭПК и ДГК могут быть изменены путем приема ЭПК и ДГК. Проведен ряд клинических испытаний применения  $\omega$ -3 ПНЖК у пациентов с РА, НЯК, пневмонией, БА. В этих испытаниях использовали высокие дозы  $\omega$ -3 ПНЖК, часто выше противовоспалительного порога (2 г в день). Большинство исследований при РА свидетельствовали о клинических улучшениях (уменьшение боли по оценке пациента, снижение утренней скованности, уменьшение количества болезненных суставов, уменьшение использования НПВС). По данным метаанализа также имела место статистически значимая клиническая польза [44, 45]. Оптимального баланса ЖК в организме человека даже при увеличении в рационе  $\omega$ -3 ЖК невозможно достичь без уменьшения потребления жиров с содержанием  $\omega$ -6 ЖК, поступающих в организм с большим количеством потребляемого рафинированного и пальмового масла, красного мяса и хлебобулочных изделий.

### Перспективы исследований

Необходимы дальнейшие клинические исследования для улучшения понимания механизмов и эффектов 3 ПНЖК и для определения отношений эффективности доза – реакция у пациентов разных групп и факторов, которые ограничивают их эффективность.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bang H.O., Dyerberg J., Nielsen A.B. (June 1971) Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* 1 (7710): 1143–1145. PMID 4102857.
2. Kromann N., Green A. (1980) Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950–1974. *Acta medica Scandinavica* 208 (5): 401–406. PMID 7457208
3. Sheppard K.W., Cheatham C.L. (2018). Omega-6/omega-3 fatty acid intake of children and older adults in the US: dietary intake in comparison to current dietary recommendations and the Healthy Eating Index. *Lipids in health and disease*, 17(1), 43.
4. Husted K.S., Bouzinova E.V. (2016). The importance of n-6/n-3 fatty acids ratio in the major depressive disorder. *Medicina*, 52(3), 139–147.
5. Korotkova M., Telemo E., Yamashiro Y., Hanson L.A., Strandvik B. The ratio of n-6 to n-3 fatty acids in maternal diet influences the induction of neonatal immunological tolerance to ovalbumin. *Clin Exp Immunol*. 2004;137: 2: 237–244.
6. Grechko A.V., Evdokimov E.A., Kotenko O.N., Krylov K.Y., Kryukov E.V., Luft V.M., Popova T.S. (2020). Nutritional support for patients with COVID-19 coronavirus infection. *Clinical nutrition and metabolism*, 1(2), 56–91.
7. Zhang Z, Fulgoni VL, Kris-Etherton PM, Mitmesser SH. Dietary Intakes of EPA and DHA Omega-3 Fatty Acids among US Childbearing-Age and Pregnant Women: An Analysis of NHANES 2001–2014. *Nutrients*. 2018 Mar 28;10(4):416. doi: 10.3390/nu10040416. PMID: 29597261; PMCID: PMC5946201.
8. Zhao Y, Wang C. Effect of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid-supplemented parental nutrition on inflammatory and immune function in postoperative patients with gastrointestinal malignancy: A meta-analysis of randomized control trials in China. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(16):e0472. doi:10.1097/MD.00000000000010472
9. Calder P.C. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function, Prostaglandins Leukot. *Essent. Fat. Acids* 79 (2008) 101–108.
10. Torrecillas S., Román L., Rivero-Ramírez F., Caballero M.J., Pascual C., Robaina L., Montero D. (2017) Supplementation of arachidonic acid rich oil in European sea bass juveniles (*Dicentrarchus labrax*) diets: Effects on leucocytes and plasma fatty acid profiles, selected immune parameters and circulating prostaglandins levels. *Fish & Shellfish Immunology*, 64, 437–445.
11. De Carvalho C.C., Caramujo M.J. (2018) The various roles of fatty acids. *Molecules*, 23(10), 2583.
12. Gutiérrez S., Svahn S.L., Johansson M.E. (2019) Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *International journal of molecular sciences*, 20(20), 5028.
13. Innes J.K., Calder P.C. (2018) Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 132, 41–48.
14. Gomaa A.M., Abd El-Aziz E.A. (2016) Omega-3 fatty acids decreases oxidative stress, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta in hyperthyroidism-induced hepatic dysfunction rat model. *Pathophysiology*, 23(4), 295–301.
15. Sperling R.I., Benincaso A.I., Knoell C.T., Larkin J.K., Austen K.F., Robinson D.R. Dietary w-3 polyunsaturated fatty acids inhibit phosphoinositide formation and chemotaxis in neutrophils. *J. Clin. Investig.* 91 (1993) 651–660.
16. Ekerle O.A., Cheema S.K. A diet enriched in longer chain omega-3 fatty acids reduced placental inflammatory cytokines and improved fetal sustainability of C57BL/6 mice. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 137 (2018): 43–51.
17. Rees D., Miles E.A., Banerjee T., Wells S.J., Royne C.E., Wahle K.W.J.W., Calder P.C. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. *Am. J. Clin. Nutr.* 83 (2006) 331–342.
18. Fillah A.M., Normasari R., Rachmawati D.A. (2017) The Difference in Lemuru Fish Oil Duration of Administration on Connective Tissue Fibroblast Cell Count in Rheumatoid Arthritis Rat Model. *JOURNAL AMS*, 3(2), 1–5.
19. ISO 690
20. Prego-Dominguez J., Hadrya F., Takkouche B. (2016) Polyunsaturated fatty acids and chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain physician*, 19(8), 521–35.
21. Hudert C.A., Weylandt K.H., Lu Y., Wang J., Hong S., Dignass A., Serhan C.N., Kang J.X. Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 103 (2006) 11276–11281.
22. Lee J., Moraes-Vieira P. M., Castoldi A., Aryal P., Yee E.U., Vickers C., Kahn B.B. (2016) Branched fatty acid esters of hydroxy fatty acids (FAHFAs) protect against colitis by regulating gut innate and adaptive immune responses. *Journal of biological chemistry*, 291(42), 22207–22217.
23. Gobetti T., Dall’I, Colas R.A., Canova D.F., Aurness M., Bonnet D., Serhan C.N. (2017) Protectin D1n-3 DPA and resolvin D5n-3 DPA are effectors of intestinal protection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(15), 3963–3968.
24. Hussein S., Abd Elazem M.B., Mostafa Ali H.A. (2019) The potential anti-inflammatory effect of Omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimentally induced ulcerative colitis in rats. *Benha Veterinary Medical Journal*, 37(1), 237–244.
25. Calder P.C., Ahluwalia N., Albers R., Bosco N., Bourdet-Sicard R., Haller D., Holgate S.T., Jonsson L.S., Latulippe M.E., Marcos A., Moreines J., M’Rini C., Muller M., Pawelec G., van Neerven R.J.J., Watzl B., Zhao J. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br. J. Nutr.* 109 (Suppl. 1) (2013) S1–S34.
26. Calder P.C., Albers R., Antoine J.M., Blum S., Bourdet-Sicard R., Ferns G.A., Folkerts G., Friedmann P.S., Frost G.S., Guarner F., Lovik M., Macfarlane S., Meyer P.D., M’Rabet L., Serafini M., van Eden W., van Loo J., Vas Dias W., Vidry S., Winkhofer-Roob B.M., Zhao J. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br. J. Nutr.* 101 (2009) S1–S45.
27. Calder P.C., Albers R., Antoine J.M., Blum S., Bourdet-Sicard R., Ferns G.A., Folkerts G., Friedmann P.S., Frost G.S., Guarner F., Lovik M., Macfarlane S., Meyer P.D., M’Rabet L., Serafini M., van Eden W., van Loo J., Vas Dias W., Vidry S., Winkhofer-Roob B.M., Zhao J. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br. J. Nutr.* 101 (2009) S1–S45.
28. Yan Y, Wang Z, Greenwald J, Kothapalli K.S.D, Park H.G., Liu R, Brenna J.T. (2017) BCFA suppresses LPS induced IL-8 mRNA expression in human intestinal epithelial cells. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 116, 27–31.
29. Chavali S., Forse R.A. (2018) The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids on immune responses during infection and inflammation. *Diet, Nutrition, and Immunity*, 179–186.
30. Zehr K.R., Walker M.K. (2018) Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review. *Prostaglandins & other lipid mediators*, 134, 131–140.
31. Baena-Gómez M.A., de la Torre-Aguilar M.J., Aguilera-García C.M., Olza J., Pérez-Navero J.L., Gil-Campos M. (2016) Inflammatory response using different lipid parental nutrition formulas in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition and cancer*, 68(5), 804–810.
32. Gomaa A.M., Abd El-Aziz E.A. (2016) Omega-3 fatty acids decreases oxidative stress, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1 beta in hyperthyroidism-induced hepatic dysfunction rat model. *Pathophysiology*, 23(4), 295–301.

33. Babcock T.A., Novak T., Ong E., Jho D.H., Helton W.S., Espat N.J. Modulation of lipopolysaccharide-stimulated macrophage tumor necrosis factor- $\alpha$  production by  $\omega$ -3 fatty acid is associated with differential cyclooxygenase-2 protein expression and is independent of interleukin-10. *J. Surg. Res.* 107 (2002) 135–139.
34. Novak T.E., Babcock T.A., Jho D.H., Helton W.S., Espat N.J. NF- $\kappa$ B inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF- $\alpha$  transcription. *Am. J. Physiol.* 284 (2003) L84–L89.
35. Zhao Y., Joshi-Barve S., Chen L.H. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF- $\alpha$  expression by preventing NF- $\kappa$ B activation. *J. Am. Coll. Nutr.* 23 (2004) 71–78.
36. Baker E.J., Yusuf M.H., Yaqoob P., Miles E.A., Calder P.C. (2018) Omega-3 fatty acids and leukocyte-endothelium adhesion: Novel anti-atherosclerotic actions. *Molecular Aspects of Medicine*, 64, 169–181.
37. Rehman K., Zulfakar M.H. (2017) Novel fish oil-based bigel system for controlled drug delivery and its influence on immunomodulatory activity of imiquimod against skin cancer. *Pharmaceutical research*, 34(1), 36–48.
38. Sierra S., Lara-Villoslada F., Comalada M., Olivares M., Xaus J. Dietary eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid equally incorporate as docosahexaenoic acid but differ in inflammatory effects. *Nutrition* 24 (2008) 245–254.
39. Sierra S., Lara-Villoslada F., Comalada M., Olivares M., Xaus J. Dietary eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid equally incorporate as docosahexaenoic acid but differ in inflammatory effects. *Nutrition* 24 (2008) 245–254.
40. Gioxari A., Kaliora A.C., Marantidou F., Panagiotakos D.P. (2018) Intake of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, 45, 114–124.
41. Baker E.J., Valenzuela C.A., De Souza C.O., Yaqoob P., Miles E.A., Calder, P.C. (2020) Comparative anti-inflammatory effects of plant and marine-derived omega-3 fatty acids explored in an endothelial cell line. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1865(6), 158662.
42. Soveyd N., Abdolahi M., Djalali M., Hatami M., Tafakhori A., Sarraf P., Honarvar N.M. (2017) The combined effects of  $\omega$ -3 fatty acids and nano-curcumin supplementation on intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) gene expression and serum levels in migraine patients. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 16(10), 1120–1126.
43. Baker E.J., Valenzuela C.A., van Dooremalen W.T., Martínez-Fernández L., Yaqoob P., Miles E.A., Calder P.C. (2020) Gamma-Linolenic and Pinolenic Acids Exert Anti-inflammatory Effects in Cultured Human Endothelial Cells Through Their Elongation Products. *Molecular Nutrition & Food Research*, 64(20), 2000382.
44. Calder Philip C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochemical Society Transactions*, 45.5 (2017): 1105–1115.
45. Chimen, Myriam Monocyte subsets coregulate inflammatory responses by integrated signaling through TNF and IL-6 at the endothelial cell interface. *The Journal of Immunology*, 198.7 (2017): 2834–2843.
46. Gioxari A, Kaliora AC, Marantidou F, Panagiotakos DP. Intake of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2018 Jan; 45:114–124.e4. doi: 10.1016/j.nut.2017.06.023. Epub 2017 Jul 8. PMID: 28965775.
47. Holen E, Araujo P, Sissener NH, Rosenlund G, Waagbø R. A comparative study: Difference in omega-6/omega-3 balance and saturated fat in diets for Atlantic salmon (*Salmo salar*) affect immune-, fat metabolism-, oxidative and apoptotic-gene expression, and eicosanoid secretion in head kidney leukocytes. *Fish Shellfish Immunol*. 2018 Jan; 72:57–68. doi: 10.1016/j.fsi.2017.10.040. Epub Dec 5, 2017. Erratum in: *Fish Shellfish Immunol*. 2018 Dec; 83:449. PMID: 29080687.
48. Iwase H, Kariyazono H, Arima J, Yamamoto H, Nakamura K. Nutritional Effect of Oral Supplement Enriched in  $\omega$ -3 Fatty Acids, Arginine, RNA on Immune Response and Leukocyte-platelet Aggregate Formation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Nutr Metab Insights*. 2014 May 25; 7:39–46. doi: 10.4137/NMI.S13810. PMID: 24932104; PMCID: PMC4051814.
49. Aida T, Furukawa K, Suzuki D, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Miyazaki M. Preoperative immunonutrition decreases postoperative complications by modulating prostaglandin E2 production and T-cell differentiation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Surgery*. 2014 Jan; 155(1):124–33. doi: 10.1016/j.surg.2013.05.040. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24589090.
50. Matolinec N.V. (2016) Rol' i mesto omega-3 zhirnyh kislot v regulyacii sindroma sistemnogovospalitel'nogo otveta u pacientov, poluchayushchih intensivnyuyu terapiyu [Role and place of omega-3 fatty acids in regulation of the syndrome of systemic inflammatory response in intensive care patients]. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*, 8: 79.
51. Gorshkov N. (2019) Omega-3 polinenasyshchennye zhirnyye kisloty v intensivnoj terapii i kardiohirurgii [Omega-3 polyunsaturated fatty acids in intensive care and cardiac surgery]. *Sovremennyye tendencii razvitiya obrazovaniya, nauki i tekhnologii*, pp. 168–171.

Поступила/Received: 23.11.2020

Контакты/Contacts: mlyarsa@gmail.com, olena.goropko@gmail.com

Пересада О.А.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Peresada O.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

## Применение Хофитола в комплексе профилактических и лечебных мероприятий у беременных при раннем токсикозе

The Use of Hophytol in the Complex of Preventive and Therapeutic Measures in Pregnant Women with Early Toxicosis

---

### Резюме

В статье приводятся основные причины развития раннего токсикоза беременных, его классификация, описывается клиническая картина разных форм. Указываются основные методы современного лечения данной патологии, включающего применение антиоксиданта Хофитола.

**Ключевые слова:** ранний токсикоз беременных, антиоксиданты, лечение.

---

### Abstract

The article presents the main reasons for the development of early toxicosis in pregnant women and its classification; the clinical picture of different forms is described. The main methods of modern treatment of this pathology, including the use of the antioxidant Hophytol, are indicated.

**Keywords:** early toxicosis of pregnant women, antioxidants, treatment.

---

Ранний токсикоз беременных – осложнение беременности, которое является следствием недостаточности адаптационных возможностей матери, при котором ее организм не может в достаточной степени обеспечивать потребности растущего плода. В общей популяции беременных женщин частота ранних форм токсикоза (рвота беременных) доходит до 60%, из них в лечении нуждаются около 10%. Чем раньше возникает рвота беременных, тем тяжелее она протекает. В зависимости от выраженности рвоты различают три степени тяжести: легкая, средняя и тяжелая. Патогенез ранних токсикозов беременных до нашего времени остается окончательно не выясненным, хотя предложено значительное число теорий и гипотез для его объяснения. Несмотря на достаточно обширную палитру современных фармакологических препаратов, врачам бывает сложно провести эффективное лечение тяжелых форм раннего токсикоза, существуют также

сложности с пролонгированием беременности при тяжелом токсикозе, отчасти потому, что глубокие причины данного состояния медицине до конца не известны. Все сложности выбора методологии лечения знакомы практикующим акушерам. Клинические наблюдения показывают, что при современном уровне развития медицины ранний тяжелый токсикоз вылечить практически невозможно, а при формах легкой и средней степени тяжести при интенсивном лечении можно предотвратить его переход в более тяжелую форму и пролонгировать беременность. В некоторых случаях ранний токсикоз продолжается во втором и третьем триместре, только преодоление барьера первого триместра беременности, а иногда и второго, а также родоразрешение (удаление плода и плаценты как основной причины развития раннего токсикоза), нередко производимое при недоношенной беременности, позволяет прекратить эту патологию полностью. Следовательно, профилактика развития тяжелых форм раннего токсикоза имеет решающее значение в борьбе с этим грозным осложнением беременности.

Токсикоз (рвота) беременных – осложнение беременности, которое, как правило, проявляется в первой половине беременности и характеризуется расстройствами ЖКТ и нарушениями всех видов обмена.

Коды МКБ-10 [6]:

- O21. Чрезмерная рвота беременных.
- O21.0. Рвота беременных легкая или умеренная.
- O21.1. Чрезмерная или тяжелая рвота беременных с нарушениями обмена веществ.
- O21.2. Поздняя рвота беременных.
- O21.8. Другие формы рвоты, осложняющей беременность.
- O21.9. Рвота беременных неуточненная.

Несмотря на общепринятое мнение, что тошнота беременных, и даже периодическая рвота, практически всегда сопутствует беременности и проходит сама к трем месяцам гестации, это не облегчает большинству женщин неприятные симптомы раннего токсикоза и не позволяет в полной мере наслаждаться состоянием ожидания будущего материнства.

Среди многочисленных теорий в патогенезе гестоза ведущую роль играет нарушение структурно-функциональных свойств клеточных мембран. Основными факторами, способствующими нарушению целостности клеточных мембран, являются активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижение антиоксидантной активности крови, сывороточных протеаз и концентрации полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), а также активация фосфолипаз. В результате происходит снижение проницаемости клеточных мембран для кислорода, что в свою очередь способствует нарушению окислительно-восстановительных процессов в организме и развитию тканевой гипоксии. Чрезмерное усиление интенсивности процессов ПОЛ на фоне истощения антиоксидантной активности крови значительно осложняет течение гестационного процесса и играет существенную роль в патогенезе тяжелых форм раннего токсикоза и позднего гестоза (преэклампсии) беременных.

В арсенале лекарственных средств, применяемых в акушерстве для коррекции нарушений структурно-функциональных свойств клеточных мембран, в том числе при раннем токсикозе, существуют препараты с

хорошо известными антиоксидантными свойствами. Одним из них является Хофитол. Чтобы облегчить или снять клинические проявления токсикоза беременных, в клинических протоколах рекомендуется ряд препаратов и схем лечения. К сожалению, не всегда эти схемы достаточно эффективны ввиду не до конца ясного этиопатогенеза. В акушерской практике является предпочтительным применение безопасных и эффективных лекарственных препаратов, которые являлись бы средством профилактики тяжелых форм как раннего токсикоза, так и позднего гестоза (преэклампсии) с самых ранних сроков беременности. Использование таких препаратов, в основном растительного состава, представляется особенно важным, так как обычно они применяются при незначительных клинических проявлениях этого осложнения гестации, но при этом могут служить профилактикой более тяжелых форм патологии.

Хофитол, являясь экстрактом сока свежих листьев артишока (*Synara Scolymus*), был изначально предложен как гепатопротектор и гиполипидемический препарат. Ранее было показано, что Хофитол с успехом может применяться в гастроэнтерологии при заболеваниях желудка, двенадцатиперстной кишки, печени, хронической почечной недостаточности. Отмечена также его гипохолестеринемическая и гипоазотемическая активность. Хофитол способствует увеличению желчеотделения, экскреции холестерина, связывает токсины эндогенного и экзогенного происхождения, защищает гепатоциты, стабилизируя их мембраны, стимулирует антиоксидантную функцию печени, уменьшая токсикометаболические влияния на головной мозг, улучшает углеводный, жировой обмен. Благодаря своему уникальному химическому составу и высокому содержанию флавоноидов, Хофитол оказывает цитопротекторное действие, нормализует проницаемость сосудистой стенки. Все перечисленные процессы играют ведущую роль в возникновении и развитии раннего токсикоза беременных. Хофитол представляет собой смесь кофеолихиновых кислот, флавоноидов, секвитер-пенлактона, инулина, цинарина, а также аскорбиновой кислоты, витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>, каротина. Выраженный антиоксидантный и гепатопротекторный эффекты Хофитола послужили основанием для многих исследователей в дальнем и ближнем зарубежье изучить эффективность его применения с целью профилактики развития тяжелых форм гестоза. Ряд исследований доказательной медицины [16, 20, 21] указывают на положительное влияние Хофитола на атеросклероз, диспепсию и гестоз у беременных. В частности, как сами экстракты, так и их основные компоненты проявляют гепатопротекторный, иммуномодулирующий и гипохолестеринемический эффекты на физиологию человека и на моделях животных. Эффект терапии Хофитолом подтверждался при сцинтиграфии печени методом эмиссионной компьютерной томографии.

Первые работы, посвященные применению Хофитола в акушерстве в России, относятся к 1996–1997 гг. В частности, Кира Е.Ф. и Беженарь В.Ф. (Петербург) провели лечение преэклампсии у беременных. Исследования Патсаева Н.М. и соавторов, опубликованные в журнале «Российский вестник акушера-гинеколога» (том 6, № 3), показали, что в основной группе, где в комплекс профилактических мероприятий входил Хофитол, наблюдалось в два раза меньше случаев гестоза.

На фоне применения Хофитола статистически достоверно снижались уровень креатинина (на 12,5%) и билирубина (на 37,3%) в плазме крови. У 94,4% пациенток беременность закончилась срочными родами. Оценка новорожденных по шкале Апгар была достоверно выше в основной группе, принимающей Хофитол ( $<0,05$ ).

В публикациях ряда белорусских и российских ученых [13–17, 19] показано достоверное снижение концентрации продуктов ПОЛ после курса лечения Хофитолом, что способствовало повышению индекса кислородного потока в фетоплацентарном кровотоке у беременных с тяжелыми формами гестоза. Показатели функции почек: мочевины, креатинина, хлор в моче и кальций в сыворотке крови – достигали нормальных значений. Также отмечена нормализация интегрального показателя состояния плода у беременных с плацентарной недостаточностью. В современной отечественной статье Сукало А.В. и соавторов, опубликованной в журнале «Рецепт», (2019, vol. 22, № 4), описывающей лечение Хофитолом, продемонстрировано достоверное снижение уровней креатинина и мочевины у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 2–3-й стадии, что свидетельствует о положительном влиянии на азотистый обмен, а также снижение уровня суточного белка в моче на фоне приема Хофитола, что дает возможность использования данного препарата с антипротеинурической целью. У пациентов с гломерулонефритом и почечной недостаточностью применение препарата Хофитол приводило к значительному снижению азотемии и повышению уровня общего белка крови, а также снижению уровня протеинурии как при сохранной, так и при сниженной функции почек. Приведенные эффекты играют важную роль именно при лечении раннего и позднего гестоза.

В современных зарубежных публикациях (Wioletta Biel и соавт., *Biological Trace Element Research* (2020), 194: 589–595) приводятся результаты последних исследований экстракта листьев артишока, в которых указывается богатый минеральный состав растения, включающий высокий уровень макроэлементов (K, P, Ca, Mg, Na) и микроэлементов (Zn, Fe, Mn, Cr, Pb, Cd, Ni) в совокупности с антиоксидантными свойствами.

Препарат выпускается для перорального применения (таблетки, содержащие 200 мг активного вещества; раствор для приема внутрь 150 мл). Во всех описанных исследованиях пациентки получали Хофитол по 2 таблетки 3 раза в день перед едой на протяжении 2–3 недель обычно в I–II триместре беременности. При применении Хофитола не наблюдались аллергические и другие побочные реакции, отмечалась хорошая переносимость. Противопоказаниями к приему Хофитола являются непроходимость желчевыводящих путей и тяжелая форма печеночной недостаточности. Применение Хофитола в комплексном лечении гестоза позволяет, согласно опубликованным данным, приостановить прогрессирование фетоплацентарной недостаточности, нормализовать выделительную функцию почек (снизить потери белка, увеличить диурез), оказывает достоверное положительное влияние на состояние плода после родов. Таким образом, проведенные разными авторами исследования [11, 14, 16, 17, 20] позволяют рекомендовать Хофитол для использования в комплексе профилактических и лечебных мероприятий, проводимых беременным группы риска развития тяжелых форм раннего токсикоза, преэклампсии и эклампсии.

### Клиническая классификация рвоты беременных

Clinical classification of vomiting in pregnant women

Симптомы	Степень тяжести рвоты		
	Легкая	Средняя	Тяжелая (чрезмерная)
Частота рвоты в сутки	3–5 раз	6–10 раз	11–15 раз и чаще (вплоть до непрерывной)
Частота пульса в минуту	80–90	90–100	Свыше 100
Систолическое АД	120–110 мм рт. ст.	110–100 мм рт. ст.	Ниже 100 мм рт. ст.
Снижение массы тела в неделю	1–3 кг (до 5% исходной массы)	3–5 кг (1–1,5 кг в неделю, 6–10% исходной массы)	Свыше 5 кг (2–3 кг в неделю, свыше 10% исходной массы)
Увеличение температуры тела до субфебрильных цифр	Отсутствует	Наблюдается редко	Наблюдается часто (у 35% пациентов)
Желтушность склер и кожных покровов	Отсутствует	У 5–7% пациентов	У 20–30% пациентов
Гипербилирубинемия	Отсутствует	21–40 мкмоль/л	21–60 мкмоль/л
Сухость кожных покровов	+	++	+++
Стул	Ежедневно	Один раз в 2–3 дня	Задержка стула
Диурез	900–800 мл	800–700 мл	Менее 700 мл
Кетонурия	+, ++	+, ++, +++ (периодически у 20–30% пациентов)	+++ ,++++ (у 70–100% пациентов)

Примечание: +, ++, +++ – степень выраженности.

Данные проведенного нами собственного исследования подтверждают, что назначение Хофитола беременным с заболеваниями почек и печени способствовало улучшению клинического течения заболевания. Это позволило пролонгировать беременность до срока родов с хорошими исходами для матери и новорожденного (см. таблицу).

Проявления раннего токсикоза беременных необходимо дифференцировать с рядом заболеваний, при которых также отмечается рвота [1–5]: пищевая токсикоинфекция, гастрит, панкреатит, желчнокаменная болезнь, рак желудка, аппендицит, кишечная непроходимость, язвенная болезнь желудка, ЖКБ, инфекционные заболевания (нейроинфекция, вирусный гепатит), эндокринные заболевания (тиреотоксикоз), отравление различными лекарственными и нелекарственными препаратами (наркотики, угарный газ), заболевания ЦНС (мигрень, опухоли ЦНС), заболевания мочевыделительной системы.

Основные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне [1–5, 9]: ОАК; ОАМ; анализ мочи на определение кетоновых тел; суточный диурез, биохимический анализ крови (билирубин, остаточный азот, мочевины, электролиты – калий, натрий, хлориды, общий белок и белковые фракции, трансаминазы, показатели тромбоцитов, глюкоза, холестерин, креатинин), показатели КОС крови; гемостазиограмма (фибриноген), УЗИ органов брюшной полости, УЗИ почек, ФГДС, кровь на маркеры гепатитов, УЗИ щитовидной железы, осмотр глазного дна, ЭКГ.

### **Лечение раннего токсикоза беременных**

Цели лечения – восстановление водно-солевого баланса, метаболизма, функций жизненно важных органов.

Легкая форма токсикоза беременных не требует госпитализации, при умеренной и чрезмерной рвоте необходимо лечение в стационаре.

В легких случаях беременной рекомендуется соблюдение психологического и физического покоя, прием седативных препаратов (валерианы, пустырника), витаминов, противорвотных средств (церукала). Достаточно эффективен прием Хофитол по обычной схеме. Питание беременной с токсикозом должно быть дробным, легко усваиваемым, небольшими порциями. При повышенном слюноотделении полезно полоскание рта фиторастворами с вяжущими свойствами (настоями ромашки, мяты, шалфея).

При умеренном токсикозе беременных в стационаре проводится инфузионная терапия – парентеральное введение солевых растворов, глюкозы, белковых препаратов, гепатопротекторов, витаминов. В комплексе лечения может быть применен Хофитол. С целью купирования рвоты по показаниям назначаются нейролептические препараты (хлорпромазин, дроперидол). Хороший эффект наблюдается от проведения физиотерапевтических процедур (электросна, эндоназального электрофореза, электроанальгезии, гальванизации), фитотерапии, ароматерапии, иглоукалывания [1–4, 7–10].

Лечение выраженного токсикоза беременных проводится в палатах интенсивной терапии под контролем лабораторных и гемодинамических показателей. Терапия включает в себя инфузию растворов в объеме до 3 л, введение нейролептиков, гепатопротекторов, противорвотных средств, постановку питательных клизм. Тяжелая степень токсикоза беременных представляет опасность для женщины и плода. При несвоевременности или неэффективности лечения может наступить кома и гибель пациентки. Поэтому при крайне тяжелой форме раннего токсикоза показано прерывание беременности.

Критериями достаточности инфузионной терапии являются уменьшение обезвоживания и повышение тургора кожи, нормализация величины гематокрита, КОС, общего белка, трансаминаз, увеличение диуреза, улучшение самочувствия. Комплексную терапию продолжают до стойкого прекращения рвоты, нормализации общего состояния, постепенного нарастания массы тела. Выписка через 5–7 дней после прекращения рвоты.

### **Прогноз и профилактика раннего токсикоза беременных**

На фоне раннего токсикоза беременных может возникнуть тяжелая дегидратация, полиорганная недостаточность с нарушением функций печени, сердца и почек. Смертельно опасным осложнением может стать развитие желтой атрофии печени. У пациенток с тяжелым токсикозом нередко происходит самопроизвольное прерывание беременности. В большинстве случаев проявления раннего токсикоза купируются при проведении грамотного лечения.

Оптимально проведение профилактики развития тяжелых форм токсикоза беременных. Для этой цели как нельзя лучше подходят растительные препараты, прежде всего Хофитол, который способен

предупреждать не только тяжелые проявления ранних токсикозов беременных, но и преэклампсию [9, 11, 15].

Медикаментозные препараты, применяющиеся при лечении: альбумин, метоклопрамид, атропин, дроперидол, аскорбиновая кислота, декстроза, раствор Рингера – Локка, лактасол, трисоль, хлосоль, калия хлорид, комплекс аминокислот для парентерального питания, магния хлорид, натрия ацетат, натрия гидрокарбонат, натрия глюконат, натрия хлорид, рибофлавин, сложный раствор натрия лактата, тиамин, эссенциальные фосфолипиды.

Неэффективность проводимой терапии является показанием для прерывания беременности. Решение о прерывании беременности принимается коллегиально/комиссионно лечащим акушером-гинекологом совместно со специалистами соответствующего профиля (терапевтом, хирургом, нефрологом, психиатром и др.) после обследования пациентки в условиях стационара [9, 12].

Основой профилактики ранних токсикозов является выявление и устранение психогенных факторов и оздоровление женщин с хроническими заболеваниями печени, желудочно-кишечного тракта и другими до наступления беременности.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. GEOTAR-Media (2011) *Akusherstvo: Nacional'noe rukovodstvo* [Obstetrics: National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media. (in Russian)
2. Shekhtman M. (2007) *Rukovodstvo po ekstragenital'noj patologii u beremennyh* [Guidelines to extragenital pathology in pregnant women]. Moscow: Triada-H. (in Russian)
3. Kudajbergenov T. (ed.) (2013) *Beremennost' i ekstragenital'nye zabolevaniya* [Pregnancy and extragenital diseases]. Almaty. (in Russian)
4. Logutova L. (ed.) (2013) *Ekstragenital'naya patologiya i beremennost'* [Extragenital pathology and pregnancy]. Moscow: LitTerra. (in Russian)
5. Herrell H.E. (2014) Nausea and vomiting of pregnancy. *Am Fam Physician*, vol. 89, no 12, pp. 965–970.
6. WHO (2003) *Mezhdunarodnaja statisticheskaja klassifikacija boleznej i problem, svjazannyh so zdorov'em. 10 peresmotr: per. s angl. V 3 tt.* [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10<sup>th</sup> revision: translated from English. In 3 volumes.]. Zheneva: WHO. (in Russian)
7. Vijjoen E., Visser J., Koen N., Musekiwa A. (2014) A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr J*, vol. 13, pp. 20.
8. Lee E.J., Frazier S.K. (2011) The efficacy of acupressure for symptom management: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*, vol. 42, no 4, pp. 589–603.
9. Radzinskij V., Eremichev R., Radzinskaya E. (2013) *Rannie toksikozy beremennyh* [Early toxicosis of pregnant women]. Moscow. (in Russian)
10. Jarvis S., Nelson-Piercy C. (2011) Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ*, vol. 342. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d3606>
11. Venckovskij B., Zaporozhan V., Senchuk A., Skachko B. (2005) *Gestozy dlya vrachej* [Gestosis for doctors]. Moscow: MIA. (in Russian)
12. Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan (2013) *Medicinskij abort: Klinicheskij protokol diagnostiki i lecheniya № 18 MZ RK ot 19 sent. 2013 g.* [Medical Abortion: Clinical Protocol of Diagnostics and Treatment no. 18 of the MH RK of September 19, 2013]. Almaty: MZ RK. (in Russian)
13. Kiseleva N., Zanko S. (2008) *Primenenie hofitola v kompleksnoj terapii beremennyh s gestozom* [The use of chophytol in the complex therapy of pregnant women with gestosis]. *Ohrana materinstva i detstva*, no 12, pp. 56–59.
14. Kira E., Bezhenar V. (1999) Hofitol v lechenii OPG-gestozov [Hofitol in the treatment of OPG-gestosis]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*, no 1, pp. 46–49.
15. Logutova L., Novikova S. (2004) *Primenenie hofitola dlya profilaktiki placentarnoj nedostatocnosti u beremennyh grupy vysokogo perinatal'nogo riska* [The use of chophytol for the prevention of placental insufficiency in pregnant women of the high perinatal risk group]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*, no 5, pp. 44–45.
16. Stryuk R., Travnikova N., Pavlova L., Sokolova E. (2004) *Klinicheskaya effektivnost' Hofitola pri placentarnoj nedostatocnosti u beremennyh s zabolevanijami serdechno-sosudistoj sistemy* [Clinical efficacy of Hofitol in placental insufficiency in pregnant women with diseases of the cardiovascular system]. *Praktikuyushchij vrach*, no 5, pp. 47.
17. Murashko L. Burel V., Klimenchenko N. (2000) *Primenenie Hofitola pri beremennosti* [The use of Hofitol during pregnancy]. *Problemy beremennosti*, no 1, pp. 69.
18. Patsaev T., Mamedaliev N., If'yasova N., Leonovich O. (2006) *Primenenie hofitola dlya profilaktiki tyazhyolyh form gestozov* [The use of chophytol for the prevention of severe forms of gestosis]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*, no 3, pp. 52–57.
19. Bashmakova N., Sevostyanova O., Atayanc K., Shipicina E. (2004) *Primenenie Hofitola s cel'yu korekicii lipidnogo obmena u zhenshchin v tret'em trimestre beremennosti* [The use of Hofitol for the correction of lipid metabolism in women in the third trimester of pregnancy]. *Praktikuyushchij vrach*, no 4, pp. 12–14.
20. Gromova O., Torshin I. (2009) Hofitol – Standartizirovannyj ekstrakt artishoka. Biohimicheskij sostav i farmakologicheskie efekty (Hofitol – Standardized artichoke extract. Biochemical composition and pharmacological effects). *Trudnyj pacient*, vol. 7, no 4–5, pp. 24–31.
21. Voloshinova E., Golubinov D., Rahov F., Rebrov A. (2009) *Preparat «Hofitol» v kompleksnoj terapii hronicheskogo glomerulonefrita* [The drug "Hofitol" in the complex therapy of chronic glomerulonephritis]. *Vrach*, no 1, pp. 27–30.

---

Поступила/Received: 27.10.2020  
Контакты/Contacts: [recipe@recipe.by](mailto:recipe@recipe.by)

DOI 10.34883/Pl.2020.23.6.009  
УДК 616.12-005.4:616.14-007.64]-085:615.22Карбарутин](045)

Андриевская С.А., Бессмертная А.А., Андриевский А.Г., Кротенко В.К.  
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина  
Одесский областной кардиологический центр, Одесса, Украина

Andrievskaya S., Bessmertnaya A., Andrievsky A., Krotenko V.  
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine  
Odessa Regional Cardiology Center, Odessa, Ukraine

## Проблемы коморбидности в кардиологии, вариации, потенциал терапии

Comorbidity Problems in Cardiology, Variations, Potential of Therapy

### Резюме

В статье освещена проблема коморбидности ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с хронической венозной недостаточностью (ХВН), которая широко распространена в популяции (~50%), однако остается недостаточно исследованной. С целью изучения новых возможностей оптимальной терапии данной сочетанной патологии исследован препарат карбарутин (производитель WORLD MEDICINE, Турция) для пациентов, страдающих ИБС и ХВН различной степени, в условиях дневного стационара кардиологического профиля и амбуланта. Дана интегральная оценка обоснованности применения комбинации у 30 пациентов с ИБС и ХВН на основе динамики клинико-функциональных критериев, а также с помощью общих и специфических опросников для пациентов с заболеванием вен. Проведенный анализ качества жизни доказал эффективность препарата карбарутин в комплексном лечении коморбидных пациентов с ИБС и ХВН, целесообразность широкого его применения с учетом распространенности ХВН на фоне ИБС в современной клинической практике.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хроническая венозная недостаточность, дневной стационар, комплексное лечение, карбарутин, качество жизни.

### Abstract

The article highlights the problem of the comorbidity of ischemic heart disease in combination with chronic venous insufficiency (CVI), which is widespread in the population (~ 50%), but remains insufficiently studied. In order to study new possibilities of optimal therapy for this combined pathology, the drug carbarutin (manufactured by WORLD MEDICINE, Turkey) was studied for patients suffering from coronary artery disease and CVI of various degrees in the day hospital with the cardiac profile and outpatient clinic. An integral assessment of the validity of using the combination in 30 patients with coronary artery disease and CVI is given based on the dynamics of clinical and functional criteria, as well as using general and specific questionnaires for patients with venous disease. The analysis of the quality of life proved the effectiveness of the drug carbarutin in the complex treatment of comorbid patients with IHD and CVI, the expediency of widespread use, taking into account the prevalence of CVI on the background of IHD in modern clinical practice.

**Keywords:** coronary heart disease, chronic venous insufficiency, day hospital, complex treatment, carbarutin, quality of life.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия неинфекционных болезней сердечно-сосудистой системы плавно перешла с XX в XXI столетие. Отличительной чертой пациентов 2000-х годов стал высокий уровень распространенности сопутствующей патологии при ишемической болезни сердца (ИБС), среди которой доминируют гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), заболевания бронхолегочной системы, патология почек и центральной нервной системы, обменно-дистрофические процессы и ряд других [1–3].

Большое внимание уделяется сопутствующим заболеваниям периферических сосудов нижних конечностей. Однако основной акцент делается на патологию артерий и не рассматриваются поражения вен, которые встречаются чаще и нередко создают проблемы в дифференциальной диагностике причин периферических отеков нижней конечностей (ПОНК). Вместе с тем выверенная диагностика основной патологии и коморбидных заболеваний обеспечивает правильные подходы к лечению, что дает возможность достичь быстрого ответа на терапию [4, 5].

Согласно определению американского эпидемиолога А.Р. Фейнштейна, «коморбидность – это любая отдельная нозологическая форма/единица, существовавшая, существующая или которая может появиться в ходе клинического течения индексного (исследуемого) заболевания у пациента» (1970 г.) [6]. Следовательно, ведущее заболевание имеет центральное положение, другие – вторичны и влияют или не влияют на течение и лечение основного заболевания [7]. Однако в дальнейшем коморбидность стали рассматривать как наличие у пациентов нескольких хронических болезней, которые этиопатогенетически взаимосвязаны и совпадают во временном интервале. Появился термин «синдром перекреста или наложения – overlap syndrome», который стал достаточно популярным.

Причинами развития коморбидности могут быть генетические факторы, этиопатогенетические, что особенно свойственно заболеваниям, обусловленным поражением сердечно-сосудистой системы на различных уровнях, а также причинно-следственная связь между болезнями. Имеет значение развитие инволюционных процессов, рассматриваемых как единая основа формирования и прогрессирования полиморбидных состояний [8, 9].

Сегодня нельзя утверждать, что коморбидность кардиоваскулярных заболеваний хорошо изучена. Уместно вспомнить, что одним из важнейших постулатов в клинической практике XXI столетия является персонификация пациента, в силу чего пациент-ориентированный подход стал основным трендом современной медицины. В отличие от классической концепции медицины, «основанной на доказательствах» и сориентированной на среднестатистического пациента, индивидуальный подход обеспечивает дифференцированную оценку коморбидности и рассмотрение ее прогностической значимости [10, 11].

Особый интерес представляет коморбидность наиболее распространенной сердечно-сосудистой патологии – ИБС с заболеваниями вен нижних конечностей.

Информация по данному вопросу в фундаментальных медицинских изданиях и периодике достаточно ограничена, и проблема требует дальнейшего изучения [12].

Нет четких статистических данных. Однако, по мнению отдельных авторов, встречаемость поражения вен нижних конечностей у кардиологических пациентов составляет ~20–25%, а А.К. Жане и соавт. отмечают, что хронические заболевания вен представляют собой серьезную проблему в здравоохранении и уровень их распространенности достигает 50% среди взрослого населения с увеличением у возрастного контингента пациентов.

Между тем хронические заболевания периферических вен с венозными тромбозами нижних конечностей и без таковых – нередко встречаемая патология, преобладающая у лиц женского пола и обычно создающая ощутимый дискомфорт на фоне хронической ИБС. Известно, что венозные тромбозы коррелируют с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями, но не определена очередность возникновения тромбозов в различных магистральных сердечно-сосудистой системы [13].

Ряд исследователей поддерживают парадигму развития флеботромбоза, предшествующего ИМ. Так, имеются данные исследования М.И. Глушко и др. 2015 года по проблеме хронической венозной недостаточности (ХВН) и сопровождающих ее кардиоваскулярных событий [4]. В данном исследовании отмечается, что взаимосвязь между этими состояниями, их динамика частично объяснимы наличием общих факторов риска, таких как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, курение, возраст, ожирение, алкоголизм, нарушение углеводного обмена.

Регистрировалась тенденция более частой заболеваемости ИБС при более тяжелых нарушениях венозного оттока. Аналогия наблюдалась у пациентов, перенесших ИМ. Ожирение и СД увеличивают вероятность венозных тромбозов. При СД возрастал риск кардиальных осложнений, сопоставимый с уровнем развития венозных тромбозов, установлена взаимосвязь между артериальной гипертензией (АГ) и венозным тромбозом, особенно на фоне тромботического синдрома [14]. Имеются данные о наличии ГБ у 6% пациентов на фоне ХВН с наличием и без посттромботического синдрома.

**Основными задачами** исследования явились:

1. Изучение клинического статуса, возможности дифференциальной диагностики ПОНК у пациентов, страдающих ИБС и патологией вен нижних конечностей.
2. Применение в комплексной терапии пациентов с ИБС с варикозной болезнью вен и ХВН препарата карбарутин, обладающего следующими фармакотерапевтическими свойствами:
  - повышение венозного тонуса;
  - улучшение лимфодренажной функции;
  - устранение микроциркуляторных расстройств.

**Карбарутин** рассматривается как вено-лимфотонический препарат, который активизирует синтез гиалуроновой кислоты, угнетает гиалуронидазу, усиливает ангиопротекторное действие витамина С; предупреждает окисление гиалуроновой и аскорбиновой кислот и адреналина; оказывает локальное вазоконстрикторное действие на мелкие

сосуды, что приводит к уменьшению длительности кровотечения; предотвращает повреждение базальной мембраны эндотелиальных клеток; уменьшает высвобождения гистамина – мощного вазодилататора и проотечного агента.

Карбарутин состоит из двух компонентов: троксерутина и карбазохрома.

**Троксерутин** – лекарственное средство, флавоноид (полусинтетическое производное рутина,  $\gamma$ -бензопирон), применяется в основном при лечении болезней вен. Вызывает уменьшение агрегации тромбоцитов, уменьшение вязкости крови, стимуляцию фибринолиза, обладает антиоксидантной активностью (повышение активности супероксиддисмутазы), противовоспалительным действием (подавление экспрессии NF- $\kappa$ B, ЦОГ-2) [15, 16].

Таким образом, троксерутин – венотоник, капилляротоник, гемостатик и антиэкссудативное противоотечное средство.

**Карбазохром** – продукт окисления адреналина, увеличивает тонус микроциркуляторного русла и за счет этого уменьшает время кровотечения.

Применяется по следующим показаниям: паренхиматозные (из внутренних органов) и капиллярные (из мельчайших сосудов) кровотечения (травмы, операции – удаление миндалин и другие); для профилактики послеоперационных кровотечений и гематом (ограниченного скопления крови в тканях/синяках); при желудочно-кишечных кровотечениях различной этиологии (преимущественно при язвах). Является метаболитом адреналина, взаимодействует с альфа-адренорецепторами тромбоцитов.

С целью оценки данных, полученных во время исследования, целесообразно напомнить анатомию венозной системы нижних конечностей и принципы ее функционирования [18].

Венозная система нижних конечностей делится на три части: глубокие вены голени и бедра, поверхностные большая и малая подкожные вены, вены-перфоранты. Направление тока венозной крови происходит снизу вверх из поверхностной системы – большую и малую подкожную вены в глубокую через вены-перфоранты. Все вены нижних конечностей, за исключением вен стопы, имеют клапаны.

Основными механизмами венозного возврата, вопреки законам гравитации, являются: системное АД, передающееся на истоки венозной системы; систоло-диастолическое движение артерий, распространяющееся на сопутствующие венозные сосуды; сдавление во время ходьбы подошвенной венозной сети в системе глубоких и поверхностных вен; мышечно-венозная помпа голени и бедра, когда при сокращении мышц осуществляется отток крови из венозных синусов в глубокие вены; дыхательные движения грудной клетки и диафрагмы, создающие отрицательное («присасывающее») давление в проксимальных отделах нижней полой вены.

Предрасполагающими факторами к развитию ХВН являются возраст, женский пол, генетические факторы, ведущие к ослаблению стенок вен и структуры клапанов, беременность, ожирение, работа в положении сидя или стоя.

Ключевым звеном развития ХВН рассматривается венозная гипертензия в результате отсутствия, недоразвитости, недостаточности или

разрушения венозных клапанов, непроходимости или сужения вен как следствие тромбоза или компрессии вен.

В патогенезе ХВН выделяют 2 важных звена: венозный стаз, приводящий к разрушению створок и нарушению каркаса вены, и феномен лейкоцитарной агрессии, стимулирующий отек тканей, развитие трофических язв, нарушение кровоснабжения клапана.

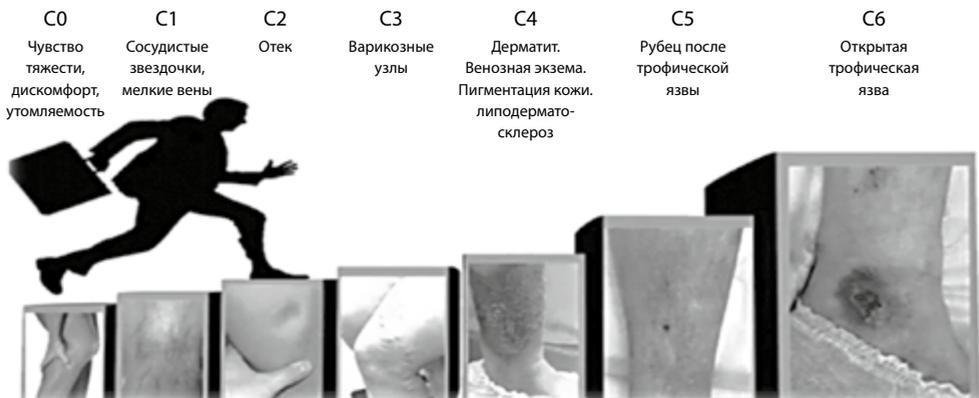
Все клинические проявления со стороны кожи и мышц нижних конечностей систематизированы в Международной классификации CEAP [19].

Для нас были важны субъективные симптомы: чувство тяжести в нижних конечностях, чрезмерное наполнение, спазмы икроножных мышц, тупая боль, усиливающаяся днем, иногда боль во время ходьбы, а также наличие накожных изменений, динамика которых позволяла оценивать эффективность терапии – телеангиэктазии, синусообразно скрученные варикозные узлы большой подкожной и малой подкожной вен; отек; ржаво-коричневые пятна на коже голени; очаги белой атрофии кожи.

Лечение ХВН нашим пациентам проводилось с использованием компрессионных методов, фармако- и физиотерапии [20]. Все вышеизложенные методики осуществлялись на фоне лечения основного заболевания – ИБС. В комплекс лечения включался флеботонический препарат карбарутин, действие которого направлено на повышение венозного тонуса и улучшение лимфодренажной функции.

Позитивное воздействие на лимфодренаж имеет важнейшее значение для пациентов с сопутствующим лимфостазом, так как лимфатическая система обеспечивает возврат в кровоток из межклеточного пространства жидкости, белков и других веществ, которые не могут быть реабсорбированы в кровеносные капилляры. В физиологических условиях из интерстициального пространства в кровоток в сутки поступает около 2 л лимфы.

ХВН нижних конечностей, особенно осложненная посттромботической болезнью, – одна из основных причин развития вторичного лимфостаза.



Лимфостаз – широко распространенный синдром, по данным ВОЗ, до 10% жителей Земли сталкиваются в своей жизни с этой проблемой.

Лечение лимфостаза осуществляется преформированными физическими факторами (лазеротерапия, магнитотерапия), медикаментозными средствами, с помощью массажа, ЛФК, ношения компрессионного трикотажа.

С целью улучшения процессов обмена в тканях назначают лекарственные средства группы флеботоников, обладающих лимфотропным эффектом, ангиопротекторы, диуретики, противосвертывающие препараты.

В нашем исследовании пациентам, страдающим варикозной болезнью вен нижних конечностей и имеющим ХВН, осуществлялась стандартная терапия сосудистыми средствами в комбинации с препаратом карбарутин.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить возможности дифференциальной диагностики ПОНК у пациентов, страдающих ИБС и патологией вен нижних конечностей.
2. Применить в комплексной терапии пациентов с ИБС с варикозной болезнью вен и ХВН препарат карбарутин, обладающий противоточными и вено-, лимфотоническими свойствами.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемый контингент пациентов – лица, страдающие ИБС с приступами стенокардии напряжения II–IV ФК, из которых 12 пациентов перенесли ИМ, 29 пациентов с сердечной недостаточностью по NYHA II–IV ФК, и имеющие доказанные заболевания венозной системы нижних конечностей.

Количество исследуемых – 30 пациентов (11 мужчин, 19 женщин), среднего возраста –  $57 \pm 7,5$  года.

### Критерии включения:

- ИБС с приступами стенокардии напряжения II–IV ФК;
- постинфарктный кардиосклероз;
- СД II типа, легкой, средней степени;
- АГ I–II степени, некризовое течение;
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта вне обострений;
- ХОБЛ I степени;
- алиментарно-конституциональное ожирение I–II степени;
- нарушение проводимости: СА-блокады, АВ-блокада I степени;
- предсердные, желудочковые экстрасистолы;
- варикозная болезнь нижних конечностей с признаками ХВН;
- посттромбоэмболический синдром, оперированный и неоперированный.

### Критерии исключения:

- возраст старше 75 лет;
- острая или хроническая экзогенная интоксикация;
- отказ пациента от исследования;
- гипертоническая болезнь III стадии с частыми гипертоническими кризами;

- СД тяжелой формы, декомпенсированный;
- ХОБЛ II–V степени;
- активный, субактивный гепатит;
- заболевания почек с ХПН II ст. и выше;
- другие тяжелые соматические заболевания;
- СН III стадии;
- нарушения мозгового кровообращения в анамнезе;
- хронические полные блокады правой, левой ножек пучка Гисса;
- стойкая АВ-блокада II–III степени;
- ХВН III степени;
- язвенные поражения кожи нижних конечностей.

У обследуемых пациентов выявлены следующие факторы риска: ГБ – 12 (36%), СД II типа в стадии компенсации и субкомпенсации – 7 (21%), курение – 3 (9%), избыточная масса тела или абдоминальное ожирение – 6 (18%), гиподинамия – 4 (12%, офисные сотрудники).

У всех пациентов был проведен осмотр нижних конечностей на наличие отечности, внешних изменений кожных поверхностей, язвенных образований.

#### **Методы исследования:**

1. С целью подтверждения у пациентов диагноза ИБС выполнены ЭКГ, УЗИ сердца, нагрузочное тестирование, выборочно ДМЭКГ, липидограмма.
2. С целью уточнения болезни вен пациентам проведены: клиническое исследование с уточнением характера жалоб пациентов и степени их выраженности, консультации ангиохирурга, вазография периферических сосудов нижних конечностей.
3. Проведены объективные исследования нижних конечностей с уточнением особенностей окраски кожи, сосудистых образований на коже ног с измерениями поверхности кожи с участками наиболее выраженных изменений.

Для верификации клинического статуса пациентов частично использовали Абердинский опросник тяжести варикозной болезни (AVVQ), помогавший сделать более правильный выбор базовой терапии патологии вен совместно с ангиохирургом.

#### *Изученные симптомы патологии сосудов нижних конечностей:*

- 1) тяжесть в ногах: постоянно, периодически и продолжительность;
- 2) отеки ног: место локализации, степень выраженности;
- 3) сосудистые звездочки с уточнением локализации и степени выраженности;
- 4) расширенные вены: их локализация и степень выраженности;
- 5) длительно не заживающие раны (язвы) нижних конечностей в анамнезе;
- 6) внезапные покачивания, падения и потери сознания: количество эпизодов и их продолжительность;
- 7) шум в ушах;
- 8) судороги ног, жжение, покалывание, как часто и как длительно;
- 9) боль в ногах при ходьбе на определенное расстояние или даже в покое;
- 10) онемение, похолодание, отсутствие пульса, выраженная боль в конечности – появившиеся внезапно тревожные симптомы, требующие немедленного обращения к специалисту;

11) покраснение и уплотнение в нижних конечностях: локализация, выраженность;

12) потеря чувствительности и движений.

Проведены измерения объема средней части голени, и результаты рассмотрены в динамике.

4. Для систематизации полученных данных, степени их выраженности использована клиническая шкала оценки тяжести венозных заболеваний VCSS (Venous Clinical Severity Score), с исключением информации о язвах, входивших в критерии исключения [21].

5. Определена динамика качества жизни пациента с ХВН в зависимости от воздействия терапии по опроснику CIVIQ (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire) [22].

6. Для оценки эффективности проводимой терапии с точки зрения общих характеристик состояния пациентов изучено качество жизни с применением универсальной анкеты SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) [23]. Данная анкета содержит часть общих и часть болезнь-специфических признаков состояния пациента (влияние заболевания на физическое, психологическое, социальное функционирование пациента) [24].

Показатели варьируют в пределах от 0 до 100 (критерий полного здоровья).

#### **Проведенная терапия:**

1. Пациенты по поводу ИБС получали в условиях ДС ОКЦ стандартную терапию согласно клиническим рекомендациям ESC-2019 «Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes», включавшую назначение Б-блокаторов, статинов, препаратов ацетилсалициловой кислоты, пролонгированные нитраты, дополнительно активатор метаболизма миокарда – элфунат.

Элфунат – препарат, обладающий антиоксидантными, антигипоксантными, мембранопротекторными свойствами и являющийся донатором АТФ, что способствует улучшению энергетического метаболизма сердца и улучшает сократительную функцию миокарда. Используется в дозе 2,0 в/м 1–2 раза в день, на курс 10–20 инъекций или инфузионно капельно 4,0–6,0 на 200,0 физ. раствора № 10–15.

2. Пациентам, страдающим варикозной болезнью вен нижних конечностей и имевших ХВН, осуществлялась стандартная терапия сосудистыми средствами в комбинации с препаратом карбарутин 3,0 в/м 2 раза в сутки – 30 инъекций на курс. Одновременно проводились сеансы накожной лазерной терапии – 15 сеансов на курс (3 недели).

3. Лазеротерапия с применением местно на кожу голени и стоп 10 сеансов.

После курса проведенного лечения в условиях ДС пациентам был назначен венотоник Ангитон по 1 капсуле 2 раза в сутки в качестве поддерживающей терапии – длительно.

По истечению выполненного алгоритма лечения осуществлен анализ динамики клинического состояния согласно вышеуказанным критериям. Сделаны выводы по целесообразности применения препарата карбарутин у пациентов с ИБС и коморбидными заболеваниями периферических вен нижних конечностей.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного лечения комплексной терапией коморбидных пациентов, страдающих ИБС и хронической венозной патологией, наблюдалась следующая динамика клинического статуса и данных исследований (табл. 1).

Динамика средних значений объема голени в средней трети измерялась в фиксированное время, определялась в % от исходной величины и в среднем по группе составила –  $12,7 \pm 3,5\%$  снижения по окончании курса лечения.

Показатели изменений клинического состояния пациентов до и после курса терапии согласно опроснику представлены в табл. 2.

Из приведенных данных следует, что наблюдался адекватный ответ на терапию по показателям динамики болевого синдрома. Так, средний балл по группе до начала лечения составил 1,8, по окончании – 1,01 балла.

Невыраженные изменения наблюдались у пациентов по анатомии вен: до – 1,8, после – 1,68 балла, что свидетельствует о необходимости ожидания ответа при дальнейшем лечении с проведением повторных курсов инъекционной терапии и постоянным приемом таблетированных средств между стационарными периодами (Ангитон 1 табл. 2 р. в день) длительно.

Динамика венозного отека свидетельствует об эффективности проводимой терапии и была ожидаемой, так как препарат карбарутин обладает выраженным противоотечным действием: до лечения – 1,8, после – 1,37 балла.

Пигментация кожи при данной патологии рассматривается как стабильный синдром, однако степень выраженности его проявлений была ниже после терапии: до лечения – 1,23, после – 1,17 балла.

**Таблица 1**

**Симптомы патологии сосудов нижних конечностей до и после лечения (n=30)**

Table 1  
Symptoms of the pathology of the vessels of the lower extremities before and after treatment (n=30)

	<b>Признаки болезни</b>	<b>До лечения</b>	<b>После лечения</b>
1.	Тяжесть в ногах: постоянно и периодически	30 (100%)	13 (43,3%)
2.	Отеки ног	21 (70%)	11 (36,6%)
3.	Сосудистые звездочки различных локализаций и степени их выраженности	12 (40%)	12 (40%)
4.	Расширенные вены, их локализация, степень выраженности	21 (70%)	21 (70%)
5.	Длительно не заживающие раны (язвы) нижних конечностей в анамнезе	4 (13,3%)	4 (13,3%)
6.	Внезапные покачивания, падения и потери сознания: количество эпизодов и их продолжительность	8 (26,7%)	4 (13,3%)
7.	Шум в ушах	7 (23,3%)	5 (16,7%)
8.	Судороги ног, жжение, покалывание различной продолжительности	17 (56,7%)	12 (40%)
9.	Боль в ногах при ходьбе на определенное расстояние или даже в покое	15 (50%)	9 (30%)
10.	Покраснение и уплотнение отдельных участков нижних конечностей	15 (50%)	5 (16,7%)

**Таблица 2**

**Динамика состояния пациентов до и после лечения по данным клинической шкалы оценки тяжести венозных заболеваний VCSS (Venous Clinical Severity Score) (n=30)**

**Table 2**  
Dynamics of patients' condition before and after treatment according to the clinical scale for assessing the severity of venous diseases VCSS (Venous Clinical Severity Score) (n=30)

Количество баллов (по каждому признаку)				До лечения	После лечения
0	1	2	3		
<b>Боль</b>					
Отсутствие	Эпизодическая, не влияет на активность, не требует приема анальгетиков	Ежедневная, умеренно ограничивает активность, эпизодический прием анальгетиков	Ежедневная, существенно ограничивает активность или требует регулярного приема анальгетиков	1,8	1,01
<b>Варикозные вены</b>					
Отсутствие	Единичные	Множественные: в пределах бедра или голени	Распространенные: на бедре и голени или одновременное поражение БПВ и МПВ	1,8	1,68
<b>Венозный отек</b>					
	Только вечером, не выше лодыжек	Днем, распространен выше лодыжек	Утром, требует изменения активности или возвышенного положения конечностей	1,8	1,37
<b>Пигментация кожи</b>					
Отсутствие или точечная, низкоинтенсивная (светло-коричневая, цвет загара)	Диффузная, но в ограниченной области и долго существующая (коричневая)	Диффузная, в пределах дистальной 1/3 голени или недавно появившаяся (фиолетовая)	Распространенная, выше дистальной 1/3 голени, недавно появившаяся	1,23	1,17

**Таблица 3**

**Оценка качества жизни пациента с ХВН по шкале CIVIQ (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire)**

**Table 3**  
Assessment of the quality of life of a patient with CVI according to the CIVIQ scale

<p>1. В течение последних 3 недель Вы испытывали <b>боль</b> в области <b>лодыжек и голеней</b>, если да, то какой интенсивности? <i>Обведите соответствующую цифру.</i></p> <p>Нет боли    Легкая боль    Умеренная боль    Сильная боль    Очень сильная боль</p> <p>1            2            3            4            5</p>
<p>2. Насколько Ваши проблемы с ногами беспокоили Вас на работе или в повседневной жизни в течение последних 3 недель? <i>Обведите соответствующую цифру.</i></p> <p>Не беспокоили    Слегка беспокоили    Умеренно беспокоили    Сильно беспокоили    Очень сильно беспокоили</p> <p>1            2            3            4            5</p>
<p>3. В течение последних 3 недель <b>Вы спали плохо из-за</b> проблем с ногами и как часто? <i>Обведите соответствующую цифру.</i></p> <p>Никогда    Редко    Довольно часто    Очень часто    Каждую ночь</p> <p>1            2            3            4            5</p>

Окончание таблицы 3

	В течение последних 3 недель в какой степени проблемы с ногами беспокоили Вас при выполнении действий, перечисленных ниже? Для каждого определения в списке ниже укажите степень выраженности, отметив выбранное число				
	Не беспокоили	Слегка беспокоили	Умеренно беспокоили	Сильно беспокоили	Было невозможно выполнить
4. Долго стоять	1	2	3	4	5
5. Подниматься на несколько лестничных пролетов	1	2	3	4	5
6. Низко нагнуться, становиться на колени	1	2	3	4	5
7. Быстро идти	1	2	3	4	5
8. Ехать в транспорте, автомобиле, летать на самолетах	1	2	3	4	5
9. Выполнять работу по дому (заниматься делами на кухне, держать ребенка на руках, гладить, мыть пол и т. п.)	1	2	3	4	5
10. Ходить на прогулки, свадьбы, вечеринки, фуршеты	1	2	3	4	5
11. Заниматься спортом, делать физические упражнения	1	2	3	4	5
12. Я был (была) взвинчен(а)	1	2	3	4	5
13. Я быстро уставал(а)	1	2	3	4	5
14. Я чувствовал(а), что обременяю других	1	2	3	4	5
15. Я всегда должен был (должна была) предпринимать меры предосторожности	1	2	3	4	5
16. Я стеснялся(лась) показывать свои ноги	1	2	3	4	5
17. Я легко раздражался(лась)	1	2	3	4	5
18. Я чувствовал(а) себя нетрудоспособным(ой)	1	2	3	4	5
19. Мне было трудно начинать двигаться по утрам	1	2	3	4	5
20. У меня не было желания выходить на улицу	1	2	3	4	5

С целью оценки качества жизни, связанной с ХВН, был использован опросник CIVIQ (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire), который позволил уточнить динамику состояния пациентов, их внутренних ощущений в повседневной жизни, чувства самодостаточности и самооценки их места в социуме (табл. 3).

Каждый ответ оценивается от 1 до 5 баллов. Суммарный балл оценивается по шкале от 20 (максимальное здоровье) до 100 (максимально сниженное качество жизни). Основные параметры, представленные в опроснике: болевой фактор – 1 вопрос, физический фактор – 6 вопросов, психологический фактор – 8 вопросов, социальный фактор – 5 вопросов.

Оценивая динамику состояния пациентов до и после проведенного лечения по всем вопросам анкеты суммарно, мы получили из расчета на одного пациента в целом по группе следующие результаты: до лечения – 65,3 балла, по окончании – 52,33 балла ( $P < 0,05$ ), что свидетельствует о статистической достоверности положительной динамики состояния пациентов.

Сравнительные данные по группам идентичных вопросов подтверждают эффективность проведенной терапии с различной степенью выраженности основных характеристик.

Так, болевой фактор (вопрос № 1, табл. 3) можно охарактеризовать значимой трансформацией под влиянием лечения. До начала терапии среднестатистический результат в целом по группе составил – 4,17, по окончании – 2,87 балла, в основном за счет перехода пациентов с очень сильными болями в категорию лиц с легкой и умеренной болью. Менее выраженная, чем ожидалась, динамика (~1,5 балла), объяснялась хронизацией процесса и невозможностью полного избавления от боли.

Физические факторы (вопросы № 4–9, 11, табл. 3) составили в среднем по группе до лечения – 24,6, после – 21,0 балла. Надо отметить, что резкого увеличения физической активности пациентов не наблюдалось, однако формировалась тенденция улучшения способности выполнять физические нагрузки, особенно ходьбу по лестнице, быструю ходьбу.

При рассмотрении динамики психического статуса (вопросы № 12–17, 19, табл. 3) обнаружено существенное различие в показателях: в среднем по группе до начала лечения – 20,33, после – 15,97 балла. Столь выраженное изменение психического состояния пациентов свидетельствует о том, что сам факт проведения нового вида терапии внушает в них уверенность, оптимизм и надежду на лучшее будущее.

Анализ вопросов, связанных с жизнью в социуме, показал влияние болезни и ее лечения на поведение пациентов в различных жизненных

**Таблица 4**

**Показатели качества жизни по самооценке пациентов по данным анкетирования (n=30) в баллах в среднем по группе – опросник SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey)**

**Table 4**

**Indicators of the quality of life according to self-assessment of patients according to questionnaire data (n=30) in points on average for the group – Questionnaire SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey)**

Показатели качества жизни	До лечения	После лечения
Физическое функционирование	45	70
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	50	100
Интенсивность боли	74	87,5
Общее состояние здоровья	47	70
Жизненная активность	50	75
Социальное функционирование	62	75
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	33	67
Психическое здоровье	56	84

ситуациях (вопросы № 2, 3, 10, 18, 20, табл. 3) с динамикой баллов: до лечения – 16,0, после – 12,43 балла. Лучшая социализация пациентов обусловлена тем, что они испытывали меньше беспокойства на работе, связанного с проблемами ног, отмечали улучшение сна (в основном за счет пациентов, которые имеют эту проблему не постоянно), стали больше ходить на прогулки, участвовать в общественных мероприятиях, стремиться к контактам с внешним миром.

Для изучения качества жизни пациентов с оценкой физической, психологической и социальной активности, подверженных изменениям под влиянием комплексного лечения как ИБС, так и ХВН, использована универсальная, наиболее часто задействованная в медицинской исследовательской работе различных направлений анкета – SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) (табл. 4).

В результате было установлено, что по основным жизненно важным позициям регистрировался рост суммы баллов, свидетельствующий о том, что комбинированное лечение пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией успешно влияет на качество жизни пациентов с точки зрения анализа ее основных аспектов.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенного исследования позволяют констатировать, что наиболее частая кардиоваскулярная патология ИБС как основное заболевание и сопутствующая ХВН – часто встречаемые коморбидные состояния, которые целесообразно лечить комплексом препаратов, действие которых направлено на улучшение параметров функционирования всех спровоцированных звеньев сердечно-сосудистой системы, успешно сочетаемых и не имеющих выраженных побочных эффектов.

Препарат карбарутин соответствует таковым требованиям и может широко, с учетом распространенности ХВН на фоне ИБС, использоваться в современной клинической практике.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Ginard K.N. (2012) *Kogda odno meshaet drugomu – komorbidnost' na zlobe dnya* [When one interferes with the other – topical issues of comorbidity]. *Novaya medicina tysyacheletiya*, vol. 6, pp. 22–4.
2. Oganov R.G. *Serdechno-sosudistye zabolvaniya v nachale XXI veka: medicinskie, social'nye, demograficheskie aspekty i puti profilaktiki* [Cardiovascular diseases at the beginning of the XXI century: medical, social, demographic aspects and ways of prevention]. Available at: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/2013/IV/Oganov.pdf>
3. Garber A.J. (2017) Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017. Executive Summary. *Endocr Pract.*, vol. 23(2), pp. 207–38.
4. Glushkov N.I., Ivanov M.A., Pihanova Zh.M., Bondarenko P.B., Poduslonnikova E.D., Novikova A.I., Ermina M.Yu. (2015) Hronicheskaya venoznaya nedostatochnost' i posleduyushchie neblagopriyatnye kardiovaskulyarnye sobyitiya [Chronic venous insufficiency and subsequent adverse cardiovascular events]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, no 6.
5. Frick R.W. (2000) Three treatments for chronic venous insufficiency: Escin, hydroxyethylrutoside, and Daflon. *Angiology.*, vol. 51, pp. 197–205.
6. Feinstein A.R. (1970) Pretherapeutic classification of comorbidity in chronic diseases. *Journal Chronic Diseases*, vol. 23(7), pp. 455–68.
7. Kirichenko A.A. (2018) Sartany i problema komorbidnosti "RMZH", no 1 (II), pp. 110–11.
8. (2017) Klinicheskie rekomendacii "Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike" [Clinical recommendations "Comorbid pathology in the clinical practice"]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, no 16 (6), pp. 5–56.
9. (2012) Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American geriatrics society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.*, no 60 (10), pp. 1–25.
10. Shishkova V.N. (2016) Komorbidnost' i polipragmaziya: fokus na citoprotekciyu. *Consilium Medicum*, no 18 (12), pp. 73–79.
11. Barnett K. (2012) Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*, no 380, pp. 37–43.

12. Belyalov F.I. (2013) *Lechenie vnutrennih boleznej v usloviyah komorbidnosti* [Treatment of internal diseases in conditions of comorbidity]. Irkutsk: RIO IGMАPO, 297 p.
13. Lemeshevskij A.I. (2015) *Kachestvo zhizni pacientov s trombozom glubokih ven* [Quality of life in patients with deep vein thrombosis]. Materialy Mezhdunar. Kongr. "Slavyanskij venoznyj forum" (Vitebsk, 28–29 maya 2015 g.). Vitebsk: VGMU, pp. 121–122.
14. Piepoli M.F. (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, vol. 37, pp. 2315–81.
15. Auteri A. (1990) Pharmacodynamics of troxerutin in patients with chronic venous insufficiency: correlation with plasma drug levels. *Int J ClinPharmacol Res*; vol. 10, pp. 235–241.
16. Fan S. (2009) Troxerutin protects the mouse kidney from d-galactose-caused injury through anti-inflammation and anti-oxidation. *Int Immunopharmacol. Jan*; vol. 9(1), pp. 91–6.
17. Marco Basile MD, Stefano Gidaro MD, Massimo Pacella M.D. (2002) *Troxerutin-Carbazochrome Combination Versus Placebo in the Treatment of Posthemorrhoidectomy Symptoms: A Single-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study*. CTR no 9, pp. 527–525
18. Baranov G.A., Dunaev P.G. (2003) *Nekotorye aspekty etiopatogeneza i diagnostiki hronicheskoj venoznoj nedostatocnosti* [Some aspects of etiopathogenesis and diagnostics of chronic venous insufficiency]. Yaroslavl': Format-print.
19. Sushkov S.A., Pavlov A.G. (2007) *Mezhdunarodnaya klassifikaciya hronicheskikh zabojevanij ven nizhnih konechnostej (CEAP) – perspektivy vnedreniya* [International classification of chronic venous diseases of the lower extremities (CEAP) – prospects of implementation]. *Medicinskie novosti*, no 10, pp. 17–22.
20. Friends J., Augustine E., Danoff J. (2008) *J. Am. Pediatr. Med. Assoc.*, vol. 98, no 2, pp. 85–94.
21. Vasquez M.A., Munschauer C.E. (2008) VCSS and QoL assessment tools. *Phlebology*, vol. 23, pp. 259–275.
22. Launois R., Mansilha A., Lozano F. (2014) Linguistic validation of the 20-item chronic venous disease quality-of-life questionnaire (CIVIQ-20). *Phlebology*, vol. 29, no 7, pp. 484–487.
23. Lekhan V.M., Ipatov A.V., Guk A.P., Zyukov O.L. (2006) *Yakist' zhittya v medichnih doslidzhennyah* [Quality of life in medical studies] [WWW document] URL <http://www.healthmanagement.com.ua/index.php?id=8&pid=2&pid1=5> – (01.12.2007).
24. Drapkina O.V. (2014) Quality of Life in Patients with Coronary Artery Disease. *Difficult Patient*, 7, pp. 12–16.

---

Поступила/Received: 27.11.2020

Контакты/Contacts: andrsvet@ukr.net

Специальный выпуск международного научно-практического журнала «Рецепт» посвящен актуальным проблемам инфекционных заболеваний у детей. В выпуске – современные данные об этиологии, эпидемиологии, клинических проявлениях, лечении и профилактике значимых инфекций у детей.

Информация адресована медицинским специалистам различного профиля, работающим с пациентами детского возраста.



**Электронную версию выпуска можно получить бесплатно, сделав заявку на адрес [podpiska@recipe.by](mailto:podpiska@recipe.by)**

# Пробакто БЭБМ

Новорожденным  
и детям с 1 месяца



Содержит 1 миллиард полезных  
лактобактерий в 1 дозе (5 капель)

Биологически активная добавка к пище.  
Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

Пробакто Беби. Не является лекарственным средством.  
Не предназначена для лечения заболеваний.  
На правах рекламы. Производитель Ламира ЛЛП, Великобритания

DOI 10.34883/Pl.2020.23.6.0010  
УДК 616-002.77-06:616.345-008.87

Рудой А.С.  
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Rudoy A.  
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Как микробиота формирует ревматические заболевания? Часть 1

How Does Microbiota Form Rheumatic Diseases? Part 1

### Резюме

В кишечнике человека обитает чрезвычайно разнообразное и обильное микробное сообщество, которое корректирует и даже модулирует многие процессы, связанные со здоровьем. «Интерфейсы» слизистой оболочки являются особенно активными участками взаимодействия микроорганизмов и хозяев. Возрастающее понимание характерного состава и функции микробиоты кишечника выявило, что она участвует не только в поддержании целостности слизистой оболочки, но затрагивает и гомеостаз системы иммунитета с формированием как локальных, так и системных иммунных реакций. В представленном обзоре рассмотрена роль нарушений устойчивого состояния и взаимодействия «хозяин – микроорганизм», которые могут потенциально влиять на развитие и прогрессирование ревматических заболеваний. В заключение будут рассмотрены вопросы новых терапевтических целей коррекции микробиоты.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, врожденный и адаптивный иммунитет, аутоиммунитет, иммунологическая толерантность, дендритные клетки, ревматические заболевания, иммуноопосредованные заболевания, воспалительные заболевания кишечника, пробиотики, антибиотики, среднецепочечные жирные кислоты, патобионты, лактобактерии.

### Abstract

The human guts have a tremendously diverse and abundant microbial community that corrects and even modulates many health-related processes. The “interfaces” of the intestinal mucosa are particularly active sites of interaction between microorganisms and hosts. The growing understanding of the typical composition and function of the gut microbiota has revealed that it is involved not only in maintaining the integrity of the mucous membrane, but also affects the homeostasis of the immune system with the formation of both local and systemic immune responses. In this review, there is considered the host–microorganism interplay, which can potentially affect the development and progression of rheumatic diseases. In conclusion, the issues of new therapeutic goals of microbiota correction will be considered.

**Keywords:** gut microbiota, innate and adaptive immunity, autoimmunity, immune tolerance, dendritic cells, rheumatic diseases, immune-mediated diseases, inflammatory bowel diseases, probiotics, antibiotics, medium-chain fatty acids, pathobionts, lactobacilli.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Человеческое тело колонизировано обильным и генетически разнообразным микробным сообществом – микробиотой (набором микроорганизмов кишечника определенных локализаций или микрофлорой). Хотя число наших микробных колонизаторов на один порядок выше, чем количество собственных клеток, число генов, кодируемых микробиомом человека (коллективный геном сложных микробных сообществ (бактерии, бактериофаги, грибы, простейшие и вирусы), превышает число, кодируемое геномом человека, в 100 раз. Поэтому человеческая микробиота считается крупным игроком в процессах, связанных со здоровьем, либо путем прямого воздействия, либо путем взаимодействия с другими детерминантами здоровья, включая генетику, диету, жизненный стиль, медицинскую практику, гигиену и «экспозом» (совокупность всех факторов окружающей среды (ОС) человека, воздействию которых он подвергается во время жизни).

Быстрый рост ряда технологий «омик» и их применение в контексте крупных исследовательских инициатив, таких как проект «Человеческий микробиом» в США и MetaHIT2 в Европе, произвели революцию в этой области, пролив свет на корреляции между состоянием здоровья и составом микробиомов, специфической экспрессией генов, посттрансляционной модификацией белков или производством конкретных метаболитов. В целом микробиота, исчисляемая триллионами микроорганизмов, обладает способностью влиять на различные физиологические аспекты, такие как функционирование системы иммунитета (СИ), метаболизм и нейроповеденческое развитие.

В последние годы целый ряд крупных и прорывных исследований подчеркнули роль комменсальных симбиотических микробов в патогенезе заболеваний аутовоспалительно-аутоиммунного континуума (в частности моно- и полигенных аутовоспалительных, аутоиммунно-аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний (АИЗ)). Используя гнотобиотические животные модели, в настоящее время представлено фундаментальное понимание того, что нарушение гомеостаза между хозяином и микробиотой является одним из ключевых этапов в многофакторном патогенезе указанных иммуноопосредованных заболеваний (ИОЗ).

Не вызывает сомнений тот факт, что микробиота играет исключительно важную роль в становлении системы врожденного и адаптивного иммунитета, формируя в последнем случае дифференцировку Т-хелперных CD4<sup>+</sup>-клеток, развитие В-клеток, репертуар и селекцию IgA и пр. При этом нарушение кишечного барьера как начального участка разрыва иммунологической толерантности («терпимости») генерирует иммунологическую память для кишечных комменсалов [1], что будет иметь важные последствия для ревматических заболеваний (РЗ), на которые может повлиять этот феномен [2]. Например, исследование в 1990-х гг. комменсалов кишечного эпителия, называемых «сегментированными нитчатыми бактериями» (*Methylobacterium* spp., SFB), продемонстрировали, что присутствие SFB в процессе неонатальной колонизации у мышей является важным фактором для развития и становления системного аутоиммунитета во взрослой жизни [3]. Поэтому особенно

важно связать очень тонкие, но искусственные модели моноколонизации животных с чисто описательными исследованиями филотипирования на людях.

Данный обзор дает представление о том, насколько сложны взаимодействия генов, факторов ОС и микробиоты при АИЗ. При этом в связи с невозможностью осветить все аспекты этой многогранной темы будут затронуты вопросы только микросреды в слизистой оболочке или микробиоты кишечника (МБК), тогда как другие «брандмауэры» («firewall»): микробиота кожи и полости рта, респираторная микробиота практически не рассматривались. Независимо от того, насколько сложен микробиом, нет никаких сомнений в том, что манипуляции с МБК открывают огромные терапевтические возможности для уточнения новых стратегий профилактики и лечения РЗ.

### **Микробиота кишечника человека и эволюционная перспектива**

«Диалог» между комменсалами МБК и хозяином возникает на большой поверхностной площади кишечника – 32 м<sup>2</sup>, что играет решающую роль в развитии и гомеостазе СИ [4], имея таким образом большой потенциал как для положительного, так и негативного взаимовлияния. Следовательно, СИ должна быть «бдительна» и это иллюстрируется тем фактом, что связанная с кишечником лимфоидная ткань (GALT) включает в себя до 70–80% иммунокомпетентных клеток всего организма [5]. При этом разные отделы ЖКТ характеризуются своим набором нормальной микрофлоры, факторами СИ, риска воспаления, формируя так называемый продольный градиент в составе и функциональности микробиоты по длине кишечника человека. Кроме того, в процессе становления совокупности экосистем, колонизирующих различные микросреды в кишечнике, происходит формирование «энтеротипов» МБК человека, которые не зависят от пола, возраста и географического региона, характера питания [6], по-видимому, связанные с генетическими особенностями индивидуумов, что может существенно повлиять на возникновение метаболических нарушений в организме, АИЗ и даже раковых заболеваний.

Таким образом, защита хозяина от патогенов – фундаментальный биологический процесс, в котором нормальная микрофлора поддерживает базовый уровень активации врожденного иммунитета. Первичные защитные реакции основаны на образ-распознающих рецепторах (pattern recognition receptors), кодируемых зародышевой линией Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR) и пр., для распознавания и ответа на уникальные консервативные молекулярные микробные структуры (липополисахариды, пептидогликаны и мн. др.). Указанные патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular pattern, PAMP<sub>s</sub>), продуцируемые микробными патобионтами, и паттерны, ассоциированные с комменсальными микроорганизмами (microbial-associated molecular pattern, MAMP<sub>s</sub>), экспрессируемые резидентной микробиотой, являются неотъемлемой частью врожденного иммунитета. По мере развития многоклеточных эукариот естественный отбор стимулировал развитие вторичных реакций, которые посредством соматических рекомбинаций и мутации теоретически могут распознавать любые «чужие» («non-self») формы; все эти системы известны как адаптивный иммунитет.

Врожденные и адаптивные иммунные реакции взаимодействуют друг с другом с целью распознавания и устранения чужеродного и сведения к минимуму собственного повреждения. По мере развития СИ многоклеточных животных необходимость в толерантности к полезной микробиоте (отсутствие ответа и продукции ими эффекторных молекул на доступный специфический Ag) оказывала контрselectивное воздействие на иммунитет. За тысячелетия селективного и встречного отбора выработались узкоспециализированные системы и механизмы распознавания «чужого», устранения патогенов и толерантности к полезной микробиоте. Косвенные данные подтверждают, что рост АИЗ в современных обществах связан с нарушением гомеостаза между хозяином и его микробиотой.

Поддерживая древнюю эволюционную связь с физиологией хозяина, МБК помогает в пищеварении, метаболизме, развитии органов и дифференцировке клеток СИ и нейронов. Микроорганизмы-комменсалы участвуют как в развитии лимфоидной структуры кишечного тракта (например, агрегированные лимфоидные узелки или Пейеровы бляшки (Peyer's patch, «патч» («пластырь») Пейера), так и в стимуляции ангиогенеза и созревания эпителиальных клеток слизистой оболочки ЖКТ. Резидентные бактерии лимфоидной ткани кишечника человека, к примеру, *Alcaligenes* spp., заселяя пейеровские «патчи», индуцирует иммунные компоненты (большинство секреторных IgA), которые поддерживают их колонизацию за пределами эпителиальных барьеров [7]. Другие, такие как SFB мыши, прикрепляясь непосредственно к эпителиальным клеткам в тонком кишечнике, определяют созревание GALT-системы и противои инфекционный иммунитет [3]. На мышах продемонстрировано, что бактерии-комменсалы также могут переноситься дендритными клетками (ДК) в мезентериальные лимфатические узлы (МЛУ), где они локально вызывают защитные иммунные реакции хозяина [8]. Коэволюция хозяина и микробиоты, таким образом, привела к локальным, прямым «кишечно-иммунным» взаимодействиям в МЛУ, пейеровских пятнах и на эпителиальных барьерах, которые способствуют взаимодействию через врожденные и адаптивные иммунные ответы. Однако большая часть МБК живет во внешнем слое слизи и функционирует посредством метаболитов, молекулярных структур (MAMPs, PAMPs), опять-таки способствуя развитию СИ. Изменение или нарушение регуляции любого из этих совместно эволюционирующих процессов будет способствовать воспалению и АИЗ.

Наконец, появление антибиотиков (АБ) и повышение уровня санитарии / личной гигиены изменило естественный контакт человека с экогенными и комменсальными микроорганизмами. Считается, что этот сдвиг во взаимодействиях «хозяин – микроорганизм» на фоне выхолощивания диеты и снижения микробного разнообразия хозяев (включая уничтожение патогенов, особенно паразитов, в раннем возрасте) связан с быстрым ростом числа АИЗ в развитых странах за последние несколько десятилетий [9]. «Гигиеническая» гипотеза подтверждается наблюдениями, согласно которым уменьшение воздействия микробов (у людей) или отсутствие микробов (у животных) в неонатальном периоде предрасполагает к аллергическим заболеваниям и АИЗ в более позднем возрасте. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств

в популяции человека, исследования на животных показали, что неонатальная колонизация МБК способствует развитию врожденного и адаптивного иммунитета, влияя на контроль воспаления в более позднем возрасте. В соответствии с «гигиенической» гипотезой Zeissig и его коллеги расширяют роль адаптивного иммунитета при воспалительном заболевании кишечника (ВЗК), уделяя особое внимание инвариантным естественным Т-киллерам (iNKT-клетки) и их влиянию на раннее развитие микробиоты хозяина [10] с возможностью оказывать долгосрочное влияние на иммунную толерантность в зрелом возрасте. К примеру, симбиотические бактерии *Bacteroides fragilis* посредством продукции ингибирующих сфинголипидов могут эффективно препятствовать пролиферации липид-реактивных iNKT-клеток во время неонатального развития и затем «кондиционировать» СИ во взрослой жизни [11]. В целом «гигиеническая» гипотеза связывает нарушения взаимодействия в раннем возрасте хозяина с МБК и развитием аллергии и аутоиммунитета.

### **Иммунное распознавание микроорганизмов в кишечнике и толерантность**

Состояние естественной иммунологической толерантности сохраняется в течение всей жизни, а ее срыв приводит к развитию аутоиммунных процессов или АИЗ (см. таблицу).

### **Механизмы иммунной толерантности**

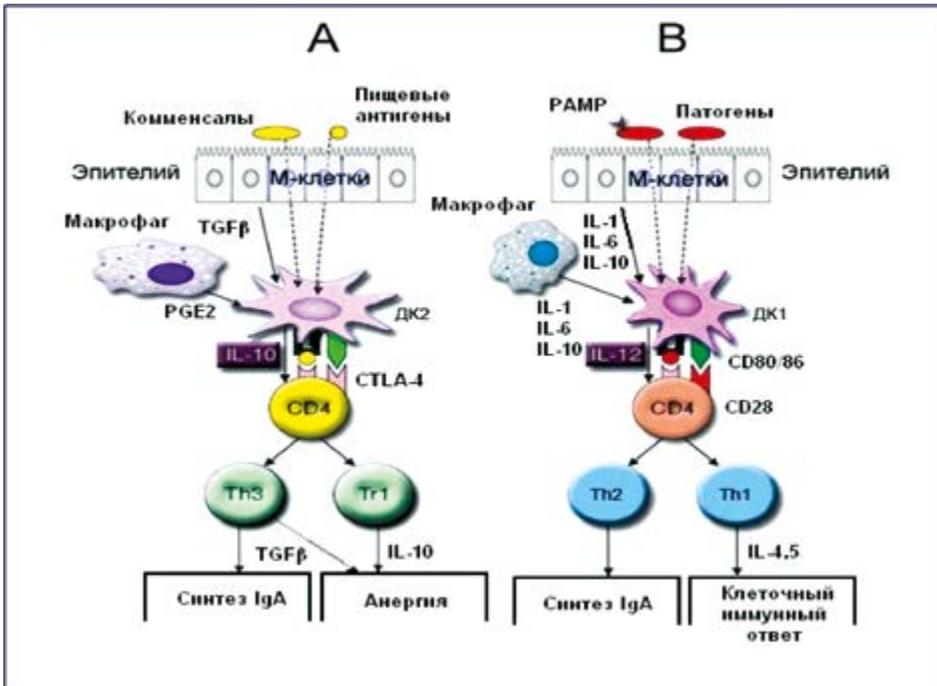
#### **Mechanisms of immune tolerance**

- Иммунологическая толерантность («терпимость») СИ к чужеродным для нее Аг в организме, т. е. Аг-специфическая невосприимчивость) поддерживается основными – центральными (в тимусе и костном мозге), а также дополнительными – периферическими (во вторичных лимфоидных органах и в местах активации СИ) механизмами.
- В тимусе Т-клетки, реагируя с главным комплексом гистосовместимости (МНС) класса I или II, проходят положительную селекцию на «выживание» (что приводит к отбору CD8<sup>+</sup> или CD4<sup>+</sup>Т-клеток соответственно), а Т-клетки, которые слишком строго связываются с самими собой (аутореактивные), подвергаются феномену отбора аутоцитотоксических лимфоцитов и ликвидации (негативной селекции) с элиминацией клонов из репертуара путем апоптоза.
- Аналогичные процессы отбора происходят для В-лимфоцитов в костном мозге.
- После выхода на периферию зрелые Т- и В-клетки подвергаются дополнительным механизмам уже периферической толерантности, поскольку центральная толерантность (т. е. удаление развивающихся аутореактивных клеток) является неполной.
- Существуют четко определенные прямые и непрямые механизмы, которые гарантируют, что аутореактивные лимфоциты, вышедшие на периферию, подавляются или удаляются.
- В частности, аутореактивные лимфоциты активно подавляются регуляторными Т-клетками (TREG), как вариант, апоптозом (при чрезмерной аутореактивности), невосприимчивостью/анергией (при получении односигнальной активации через Аг-специфический рецептор, т. е. при отсутствии ко-стимуляции через второй рецептор при распознавании Т-клеткой аутоантигена) или игнорирование скрытых аутоантигенов / экспрессируемых только в иммунопривилегированных участках (глаз, плацента или яички).
- Тот факт, что центральная толерантность не является совершенной и некоторые аутореактивные клетки могут созреть, отражает баланс, который обеспечивает СИ между полным «очищением» от всех аутореактивных клеток и сохранением способности реагировать на патогенные микроорганизмы. Если устранение аутореактивных клеток будет слишком эффективным, рецепторный репертуар может стать слишком ограниченным и, следовательно, будет не в состоянии распознать широкий спектр патогенных микроорганизмов. Ряд АИЗ непосредственно связан с нарушением этого баланса

Считается, что ключевыми «игроками» в этом процессе являются антиген-представляющие клетки (АПК) или дендритные клетки (ДК), происходящие из мононуклеарной фагоцитарной системы. При этом МБК может осуществлять самые непосредственные регуляторные реакции, сопряженные в том числе и срыву толерантности. Механизм предопределения активации или, напротив, анергии Т-клеток слизистой оболочки ЖКТ при поступлении молекул антигена, несущих, соответственно, РAMP (образы патогенности) и лишенных их, представлен на рис. 1. В отсутствие РAMP в составе поступающих через слизистую оболочку молекул (пищевых, принадлежащих комменсалам) не происходит активации клеток врожденного иммунитета (М-эпителиоцитов, макрофагов/ДК) и развития воспалительной реакции (преобладает секреция супрессорных цитокинов); ко-стимулирующие молекулы на ДК экспрессированы слабо. Напротив, наличие образов патогенности (при поступлении патогенов) активирует указанные клетки, побуждает их секретировать провоспалительные цитокины, усиливает экспрессию ко-стимулирующих молекул, что обеспечивает активацию Т-клеток и развитие иммунного ответа. В наименьшей степени эти различия сказываются на синтезе IgA. Другими словами, воспаление – это дисбиотические процессы в кишечнике, ассоциируемые со сменой MAMPs-распознавания на RAMPs-распознавание, что усиливает системный иммунный ответ организма.

Таким образом, к индукции базового механизма периферической толерантности причастны толерогенные CD103<sup>+</sup> ДК, расположенные преимущественно в собственной пластинке слизистой оболочки, которые захватывают Ag и мигрируют к мезентериальным лимфоузлам (МУЛ), где при распознавании Ag запускают образование/дифференциацию регуляторных Т-клеток CD41<sup>+</sup>Treg Foxp3<sup>+</sup> (TREG) [8], а также модулируют активацию и созревание Т-клеток в специализированные функциональные подмножества Т-хелперов, таких как клетки Th1, Th2 или Th17. При этом физиологическое состояние кишечника характеризуется сбалансированным взаимодействием эффекторных (Th1, Th2, Th17) и TREG (Th1, Th3), определяющих наличие иммунной толерантности к Ag резидентной микрофлоры. Тот факт, что ДК достаточны для иницирования органоспецифического аутоиммунитета, был продемонстрирован еще в 1983 г., когда Knight с соавт. показали, что АИЗ (в данном случае экспериментальный аллергический энцефаломиелит) может передаваться от больного животного к здоровому хозяину путем простого переноса ДК [12].

Относительный вклад каждой популяций ДК в пищевую толерантность до сих пор полностью не ясен. Существуют доказательства CCR7-зависимой миграции мукозальных CD103<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>ДК, что представляется критическим этапом в данном процессе [13]. Как оказалось, рецептор хемокина CCR7 стимулирует созревание ДК и контролирует миграцию Т-клеток памяти во вторичные лимфоидные органы – МЛУ. Для врача-клинициста будет приятно узнать, что этому способствует молозиво, обилие сыра и витамина А в рационе ребенка. Оказывается, положительное влияние на продукт гена CCR7 и инициацию толерогенных реакций CD103<sup>+</sup> ДК оказывают ряд микробиологических сигналов и местных факторов. В частности, интегрин CD103<sup>+</sup>, трансформирующий



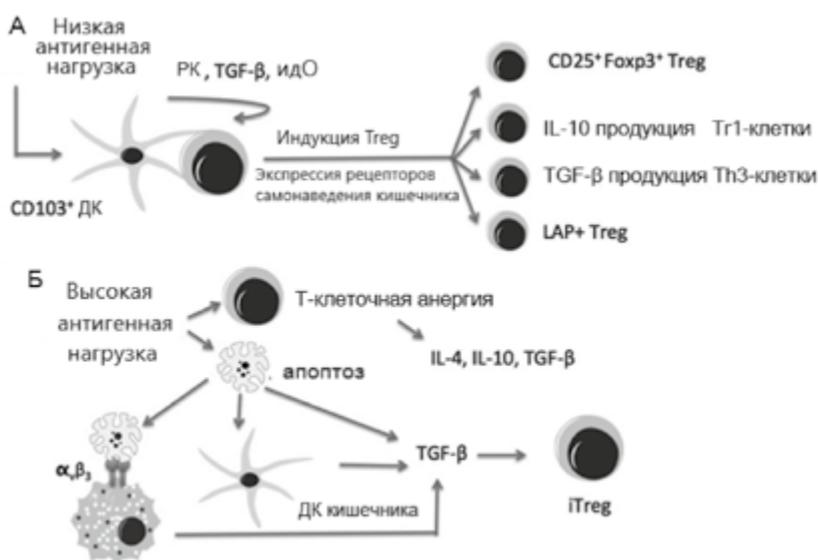
**Рис. 1. А – перорально индуцированная иммунная толерантность (анергия). Б – механизм аутоагрессии – нарушение толерантности к антигенам бактерий, в т. ч. комменсалов**

**Fig. 1. A – orally induced immune tolerance (anergy). B – the mechanism of auto-aggression is a violation of tolerance to bacterial antigens, including commensals**

Примечания: тип иммунного ответа на макромолекулы, поступающие в слизистую оболочку, определяют АПК, прежде всего ДК, в зависимости от наличия RAMPs. При отсутствии паттернов патогенности АПК/ДК не получают активирующих стимулов через TLR и не испытывают действия провоспалительных цитокинов, которые в этой ситуации не вырабатываются макрофагами и другими клетками. Напротив, на них действуют супрессорные факторы, вырабатываемые полежащими клетками – макрофагами (простагландин E2) и эпителиальными М-клетками (TGFβ). Это обуславливает приобретение ДК толерогенной активности и мембранного фенотипа, характеризуемого слабой экспрессией молекул МНС и костимулирующих молекул CD80 и CD86 (зеленый цвет). На регуляторных (цитотоксических) Т-лимфоцитах постоянно экспрессирован рецептор CTLA4, функционирующий как одна из контрольных точек иммунного ответа («чекпойнт»), ингибирующий иммунную реакцию (т. е. действует как выключатель, когда он связан с CD80/CD86 на поверхности АПК).

фактор-β1 (TGFβ1), ретиноевая кислота (витамин А), индоламин-2,3-диоксигеназа (идО) (продукт обмена триптофана, содержащийся в сыре), а также ко-стимуляторные молекулы семейства B7, необходимые для соответствующей трансформации CD103<sup>+</sup> в ДК [14]. Далее CD103<sup>+</sup> ДК, обусловленные этими стимулами, взаимодействуют с родственными Т-клетками, чтобы активно подавлять иммунную реактивность. Напротив, ДК, которые не экспрессируют CD103<sup>+</sup>, имеют сильный провоспалительный потенциал. Таким образом, на примере последствий дефицита витамина А, у ребенка будет заметное снижение количества Т- и В-клеток в тканях кишечника. Как вывод, пространственное кондиционирование эпителия слизистой оболочки обеспечивается уникальным микроокружением, которое организует представление Аг в отношении соответствующих воспалительных и толерогенных исходов в МЛУ.

Второй механизм поддержания периферической толерантности – это активность TREG как базовых мессенджеров первичных и конечных эффекторов в ее становлении. При этом участие микробиоценоза в формировании пищевой и аутогенной толерантности происходит по общим законам. Поэтому функцию TREG удобно рассмотреть на примере концепции развития пищевой толерантности, когда поступление Аг в высоких дозах приводит к анергии или клональной делеции специфических Т-клеточных клонов, в последнем случае с вовлечением в процесс Fas/FasL-зависимого апоптоза; тогда как низкая доза Аг способствует активной супрессии, сопровождающейся индукцией указанных TREG [5] (рис. 2).



**Рис. 2. Механизмы индукции TREG (на примере пищевой толерантности). А – низкие дозы Аг приводят к активной индукции TREG, что включает перекрестную связь между различными типами клеток. Например, CD103<sup>+</sup> кишечные дендритные клетки (ДК) специализируются на индукции TREG за счет продукции ретиноевой кислоты (РК), TGF-β, и экспрессии индоламин-2,3-диоксигеназы (идО). Б – высокие дозы Аг вызывают анергию Т-клеток. Анергические Т-клетки продуцируют противовоспалительные цитокины, включая IL-4, IL-10, TGF-β, и действуют как клетки-супрессоры, вызывая толерантность. Поступление высоких доз Аг также увеличивает предрасположенность к апоптозу. Макрофаги и ДК удаляют апоптотические клетки и демонстрируют усиление регуляции TGF-β с уменьшением воспалительных цитокинов. Апоптотические клетки также могут секретировать TGF-β, который имеет решающее значение для индукции и поддержания TREG. Эти два механизма могут происходить одновременно и перекрываться, поскольку они имеют ряд одинаковых характеристик, таких как профили продукции цитокинов и генерации индуцибельных TREG (iTREG) [15]**

Fig. 2. TREG induction mechanisms (on the example of food tolerance). A – low doses of Ag (не расшифровано в тексте) lead to active induction of TREG, which includes cross-linking between different cell types. For example, CD103<sup>+</sup> intestinal dendritic cells (DC) specialize in the induction of TREG through the production of retinoic acid (RA), TGF-β, and expressions of indolamine-2,3-dioxygenase (idO). B – high doses of Ag cause anergy of T-cells. Anergic T-cells produce anti-inflammatory cytokines, including IL-4, IL-10, TGF-β, and act as suppressor cells, inducing tolerance. Intake of high doses of Ag also increases the predisposition to apoptosis. Macrophages and DCs remove apoptotic cells and show the increased regulation of TGF-β with the decrease of inflammatory cytokines. Apoptotic cells can also secrete TGF-β, which is critical for the induction and maintenance of TREG. These two mechanisms can occur simultaneously and overlap, since they have a number of similar characteristics, such as profiles of cytokine production and generation of inducible TREG (iTREG) [15]

Данный факт предполагает, что давний путь коэволюции привел к принятию множества кишечных комменсалов как «расширенного я» с возможностью специфического распознавания Ag кишечной микробиоты TREG-клетками толстой кишки после индукции толерогенных потенциалов ДК.

Среди «своих» микроорганизмов кишечного тракта, модулирующих функцию TREG и тем самым способствующих иммунологической толерантности/защите от воспалительных и аллергических заболеваний, в качестве примеров можно привести бутират-продуцирующие виды Clostridia [16]. Аналогично, специфический микробный продукт – полисахарид А, продуцируемый *Bacteroides fragilis*, взаимодействии которого с TLR индуцирует TREG-зависимую продукцию IL-10 и TGF $\beta$  с ограничением Th17-ответов в экспериментальной мышинной модели колита [17].

Крайне привлекательна роль иммуномодулирующей функции комменсальных микробных метаболитов в созревании адаптивного иммунитета – это синтез короткоцепочечных жирных кислот микробиоты (КЦЖК), способствующих гомеостазу кишечного барьера за счет противовоспалительной среды, формируемой TREG-клетками (механизм будет рассмотрен в конце обзора; рис. 6 (см. в № 1, 2021)).

#### **Изменения микробиома во время беременности и детства**

Эволюция и созревание кишечного микробиома на ранних стадиях жизни являются важным фактором поддержания здоровья, а нарушение на ранних этапах формирования микробного сообщества у ребенка предрасполагает к развитию заболеваний как в младенчестве, так и в зрелом возрасте, что наиболее изучено в контексте таких ИОЗ, как аллергия и аутовоспаление.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) плода стерилен и микроорганизмы колонизируют кишечник плода во время родов через родовые пути. В детстве на микробиом кишечника могут влиять несколько факторов ОС, таких как географический район, грудное вскармливание, твердая пища и способы родоразрешения. Фактически, младенцы, рожденные естественным путем, приобретают бактериальные сообщества, напоминающие микробиоту влагалища их собственной матери (*Lactobacillus*, *Prevotella*, *Sneathia* spp). Напротив, у младенцев после кесарева сечения преобладают бактериальные сообщества, аналогичные тем, которые обнаруживаются на поверхности кожи (*Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium*).

Следует признать тот факт, что исследований, которые учитывали бы риск РЗ в отношении различий по способу неонатальной колонизации кишечника, грудного вскармливания или использования АБ в раннем детстве, практически не проводилось. Исключением, насколько известно, является единственное исследование американских коллег в истории грудного вскармливания у пациентов с анкилозирующим спондилитом (n=203) по сравнению с контролем (n=293; здоровые братья и сестры) [18]. Оно примечательно тем, что, как оказалось, кормление грудью достоверно снижало семейную распространенность АС. Молозиво и грудное молоко богаты IgA, которые важны для нейтрализации патогенов и предотвращения их транслокации через эпителий кишечника, выполняют функцию «иммунного исключения». Материнское

молоко содержит ряд метаболитов, например, ганглиозиды, лактоферрин и олигосахариды грудного молока, которые обеспечивают противoinфекционную защиту. Но самое главное, существует уникальное физиологическое событие – это феномен и увеличение во время беременности / кормления грудью бактериальной транслокации, когда клетки грудного молока человека содержат не только ограниченное количество жизнеспособных бактерий, но и ряд сигнатур бактериальной ДНК, которые обнаруживают в мононуклеарных клетках периферической крови матери. Стимулируя тем самым ДК ребенка, это может способствовать неонатальному иммунологическому импринтингу, влияя на природу иммунного ответа на комменсальные Ag матери [19]. Аналогичный процесс запускается ретиноевой кислотой материнского молока, которая совместно с TGF- $\beta$  мощно модулирует толерантные иммунные ответы в кишечнике, участвуя в периферической конверсии индуцибельных TREG в МЛУ и импринтинге лимфоцитов с «хoming-сигналами», стимулирующих продукцию IgA [20]. Симметричный эффект отмечен и в отношении метаболитов триптофана (богаты сыр и молозиво), которые вовлечены в индукцию иммунной толерантности при различных физиологических и патологических условиях, включая инфекционные заболевания, беременность, трансплантацию, нейропатологию, воспалительные и аутоиммунные нарушения. В частности, индоламин 2,3-диоксигеназой (идО) – альтернативный путь биотрансформации L-триптофана с образованием «кинурениновых» метаболитов – играет важнейшую роль в механизмах иммунорегуляции и «негативном» контроле иммунного воспаления при АИЗ [14] (рис. 2).

Таким образом, незрелость СИ новорожденного и толерогенные факторы ОС могут объяснить, как микробиом был «принят» кишечником новорожденного. При этом «хост-бактериальное взаимодействие» начинается с первого дня и продолжается во всей дальнейшей жизни [21]. В итоге ранние этапы становления КМБ имеют значение в профилактике АИЗ, поскольку способствуют формированию иммунологической толерантности, которая прежде всего обусловлена бифидобактериями и лактобактериями младенческих штаммов. Монокомпонентный состав лактобактерий (1 миллиард *L. Rhamnosus* в одной дозе – 5 капель) в составе уникального детского пробиотика Пробакто Беби, отсутствие вспомогательных компонентов, нейтральный вкус делают этот препарат идеальным для применения в детской практике.

### **Кишечный барьер и колонизационная резистентность**

МБК обеспечивает строгий иммунный контроль, благополучно «сохраняя за собой право на территорию» с помощью разнообразных микробных сигналов, способствуя гомеостазу кишечника, целостности барьера и иммунному созреванию отчасти благодаря врожденной и адаптивной иммунной передаче сигналов.

Барьеры слизистой оболочки содержат только один слой эпителиальных клеток, однако защищены толстым слоем слизи и различными физическими и биохимическими факторами (секреторные IgA,  $\alpha$ -дефенсины и лектины С-типа, лизоцим и пр.). Нет смысла останавливаться на перечне обнаруженных сегодня биосинтетических кластеров генов МБК, кодирующих «малые молекулы» (бактериоцины/

микроцины, тиопетиды и другие АБ-подобные вещества), обеспечивающих поддержание целостности эпителиального барьера, при этом не «повреждающих» рост комменсальной флоры. Спектр их настолько широк, что прагматический поиск бактериальных лигандов привел к разработке целого направления фармакологического скрининга [22]. Можно привести только избранные примеры; так, турицин CD, синтезируемый *Bacillus thuringiensis*, или авидоцин CD, выделенный из *Pseudomonas aeruginosa*, сопоставимы по эффективности с ванкомицином или метронидазолом в отношении *C. Difficile*; лактоцилин *L. gasseri* обладает выраженной ингибирующей активностью против *S. aureus* и *G. vaginalis*.

Продемонстрирована наиважнейшая роль «тонической» микробной TLR-опосредованной активации в гомеостазе кишечного барьера и защите от микробиотозависимого колита у мышей [23]. Точно так же передача комменсальных сигналов через другое семейство внутриклеточных сенсоров врожденного иммунитета (рецепторы, подобные домену олигомеризации нуклеотидов (NOD), такие как NOD1), необходимы для созревания и поддержания лимфоидных тканей, связанных с кишечником мыши. Более того, комменсальные взаимодействия с эпителиальными клетками кишечника мышей индуцируют такие факторы, как сывороточный амилоид А, необходимый для адаптивного иммунного развития кишечных Th17 [3]. Факт активного влияния МБК на модуляцию TLR лег в основу использования как естественных, так и синтетических агонистов/антагонистов (лигандов TLR) в контексте клинического применения по лечению иммуноопосредованных и злокачественных новообразований [24]. Учитывая, что лиганды TLR радикально влияют на активность специфического иммунного ответа, их используют как адъюванты вакцин против различных инфекционных заболеваний. Таким образом, существующие прямые и косвенные механизмы устойчивости микробиома к колонизации патогенами, реализуются в многогранном межмикробном антагонизме.

Данный обзор не претендует на исчерпывающее изложение огромного объема материала, касаемо сложных биологических клеточных процессов, жестко регулируемых мукозальной СИ. Последняя включает  $\gamma\delta$  T-клетки, индукторы лимфоидной ткани (LTI-like клетки), инвариантные T-клетки (mucosa-associated invariant T cells, MAIT), ассоциированные со слизистой оболочкой, где МБК может иметь решающее значение в координации иммунных ответов, включая эффекторные механизмы адаптивного иммунитета [25]. Те же клетки MAIT активируются соединениями, полученными в результате биосинтеза бактериального витамина B2 (рибофлавина). Крайне пристальное внимание в последние несколько лет уделено цитотоксическим лимфоцитам кишечника – популяции врожденных лимфоидных клеток (innate lymphoid cells, ILCs), также известным как индуцибельные T-хелперные клетки (iT<sub>H</sub>), или естественные киллеры).

### **Регулирование системного иммунитета микробиотой**

Врожденные и адаптивные иммунные реакции на кишечные комменсалы также могут возникать в органах за пределами кишечника, ведущих к системной иммуноопосредованной патологии. Формируется

целый ряд общебиологически значимых осей: кишечник – печень, кишечник – мозг, кожа – кишечник, кишечник – легкие с собственной респираторной микробиотой и, наконец, ось «кишечник – сустав». Воспаление в кишечнике может привести к выходу бактерий из просвета в подслизистый слой оболочки кишечника, а затем в системный кровоток («эпифеномен»). В качестве альтернативы дисбиоз может привести к росту патогенных бактерий, предрасполагающих к ВЗК. Но еще более интересная ситуация складывается вокруг влияния огромного подмножества рецепторов, молекул адгезии и прочих хоуминг-факторов, регулирующих лимфоцит-эпителиальные взаимодействия в слизистой оболочке и активный хоминг по оси «кишечник – суставы». К примеру,  $\gamma\delta$  Т-клетки – интраэпителиальные лимфоциты (IEL) мукозальной СИ от пациентов с ВЗК обладают в 10 раз большей способностью мигрировать из слизистых оболочек ЖКТ и связываться с синовиальной тканью суставов [26]. Таким образом, кишечник может представлять собой начальный участок разрыва периферической толерантности с развитием АИЗ на любом критическом этапе созревания МБК и становления ее энтеротипа.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Hand T.W., Belkaid Y. (2012) Acute gastrointestinal infection induces long-lived microbiota-specific T cell responses. *Science*, 337(6101), 1553–1556.
2. Ruff W.E., Krieger M.A. (2015) Autoimmune host-microbiota interactions at barrier sites and beyond. *Trends in molecular medicine*, 21(4), 233–244.
3. Van Praet J.T., Donovan E., Vanassche I. (2015). Commensal microbiota influence systemic autoimmune responses. *The EMBO Journal*, 34(4), 466–474.
4. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. (2012) Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 336, 1268–1273 (2012).
5. Faria A.M., Weiner H.L. (2005) Oral tolerance. *Immunol. Rev.*, 206, 232–259.
6. Siezen R.J., Kleerebezem, M. (2011). The human gut microbiome: are we our enterotypes? *Microbial biotechnology*, 4(5), 550.
7. Obata T., Goto Y., Kunisawa J. (2010). Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(16), 7419–7424.
8. Sun C.M., Hall J.A. (2007). Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *The Journal of experimental medicine*, 204(8), 1775–1785.
9. Bach J.F. (2018) The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nat. Rev. Immunol.*, 18, 105–120.
10. Dowds C.M., Blumberg R.S., Zeissig S. (2015) Control of intestinal homeostasis through crosstalk between natural killer T cells and the intestinal microbiota. *Clin Immunol.*, 159:128–133.
11. An D., Oh S.F., Olszak T., Neves (2014) Sphingolipids from a symbiotic microbe regulate homeostasis of host intestinal natural killer T cells. *Cell*, 156(1–2), 123–133.
12. Knight Stella C. (1983) Induction of immune responses in vivo with small numbers of veiled (dendritic) cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 80.19: 6032–6035.
13. Worbs T., Bode U., Yan S., Hoffmann M.W., Hintzen G., Bernhardt G. (2006) Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med.*, 203(3):519–527.
14. Matteoli G., Mazzini E., Iliev I.D., Mileti E., Fallarino F., Puccetti P. (2010) Gut CD103+ dendritic cells express indole amine 2,3-dioxygenase which influences T regulatory/T effector cell balance and oral tolerance induction. *Gut*, 59(5):595–604.
15. Wang X., Sherman A., Liao G., Leong K.W., Daniell H., Terhorst C., Herzog R.W. (2013) Mechanism of oral tolerance induction to therapeutic proteins. *Advanced drug delivery reviews*, 65(6), 759–773.
16. Honda K, Littman D.R. (2012) The microbiome in infectious disease and inflammation. *Annu Rev Immunol.*, 30:759–795.
17. Chang P.V., Hao L., Offermanns S., Medzhitov R. (2014) The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(6), 2247–2252.
18. Montoya J. (2016) Patients with ankylosing spondylitis have been breast fed less often than healthy controls: a case-control retrospective study. *Ann. Rheum. Dis.*, 75, 879–882.
19. Perez Pablo F. (2007) Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics*, 119.3: e724–e732.
20. Iwata M. (2009) Retinoic acid production by intestinal dendritic cells and its role in T-cell trafficking. *Semin Immunol.*, 21(1):8–13.
21. Kabeerdoss J., Sandhya R., Danda D. (2016) Gut inflammation and microbiome in spondyloarthritis. *Rheumatology international*, 36(4), 457–468.
22. Chen H., Nwe P.K., Yang Y. (2019). A forward chemical genetic screen reveals gut microbiota metabolites that modulate host physiology. *Cell*, 177(5), 1217–1231.
23. Rakoff-Nahoum S., Paglino J., Eslami-Varzaneh F., Edberg S., Medzhitov R. (2004) Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, 118(2), 229–241.
24. Abaturov O., Volosovec O., Yulish E. (2014) Лекарственные средства, модулирующие активность TLR [Drugs that modulate the activity of TLR].
25. Toussrot É., Laheurte, C., Gaugler B., Gabriel D., Saas P. (2018) Increased IL-22 and IL-17A-producing mucosal-associated invariant T cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis. *Frontiers in immunology*, 9, 1610.
26. Ciccia F. (2015) Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(9), 1739–1747.

Поступила/Received: 02.12.2020

Контакты/Contacts: andrewrudoj@gmail.com

# НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

## **Состав рабочей группы по подготовке Национальных рекомендаций:**

Проф., к. м. н. Мартусевич Н.А., проф., д. м. н. Сорока Н.Ф., проф., д. м. н. Тябут Т.Д., проф., д. м. н. Рудой А.С., проф., д. м. н. Кундер Е.В., проф., д. м. н. Руденко Э.В., проф., к. м. н. Нехайчик Т.А., доцент, д. м. н. Волкова М.В., доцент, к. м. н. Григорчук Е.П., доцент, к. м. н. Варонько И.А., доцент, к. м. н. Чиж К.А., доцент, к. м. н. Давидовская Е.И., доцент, к. м. н. Алешкевич А.И., доцент, к. м. н. Дегтярева О.В., доцент, к. м. н. Гавриленко Л.Н., к. м. н. Юдина О.А., доцент, к. м. н. Апанасович В.Г., доцент, к. м. н. Буглова А.Е., доцент, к. м. н. Качан Т.В., доцент, к. м. н. Малькевич Л.Н.

## **ЦЕЛЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ**

Оптимизировать подходы к диагностике, лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями с учетом национальных особенностей системы здравоохранения Республики Беларусь и существующих нормативных актов, определяющих ее работу.

## **ЗАДАЧИ**

1. Выработать единые подходы к терминологии, применяемым классификациям, классификационным/диагностическим критериям, формулировке диагноза.
2. Разработать оптимальные подходы к диагностике и лечению пациентов с ревматическими заболеваниями на основе существующих международных рекомендаций.
3. Оптимизировать взаимодействие врачей-ревматологов с врачами смежных специальностей с целью улучшения диагностического поиска, лечения и снижения риска неблагоприятных исходов.

---

Авторы выражают благодарность Ассоциации ревматологов России и академику Е.Л. Насонову, президенту Ассоциации ревматологов России, за предоставление возможности использовать Рекомендации ревматологов России при подготовке Национальных рекомендаций ревматологов Беларуси.

---

# АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ

Антифосфолипидный синдром (АФС) – клиничко-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся развитием венозных и/или артериальных тромбозов или акушерской патологии, возникающий на фоне гиперпродукции антифосфолипидных антител.

## **Шифр по МКБ-10**

D68.8 (другие нарушения свертывания крови).

## **Классификация антифосфолипидного синдрома**

- Первичный (*условно*) и вторичный (*на фоне других заболеваний*).
- Вероятный АФС (бессимптомное носительство АФЛА).
- Катастрофический АФС.
- Серонегативный АФС.
- «Некритериальные» проявления, ассоциированные с АФЛА, но не включенные в критерии диагностики: сетчатое ливедо, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, поражение клапанов сердца, нефропатия, когнитивные нарушения, хорея и другие.

## **По выявляемым аутоантителам АФС делят на:**

- категория I – выявляется более одного класса аутоантител;
- категория IIА – выявляется волчаночный антикоагулянт;
- категория IIВ – выявляются антикардиолипидные антитела;
- категория IIС – выявляются антитела к бета-2-гликопротеину I.

## **Примеры формулировки диагноза**

- Антифосфолипидный синдром, категория I, ТЭЛА мелких ветвей (от *дата*).
- Антифосфолипидный синдром, категория IIС, невынашивание беременности (2015, 2016).
- Тромбоцитопения, ассоциированная с антифосфолипидными антителами, категория IIА.

## **Клинические проявления АФС**

- **Бессимптомное носительство АФЛА**, когда отсутствуют случаи тромбозов или акушерской патологии в анамнезе (вероятный АФС).
- «**Некритериальные**» проявления, которые ассоциируются с АФЛА, однако не являются специфичными проявлениями и не включаются в критерии диагностики АФС: сетчатое ливедо, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, поражение клапанов сердца, АФЛА-ассоциированная нефропатия, кожные язвы, когнитивные нарушения, хорея и другие.
- **Патология беременности** – рецидивирующие эмбриональные потери и потери плода, преэклампсия и задержка развития плода.
- Венозные, артериальные **тромбозы** или тромбозы мелких сосудов.
- **Катастрофический АФС** – наличие тромбоза множества органов, обычно ассоциированного с микроангиопатией.

## **Первые клинические проявления АФС**

### **Ситуации, при которых можно заподозрить АФС:**

- один или более случаев тромбозов или тромбозэмболий, не объяснимых другими причинами;
- один или более неблагоприятных исходов беременности;
- тромбоцитопения или удлинение показателей свертывания крови – активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) при отсутствии иных причин.

## **Лабораторные тесты для диагностики АФС**

- Определение уровня антител – иммуноглобулинов (Ig) класса IgG и IgM к кардиолипину (анти-КЛ) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).
- Определение уровня антител класса IgG и IgM к  $\beta_2$ -гликопротеину I (анти- $\beta_2$ -ГП I) методом ИФА.

- Определение наличия волчаночного антикоагулянта (ВА) (тест с разведенным ядом гадюки Рассела, или АЧТВ, или другие комбинации).

**NB!** Для исключения явления транзиторного повышения АФЛА в интервале не менее 12 недель с момента первого выявления АФЛА проводится повторное лабораторное тестирование.

### **Диагностические критерии АФС** (Саппоро, 1999; пересмотр Сидней, 2005)

#### **1. Клинические критерии:**

- **Сосудистый тромбоз** – один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоза мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения, или доплеровским исследованием, или морфологически. При АФС, в отличие от васкулитов, морфологически выявляют отсутствие значительного воспаления сосудистой стенки. Тромбозы поверхностных вен не удовлетворяют критериям тромбоза при АФС. Тромботический эпизод в анамнезе может считаться клиническим критерием при отсутствии другого диагноза или иных причин тромбоза.

- **Патология беременности:**

а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода на 10-й или более неделе гестации (нормальные физиологические признаки плода документированы на УЗИ или при непосредственном осмотре плода);

б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34-й недели гестации из-за тяжелой преэклампсии, эклампсии или выраженной плацентарной недостаточности;

в) три или более последовательных случаев спонтанных аборт до 10-й недели гестации при исключении анатомических дефектов матки, гормональных нарушений, материнских или отцовских хромосомных нарушений.

#### **2. Лабораторные критерии:**

- наличие АФЛА в двух или более исследованиях, выполненных с промежутком не менее 12 нед.: обнаружение анти-КЛ IgG и/или IgM в сыворотке или плазме крови в средних или высоких титрах или в границах, превышающих верхнюю границу референтного диапазона для тестирующей лаборатории;
- выявление анти- $\beta_2$ -ГП I IgG или IgM в сыворотке или плазме крови в границах, превышающих верхнюю границу референтного диапазона для тестирующей лаборатории;
- обнаружение наличия ВА согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам).

**NB!** Диагноз определенного АФС может быть поставлен только при сочетании **клинического** и **лабораторного** признака.

Если клинического критерия нет, но есть лабораторный критерий, то выставляется диагноз «вероятного АФС».

**АФС исключается**, если в течение менее 12 нед. или более 5 лет выявляются АФЛА без клинических проявлений или клинические проявления без АФЛА.

#### **Течение АФС**

Течение АФС, его тяжесть и распространенность тромботических осложнений непредсказуемы и в большинстве случаев не коррелируют с изменением титра антител и активностью СКВ (*при АФС, ассоциированном с СКВ*).

Риск повторных тромбозов при АФС от 20 до 70%.

#### **Цель лечения АФС**

Профилактика тромбозов, ликвидация или уменьшение клинических проявлений заболевания.

### **Проблемы лечения АФС**

Профилактика и лечение АФС представляют сложную проблему. Это обусловлено неоднородностью патогенетических механизмов, полиморфизмом клинических проявлений, а также отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать рецидивирование тромботических нарушений.

Не существует общепринятых международных стандартов лечения, а предлагаемые рекомендации основаны главным образом на результатах открытых испытаний лекарственных препаратов или ретроспективного анализа исходов заболевания.

#### **Задачи лечения АФС**

- подавление гиперсинтеза антифосфолипидных антител;
- непосредственное удаление антифосфолипидных антител;
- лечение доминирующих проявлений АФС;
- профилактика рецидивов тромбозов.

#### **Основные лекарственные средства, применяемые при АФС**

- Низкие дозы аспирина.
- Антагонисты витамина К (*варфарин, фениндион*).
- Нефракционированный гепарин.
- Низкомолекулярные гепарины.
- Плазмаферез.
- Внутривенный человеческий иммуноглобулин.

NB! Лечение пациентов с АФС, как и выбор лекарственных средств в каждой клинической ситуации, должны проводить врачи-специалисты.

#### **Потенциально пригодные средства**

- Неаспириновые антитромбоцитарные средства.
- Гидроксихлорохин.
- Статины.
- Витамин Д.
- Селективные ингибиторы фактора Ха.
- Ингибиторы тромбина.
- Ритуксимаб.

Перечисленные лекарственные средства не входят в общепринятые стандарты лечения АФС, но могут использоваться для лечения по решению консилиума или после назначения специалистом, если того требует конкретная клиническая ситуация.

По показаниям назначают и симптоматические средства (НПВС, антигипертензивные, ГКС и др.).

#### **ГКС и цитостатики при АФС**

Лечение глюкокортикостероидами и цитотоксическими препаратами при АФС, как правило, неэффективно, за исключением ситуаций, когда целесообразность их назначения продиктована активностью основного заболевания (например, СКВ).

#### **Лечение АФС**

Ведение больных с АФС (как и с другими тромбофилиями) основывается на назначении антикоагулянтов непрямого действия (варфарин) и антиагрегантов (в первую очередь низких доз ацетилсалициловой кислоты – АСК).

Большинство больных АФС с тромбозами нуждаются в профилактической антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии в течение длительного времени, а иногда и пожизненно.

У больных с высоким уровнем аФЛ в сыворотке, но без клинических признаков АФС (в том числе у беременных женщин без акушерской патологии в анамнезе), следует ограничиться назначением небольших доз АСК (75–100 мг/сут).

Схема лечения варфарином заключается в назначении насыщающей дозы (5–10 мг препарата в день) в течение первых двух дней, а затем в подборе оптимальной дозировки, обеспечивающей поддержание целевого МНО.

#### **Лечение тромбозов**

Центральное место в лечении острых тромботических осложнений при АФС занимают прямые антикоагулянты – гепарин и особенно препараты низкомолекулярного гепарина (*надропарин, эноксапарин, дельтапарин*). Тактика их применения не отличается от общепринятой.

#### **АФС и беременность**

Стандартом профилактики рецидивирующих потерь плода являются малые дозы АСК, которые рекомендуется принимать до, в течение беременности и после рождения ребенка (по крайней мере, в течение 6 мес.).

Во время беременности малые дозы АСК желательно комбинировать с препаратами низкомолекулярного гепарина.

#### **Полная доза НМГ при беременности на фоне АФС**

- **Дальтепарин** 200 ед/кг подкожно в 1 или 2 инъекции.  
*или*
- **Эноксапарин** 1 мг/кг каждые 12 ч или 1,5 мг/кг каждые 24 ч.  
*или*
- **Надропарин** 171 ед/кг подкожно в 1 или 2 инъекции.

При родоразрешении с помощью кесарева сечения введение низкомолекулярных гепаринов отменяется за 2–3 дня и возобновляется в послеродовом периоде с последующим переходом на прием непрямых антикоагулянтов.

#### **Профилактика тромбозов**

Для профилактики тромбозов назначают длительный прием АСК (75–100 мг/сут).

При АФС на фоне системных заболеваний соединительной ткани дополнительно назначают аминоинолиновые препараты (гидроксихлорохин) – определенный антитромботический (*подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, уменьшает размер тромба*) и гиполипидемический эффекты.

#### **Прогноз**

Течение АФС, тяжесть и распространенность тромботических осложнений непредсказуемы. Универсальные схемы терапии отсутствуют.

# ПИРОФОСФАТНАЯ АРТРОПАТИЯ

Пирофосфатная артропатия (ПФА; синонимы – болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, псевдоподагра, CPPD – Calcium Pyrophosphate Deposition Disease, хондрокальциноз) – заболевание, возникающее в результате образования и отложения кристаллов пирофосфата кальция в суставах и развивающегося в этой связи иммунновоспалительного процесса.

Пирофосфатная артропатия относится к группе микрокристаллических артритов. Микрокристаллические артриты – заболевания суставов, развивающиеся в результате отложения в тканях сустава различных кристаллов (моноурата натрия, пирофосфата кальция дигидрата, основных фосфатов кальция, холестерина, глюкокортикоидов и др.). Пирофосфатная артропатия – самая часто встречающаяся микрокристаллическая артропатия. Популяционная частота хондрокальциноза – 8%, а ПФА среди взрослых 50–79 лет составляет 2,4–4,5%.

## **Шифр по МКБ-10**

M11 – Другие кристаллические артропатии.

M11.1 – Наследственный хондрокальциноз.

M11.2 – Другие хондрокальцинозы.

M11.9 – Кристаллический артрит неуточненный.

ПФА развивается преимущественно у лиц пожилого возраста (обычно не моложе 55 лет). Пиковый возраст – 65–75 лет. Примерно одинаково часто болеют мужчины и женщины, даже женщины чаще. Депозиты ПФК встречаются в суставных тканях, преимущественно в фиброзном и гиалиновом хрящах.

Сложность распознавания этой болезни обусловлена существованием нескольких ее фенотипов и различными национальными терминологиями. Мимикрия клинических симптомов ПФА с другими артритами привела к внедрению приставки «псевдо» при описании синдромов: псевдоподагра, псевдоревматоидный артрит, псевдоостеоартрит с или без острых атак, лантаническая или бессимптомная форма, псевдонейропатическая.

В Европе чаще используется термин «пирофосфатная артропатия», особенно в тех случаях, когда речь идет о наличии структурного поражения сустава, артрите. Однако чаще наблюдается некоторая непоследовательность и неразбериха в терминологии: одни используют термины «хондрокальциноз» или «псевдоподагра» для любого фенотипа ПФА, другие ограничивают термин «хондрокальциноз» рентгенологическим феноменом и т. д.

## **Клинические фенотипы (варианты) ПФА**

- Острый артрит с кристаллами ПФК (*псевдоподагра*).
- Остеоартрит с кристаллами ПФК (*псевдоартрозный вариант*).
- Хронический артрит (*псевдоревматоидный вариант*).
- Хондрокальциноз бессимптомный.

По частоте встречаемости асимптоматический хондрокальциноз составляет 5%, острая псевдоподагра – 25%, псевдоартрозная форма (прогрессирующий ОА коленных суставов) – не менее 50%, псевдоревматоидная форма – 5%, хроническая деструктивная артропатия (*псевдонейропатическая форма*) – 5%.

**Бессимптомная депозиция ПФК** – обычно выявляется случайно при проведении рентгенографии суставов.

**Остеоартрит с депозицией ПФК** – клиническая картина ОА с выявлением депозитов кристаллов ПФК при инструментальном или гистологическом исследовании.

**Острый артрит с кристаллами ПФК** – острое начало, самолимитирующий характер синовита с кристаллами ПФК (*эквивалент псевдоподагре*).

**Хронический артрит с кристаллами ПФК** – хронический артрит, ассоциированный с депозицией ПФК.

Болезнь чаще протекает по типу моно-, олигоартрита. Сопровождается сильными болями, отечностью сустава, неподвижностью. Максимальной выраженности симптомы достигают в течение 6–24 часов. Поражаться может любой сустав, но колено страдает в 50% случаев, часто вовлекаются суставы запястья, плечевые, голеностопные и локтевые. Мучительные атаки самоограничиваются и обычно разрешаются в течение 1–3 недель.

Клинические проявления, заставляющие заподозрить кристаллическое воспаление, включают в себя острое вовлечение коленных и лучезапястных суставов у пациента старше 65 лет. Хондрокальциноз, выявляемый рентгенологически, и старший возраст повышают эту вероятность, но определенный диагноз должен быть подтвержден наличием кристаллов пирофосфата кальция.

Дифференциальный диагноз должен проводиться с ревматоидным артритом и другими воспалительными артритами у взрослых. Рентгенография может помочь диагнозу, однако диагноз должен быть верифицирован выявлением кристаллов.

Достоверный диагноз отложения кристаллов пирофосфата кальция достигается обнаружением характерных кристаллов (параллелепипедной формы, преимущественно внутриклеточных, с отсутствием или слабым светоотражением) в синовиальной жидкости или в биопсированной ткани. Любую синовиальную жидкость, полученную из воспаленного сустава от пациента с недифференцированным диагнозом, особенно из коленных и лучезапястных суставов от пожилых больных, необходимо подвергать рутинному обследованию на кристаллы пирофосфата кальция и ураты, безусловно, если такая возможность имеется.

Рентгенологически выявляемый хондрокальциноз подтверждает диагноз пирофосфатной артропатии, но его отсутствие не исключает диагноз. Отложение кристаллов пирофосфата кальция может демонстрировать ультразвуковое исследование обычно в виде гиперэхогенной ленты внутри гиалинового хряща и гиперэхогенных включений в фиброзной части хряща. Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования высоки и, возможно, выше, чем при рентгенографии.

#### **Примеры формулировки диагноза**

- Пирофосфатная артропатия: острый артрит правого коленного сустава.
- Пирофосфатная артропатия хронического течения (псевдоревматоидный вариант) с преимущественным поражением суставов кистей.
- Двусторонний гонартроз с депозитами пирофосфата кальция, 3-я стадия.
- Хондрокальциноз коленных суставов, асимптомный.

#### **Лечение**

Лечение пирофосфатной артропатии – сложная задача. Существуют разные клинические фенотипы болезни. Специфической терапии ПФА пока не существует. Лечение фокусируется на контроле клинических симптомов как острого, так и хронического артрита. Используют подходы наподобие лечения острого подагрического артрита, контроля боли и симптомов при ОА. При этом учитывают клинические проявления (бессимптомная, острый артрит, хронический артрит или ОА с ПФК), общие факторы (возраст, сопутствующие болезни) и наличие предрасполагающих болезней.

Для острого артрита с кристаллами ПФК оптимальное и безопасное лечение представляет собой холодовые аппликации, покой, аспирация сустава и внутрисуставное введение длительно действующих глюкокортикоидов. Для многих больных этого может быть достаточно.

Внутрь назначают НПВС (с гастропротективной терапией при необходимости) и низкие дозы колхицина (0,5 мг 3–4 раза в день с или без начальной дозы в 2 мг) являются эффективными подходами к терапии острого артрита, тем не менее их использование зачастую лимитируется их токсичностью и наличием коморбидности, особенно у пожилых.

Альтернативой колхицину и/или НПВС для острого артрита с кристаллами пирофосфата кальция при отсутствии ответа на внутрисуставное введение глюкокортикоидов может быть

---

короткий курс пероральных кортикостероидов. Колхицин и кортикостероиды при пирофосфатной артропатии менее эффективны, чем при подагре.

**Лечение при хронической пирофосфатной артропатии** включает назначение НПВС, колхицина 0,5–1,0 мг в день, низких доз кортикостероидов и даже метотрексата или гидроксихлорохина. При выявлении сопутствующих болезней (первичный гиперпаратиреозидизм, гемохроматоз или гипомагниезия) должно проводиться соответствующее лечение.

#### **Профилактика**

Профилактика частых атак артрита с кристаллами ПФК может проводиться низкими дозами колхицина (0,5–1 мг ежедневно) или низкими дозами НПВС (с гастропротективной терапией при необходимости).

## СМЕШАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Смешанное заболевание соединительной ткани (*синоним – синдром Шарпа*) – клинко-иммунологический перекрестный синдром системного поражения соединительной ткани воспалительного характера, проявляющийся сочетанием отдельных признаков системного склероза, системной красной волчанки, полимиозита, ревматоидного артрита и наличием антител к растворимому ядерному рибонуклеопротеиду (RNP) в высоких титрах.

### **Шифр по МКБ**

M35 – Другие системные поражения соединительной ткани.

**M35.1** – Другие перекрестные синдромы.

### **Классификация**

Общепринятой классификации не существует.

### **Этиопатогенез**

- Постоянно высокие титры АТ к ядерным рибонуклеопротеидам.
- Поликлональная гипергаммаглобулинемия.
- Дефект Т-супрессоров.
- Наличие циркулирующих иммунных комплексов.
- Отложение IgG, IgM и компонентов комплемента в стенках сосудов и на базальных мембранах почечных клубочков.
- Лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация тканей.

**Основные клинические проявления болезни** (G. Sharp и соавт., 1975) (n=200);

- артрит, артралгия (в 95% случаев);
- синдром Рейно (85%);
- отек кистей (66%);
- миозит, миастения (63%);
- гипотония пищевода (67%);
- поражение легких (67%);
- серозит (27%);
- поражение почек (5%);
- лимфаденопатия (39%);
- склеродермия (33%);
- поражение ЦНС (10%);
- синдром Шегрена (7%).

**Диагностические критерии**, M.F. Kahn и соав. (1991), подтверждены J.M. Amigues и соавт. (1996).

- Серологический критерий:  
Высокие титры антител к U1-nRNP (рибонуклеопротеин U1)
- **Клинические критерии:**
  - 2а. Синдром Рейно.
  - 2б. Синовит.
  - 2в. Миозит.
  - 2г. Отек пальцев.

*При наличии критериев 1 и 2а, двух и более из 2б–2г можно установить диагноз СЗСТ. Чувствительность составляет 62,5%, специфичность 86,2%.*

### **Примеры формулировки диагноза**

- Смешанное заболевание соединительной ткани: синдром Рейно, отек пальцев кистей, полиартрит, в фазе обострения.

- 
- Смешанное заболевание соединительной ткани: полиартрит, полимиозит, вне обострения.
  - Смешанное заболевание соединительной ткани в фазе ремиссии.

#### **Лечение**

- Глюкокортикостероидные гормоны (преднизолон, метилпреднизолон) в средних и малых дозах до достижения эффекта с последующим медленным снижением дозировки до поддерживающей (5–10 мг/сут).
- При развитии выраженного полимиозита, нефропатии или легочной гипертензии назначают большие дозы ГКС в комбинации с цитостатическими препаратами.
- Метотрексат 10–20 мг/неделю или азатиоприн 100–150 мг в сутки в зависимости от имеющихся клинических проявлений.
- Симптоматическая терапия: сосудорасширяющие лекарственные средства, антиагреганты, НПВС по показаниям.

#### **Прогноз**

Прогноз при СмЗСТ более благоприятный, чем при других аутоиммунных заболеваниях. Это объясняется редким поражением почек и хорошим ответом на лечение кортикостероидами.

## РЕАКТИВНЫЕ АРТРИТЫ

Актуальность проблемы определена увеличением частоты возникновения заболевания в последнее время. Так, в США доля страдающих реактивным артритом пациентов с патологией суставов составляет 4,1–8,1%. Среди них наиболее распространенной формой является урогенная. Урогенитальные заболевания, вызванные *S. trachomatis*, являются одними из наиболее распространенных в Европе и Америке. *S. trachomatis* является наиболее частым возбудителем (63%) в группе урогенитальных артритов. В Норвегии и Финляндии заболеваемость хламидиоиндуцированным артритом – 3–5,4 на 100 000 населения.

Хламидиоиндуцированный артрит является причиной развития раннего синовита примерно в 20% случаев. Идентификация *S. trachomatis* как возбудителя у лиц с недифференцированным олигоартритом составила 16%.

Реактивный артрит встречается у мужчин чаще, чем у женщин, в основном молодого возраста, носителей HLA-B27 в 50 раз чаще. Заболеванию больше подвержена белая раса.

К моменту развития артрита признаки триггерной инфекции могут не определяться. Артрит развивается чаще при нетяжелых, стертых, бессимптомных формах инфекции.

### Клиническая картина

Как любое воспалительное заболевание, реактивный артрит может начинаться с повышения температуры, слабости, снижения аппетита, потери массы тела. Но ведущим синдромом является суставной. Артрит преимущественно начинается с одного сустава, далее протекает как олигоартрит (до 5 вовлеченных в патологический процесс суставов), чаще несимметричный. Поражаются голеностопные, коленные, суставы стоп, иногда только 1-го пальца стопы, имитируя суставной синдром при подагре.

### Определение

Реактивные артриты – это иммунновоспалительные заболевания суставов, развивающиеся в ответ на определенную внесуставную урогенитальную и кишечную инфекцию.

Делятся на урогенитальные (возбудитель *S. trachomatis*) – 75–85% случаев и постэнтероколитические (возбудители *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri*). Нередка ассоциация с антигеном гистосовместимости HLA-B-27.

Классификационные критерии реактивных артритов основаны на критериях, выработанных международным экспертным советом (Берлин, 1999). На сегодняшний день критерии претерпели изменения.

Модифицированные критерии:

### 1. Большие критерии:

#### 1) Артрит (2 из 3 критериев):

- асимметричный;
- преимущественно моно- или олигоартрит;
- нижние конечности.

#### 2) Предшествующая клинически проявляющаяся инфекция: клиника предшествующей инфекции (уретрит, энтерит) от 1 дня до 6 недель перед артритом.

### 2. Малые критерии:

#### 1) Доказательство инфекции-триггера (1 из 2):

- положительные результаты ПЦР в соскобе из уретры/шейки матки на *S. Trachomatis*;
- серологическое исследование (определение специфических антител к *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri*);

#### 2) Доказательство персистирующей синовиальной инфекции:

- положительная иммуногистология (редко используется в клинической практике, слишком трудоемка);
- положительный результат ПЦР на *S. trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri*.

Определенный РеА: оба больших критерия и один малый.

Вероятный РеА: оба больших или первый большой + один–два малых.

По течению артриты могут делиться на острый (до 3 мес.), затяжной (3–6 мес.), хронический (более 6 мес.).

В диагноз вносятся поражения суставов и околосуставных тканей: артрит, энтезит, тендовагинит, дактилит.

Дактилит – «сосискообразная» деформация пальцев кистей и стоп, возникает в результате одновременного воспаления сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев и артрита межфаланговых суставов. Клинически проявляется болью, равномерной припухлостью всего пальца с цианотично-багровым окрашиванием кожного покрова, плотным отеком всего пальца, болевым ограничением сгибания (*может быть внесен в словарь терминов*).

Энтезит клинически проявляется болью, иногда припухлостью в точках энтезов. Локализация – верхний край надколенника, края (крылья) подвздошных костей, трохантеры, место прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости, латеральный надмыщелок плечевой кости, медиальный мыщелок бедренной кости. Энтезиты пяточных областей часто являются причиной снижения функциональных возможностей больных (*может быть внесен в словарь терминов*).

Тендинит – это воспаление в сухожилии. Поражаются сухожилия в области локтевого, плечевого, коленного и тазобедренного, лучезапястного, голеностопного суставов. Обычно воспалительный процесс начинается с сухожильного влагалища (тендовагинит) или сухожильной сумки (тендобурсит). Если же воспаление распространяется на мышцы, которые прилегают к сухожилию, то это приводит к развитию миотендинита. В месте прикрепления к кости – энтезит (*может быть внесен в словарь терминов*).

В диагноз вносится поражение позвоночника, отвечающее критериям воспалительной боли в спине (ASAS (2009): сакроилеит, артриты фасеточных суставов (см. раздел спондилоартриты).

В диагноз вносятся внесуставные поражения:

- слизистых оболочек полости рта: эритема, эрозии, язвы, глоссит (необходима консультация стоматолога);
- поражения глаз: конъюнктивит, иридоциклит (необходима консультация окулиста);
- поражения кожи и ногтей: keratoderma blennorrhagica – кератодермия, ониходистрофия (необходима консультация дерматолога);
- поражения урогенитального тракта: уретрит, цервицит, аднексит, цистит, баланит (необходима консультация уролога, гинеколога);
- другие внесуставные изменения (лимфаденопатия, аортит, недостаточность аортального клапана, миокардит, нарушение атрио-вентрикулярной проводимости, амилоидоз, гломерулонефрит, плеврит, перикардит, миозит, полиневрит).

**Методы исследования** хламидийной инфекции (чувствительность/специфичность):

- реакция иммунофлюоресценции (РИФ) (67–96%/70–99%);
  - ПЦР-диагностика (наиболее чувствительный и специфичный) (80–100%/100);
  - выделение хламидий в культуре клеток McCoу (80–100%/100) – трудоемок;
  - серологическая диагностика (определение антихламидийных антител) (50–70%/90%).
- «Золотым стандартом» по-прежнему остается ПЦР-диагностика и культивирование в среде McCoу.

**Лабораторная диагностика активности реактивных артритов:**

- общий и биохимический (СРБ) анализы крови в начале и каждые 2 недели на фоне лечения;
- общий анализ мочи (первая порция) ежемесячно на фоне лечения, трехстаканная проба мочи, при необходимости HLA-B27 однократно (60–80% пациентов).

**Инструментальная диагностика**

- рентгенография (основной) – крестцово-подвздошные сочленения, пяточные кости (боковая проекция);
- КТ, МРТ, ультразвуковое исследование (вспомогательные).

### **Особенности рентгенологических изменений**

- остеосклероз в зоне воспаления, эрозивные изменения, сужение суставных щелей;
- костная пролиферация в области энтезисов, периостит.

### **Стадии сакроилеита**

Рентгенологические критерии сакроилеита по Kellgren (Нью-Йоркские критерии):

Стадия 1 – подозрение на наличие изменений (нечеткость краев суставов).

Стадия 2 – минимальные изменения (небольшие локальные области с эрозиями или склерозом при отсутствии изменений ширины щели).

Стадия 3 – умеренный или значительный сакроилеит с эрозиями, склерозом, расширением, сужением или частичным анкилозом.

Стадия 4 – значительные изменения с полным анкилозом сустава (*возможна ссылка на спондилоартрит в общем разделе Р-кого обследования суставной патологии*).

### **Степень функциональной недостаточности**

ФН I – имеется лишь легкое ограничение движений, позволяющее больному заниматься обычным трудом, т. е. не лишаящее его профессиональной трудоспособности.

ФН II – ограничение движений выражено настолько, что лишает больного профессиональной трудоспособности; вместе с тем значительно ограничена и возможность самообслуживания больного. Подобный больной, как правило, нуждается в стационарном лечении.

ФН III – очень резкое ограничение или полная потеря подвижности суставов, когда невозможно самообслуживание (*может быть перенесен в общий раздел функциональной недостаточности суставной патологии*).

Примеры формулировки диагноза:

- Реактивный постэнтероколитический (*Yersinia enterocolitica*) артрит левого голеностопного сустава, острое течение. ФН II.
- Реактивный хламидиоиндуцированный сакроилеит слева, ст. 2, ахиллит справа, хроническое течение, ФН II; левосторонний увеит.
- Реактивный хламидиоиндуцированный артрит правого грудино-ключичного сочленения. ФНО. Правосторонний аднексит, обострение.

### **Модели пациента:**

- Пациент с олигоартритом с отсутствием выраженных воспалительных лабораторных изменений – амбулаторная специализированная помощь и/или в условиях дневного стационара.
- Пациент со спондилоартритом, с полиартритическим вариантом течения заболевания – специализированная помощь в условиях стационара с дальнейшим переводом на этап амбулаторной помощи или дневного стационара.

### **Лечение реактивных артритов**

#### **Цели лечения:**

- устранение триггерной инфекции;
- излечение или достижение стойкой ремиссии реактивного артрита.

#### **Этиотропная терапия**

Терациклины: доксицилин по 100 мг 2 р. в день

Макролиды: эритромицин 400 мг 4 р. в день  
спирамицин 3 млн Ед 3 р. в день  
рокситромицин 150 мг 2 р. в день  
klarитромицин 500 мг 2 р. в день  
медикамицин 400 мг 3 р. в день  
джозамицин 500 мг 3 р. в день  
азитромицин 1 г в день

Фторхинолоны: офлоксацин 400 мг 2 р. в день  
лемефлоксацин 400 мг 1–2 р. в день  
левофлоксацин 500–750 мг 1 р. в день  
моксифлоксацин 400 мг 1 р. в день

Ансамицины: рифампицин 150 мг 3 р. в день, может комбинироваться в дозе 300 мг в сутки с азитромицином 500 мг 2 р. в день 5 дней, затем 2 р. в неделю или доксициклином 200 мг в сутки в течение 6 месяцев при хронических формах заболевания.

#### **Принципы лечения хламидийной инфекции:**

- Необходимость длительной терапии (1–1,5 месяца).
- Использование комбинации антибактериальных препаратов различных групп (тетрациклинов, фторхинолонов и макролидов последовательно).
- На долечивании предпочтение отдавать препаратам, длительно сохраняющим терапевтические концентрации в очаге воспаления (азитромицин).
- Высокие терапевтические дозы препарата.
- Совместное лечение половых партнеров.
- Контроль за излеченностью не ранее чем через месяц после окончания лечения антибиотиками.
- Коррекция возникших на фоне лечения дисбиоза, ферментемии.
- Малая эффективность внутрисуставного введения ГКС на раннем этапе антибиотикотерапии (рецидивы синовитов).
- Лечение и наблюдение у смежных специалистов (гинеколог, уролог, венеролог).

#### **Противовоспалительная терапия**

1. НПВС, ГКС, базисные противовоспалительные препараты.
2. НПВС:
  - Неселективные ингибиторы ЦОГ-1/ЦОГ-2 НПВС (диклофенак 100–150 мг в день, нимесулид 200 мг в день, мелоксикам 15 мг в день).
  - Селективные ингибиторы ЦОГ (целекоксиб – 400 мг в сутки, эторикоксиб – 90 мг в день). Не доказано преимущество какой-либо группы НПВС.

#### **ГКС**

- Локально (при моно- или олигоартрите, дактилите, теносиновите) – внутрисуставно, околоуставно (пролонгированные ГКС: бетаметазон 1 мл, депо-метилпреднизолон 40–80 мг не более 1 р. в месяц).
- Местно (кератодермия, поражение слизистых и глаз) – мази и гели, глазные капли, субконъюнктивальные инъекции (офтальмолог).
- Системно при высокой степени активности (в/венное введение 250–500 мг № 3) или внутрь метилпреднизолон 8–16 мг ежедневно до достижения клинико-лабораторного улучшения с дальнейшим снижением до полной отмены.

**Базисные противовоспалительные препараты применяются при затяжном и хроническом течении:**

Сульфасалазин 2–3 г в день не менее 6 мес.

Лефлюномид 20 мг ежедневно, метотрексат 10–15 мг еженедельно, при их неэффективности в монотерапии или в сочетании с сульфасалазином – ГИБП (генно-инженерные базисные средства) (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) после эрадикации возбудителя или его метаболически неактивной форме.

#### **Модели лечения**

Острое течение – 1–2 курса антибиотикотерапии по 30 дней с анализом эффективности (эрадикация возбудителя) + НПВС с учетом эффективности, при необходимости – локальная или системная терапия ГКС. Эффект недостаточен – сульфасалазин 2–3 г ежедневно до 6 мес.

Затяжное и хроническое течение, спондилоартрит, полиартритический вариант – 1–2 курса антибиотикотерапии по 30 дней с анализом эффективности (эрадикация возбудителя) + НПВС с учетом эффективности, при необходимости локальная или системная терапия ГКС. После первого курса антибиотикотерапии добавлять сульфасалазин 2–3 г ежедневно до 1 года.

**Контроль излеченности хламидийной инфекции**

Только через месяц после окончания антибиотикотерапии пациента и параллельно партнера, далее ч/з 3 и 6 мес.

**Профилактика:** рецидив заболевания возможен при несоблюдении мер предосторожности и при случайных половых контактах.

**Исходы и прогноз:**

- Полное выздоровление.
- Хронизация заболевания.

**Неблагоприятный прогноз в отношении затяжного и хронического течения:** спондилоартрит или полиартрит.

---

# СИСТЕМНЫЕ ВАСКУЛИТЫ И РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ

## **Сокращения:**

- аБМК (anti – GMB) – антитела к базальной мембране клубочков  
АЗА – азатиоприн  
АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела  
АНЦА-СВ – васкулиты, ассоциированные с АНЦА  
АрТ – артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит)  
вВИГ – внутривенный иммуноглобулин  
ВКС – васкулиты крупных сосудов  
ГКА – гигантоклеточный артериит  
ГКС – глюкокортикостероиды  
ГПА – гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)  
КрВ – криоглобулинемический васкулит  
ММФ – мофетила микофенолат  
МП – метилпреднизолон  
МПА – микроскопический полиангиит  
МПО – миелопероксидаза  
МТ – метотрексат  
ПЗ – преднизолон  
ПР-3 – протеиназа 3  
РПМА – ревматическая полимиалгия  
СВ – системные васкулиты  
УП – узелковый полиартериит  
ЦФ – циклофосфамид  
ЭГПА – эозинофильный гранулематозный полиангиит  
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду  
BVAS – Бирмингемский индекс клинической активности (Birmingham Vasculitis Activity Score)  
IgAB – иммуноглобулин А-ассоциированный васкулит

## **Эпидемиология**

Системные васкулиты (СВ) относят к числу относительно редких болезней с тенденцией к росту во всем мире. Заболеваемость составляет около 4,2 на 100 000 населения в год (от 0,4 до 14 случаев). Мужчины болеют чаще женщин. Могут возникнуть в любом возрасте, но преимущественно в 30–50 лет. Наиболее часто встречается IgA-ассоциированный васкулит (IgAB), преобладающий у детей и подростков, и гигантоклеточный артериит (ГКА), характерный для лиц пожилого возраста.

Социальная значимость СВ определяется преимущественным поражением лиц молодого трудоспособного возраста, высоким риском ранней инвалидизации и смертности при отсутствии лечения, рецидивирующим течением и высокой затратностью терапии как самого васкулита, так и его осложнений.

## **Определение**

Системные васкулиты – гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности иммуновоспалительных процессов.

### Классификация

В основе современной классификации СВ лежит калибр пораженных сосудов и основные патогенетические механизмы их повреждения – образование иммунных комплексов, органоспецифических антител, активация клеточного иммунитета с образованием гранулем. Выделяют первичные и вторичные, обусловленные основным заболеванием (заболевания СТ, опухоли, инфекции, лекарственная аллергия и др.), формы васкулитов (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Классификация СВ (Chapel Hill Consensus Conference, 2012 г.)**

Нозологическая форма	Общие определения
<b>Васкулит с поражением сосудов крупного калибра</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ артериит Такаясу (АрТ) (устаревшее: неспецифический аортоартериит);</li> <li>■ гигантоклеточный артериит (устаревшее: болезнь Хортона) и ревматическая полимиалгия</li> </ul>	Преимущественное поражение аорты и ее главных ветвей с возможным вовлечением в воспалительный процесс артерий другого калибра
<b>Васкулит с поражением сосудов среднего калибра</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ узелковый полиартериит (УП);</li> <li>■ болезнь Кавасаки</li> </ul>	Преимущественное поражение главных висцеральных артерий и их ветвей. Могут быть вовлечены артерии другого калибра. Типично формирование воспалительных аневризм и стенозов
<b>Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ);</li> <li>■ иммунокомплексные васкулиты</li> </ul>	Поражение интрапаренхимальных артерий, артериол, капилляров, венул, с возможным вовлечением артерий и вен среднего калибра
<b>Васкулиты, ассоциированные с АНЦА</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ микроскопический полиангиит (МПА);</li> <li>■ гранулематоз с полиангиитом (устаревшее: гранулематоз Вегенера) (ГПА);</li> <li>■ эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (устаревшее: синдром Черджа – Стросса) (ЭГПА)</li> </ul>	Некротизирующие васкулиты с отсутствием (или небольшим количеством) иммунных депозитов, с преимущественным поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол и мелких артерий), при которых имеется гиперпродукция АНЦА со специфичностью к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПР-3)
<b>Имунокомплексные васкулиты</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ заболевания, ассоциированные с антителами к базальной мембране клубочков (аБМК) (устаревшее: синдром Гудпасчера);</li> <li>■ криоглобулинемический васкулит;</li> <li>■ IgA-ассоциированный васкулит (ранее или устаревшее: геморрагический васкулит Шенлейна – Геноха);</li> <li>■ гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти-C1q-васкулит)</li> </ul>	Васкулит с умеренными или выраженными депозитами иммуноглобулинов и/или компонентов комплемента в сосудистой стенке, затрагивающий преимущественно мелкие сосуды (т. е. капилляры, венулы, артериолы и мелкие артерии). Часто наблюдается гломерулонефрит
<b>Вариабельный васкулит</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ болезнь Бехчета;</li> <li>■ синдром Когана</li> </ul>	Без преобладающего типа сосудистого поражения, с вовлечением сосудов различного калибра (крупные, средние, мелкие) и типа (артерии, вены, капилляры)

Окончание таблицы 1

Нозологическая форма	Общие определения
<b>Васкулит с поражением сосудов единственного органа</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ кожный лейкоцитокластический ангиит;</li> <li>■ кожный артериит;</li> <li>■ первичный васкулит ЦНС;</li> <li>■ изолированный аортит;</li> <li>■ другие</li> </ul>	<p>Васкулит артерий или вен любого размера в единственном органе при отсутствии признаков системного васкулита. Внутриорганный васкулит может быть ограниченным или мультифокальным (диффузным). Вовлеченный орган и тип сосуда должны быть включены в название (например, кожный васкулит сосудов мелкого калибра, артериит яичек, васкулит ЦНС). Возможна трансформация васкулита единственного органа в системный васкулит (например, кожного артериита в узелковый полиартериит и т. д.)</p>
<b>Васкулит, ассоциированный с системными заболеваниями</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ васкулит при СКВ;</li> <li>■ ревматоидный васкулит;</li> <li>■ саркоидный васкулит;</li> <li>■ другие</li> </ul>	<p>Ассоциированный или вторичный (вызванный системным заболеванием) васкулит. В диагнозе следует указывать название определяющего системного заболевания (например, ревматоидный васкулит, люпус-васкулит и т. д.)</p>
<b>Васкулит, ассоциированный с определенными этиологическими факторами</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С;</li> <li>■ васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита В;</li> <li>■ аортит, ассоциированный с сифилисом;</li> <li>■ лекарственный иммунокомплексный васкулит;</li> <li>■ лекарственный АНЦА-ассоциированный васкулит;</li> <li>■ паранеопластический васкулит;</li> <li>■ другие</li> </ul>	<p>Васкулит, который связан с вероятной специфической этиологией. Диагноз должен иметь префиксный термин, определяющий ассоциацию (например, васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита В; криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией и т. д.)</p>

### Общие подходы к диагностике васкулитного синдрома

В дебюте СВ чаще проявляется неспецифическими симптомами либо отдельными синдромами и синдромокомплексами, при выявлении которых врач общей практики должен заподозрить системно-воспалительный характер поражения сосудистого русла. Это может быть лихорадка неясной этиологии или не поддающиеся иному объяснению общие (конституциональные) симптомы, симптомы необъяснимой ишемии, особенно у пациентов молодого возраста при отсутствии факторов риска атеросклероза, мультисистемное поражение, в том числе множественный мононеврит, поражение кожи (пурпура, сетчатое ливедо, некрозы, узелки, инфаркты кончиков пальцев), неструктивный олигоартрит, поражение почек.

**Таблица 2**  
**Общеконституциональные и висцеральные проявления СВ**

<b>Системные (общеконституциональные) проявления</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Лихорадка неизвестного происхождения: во многих случаях до 38–39 °С.</li> <li>■ Потеря веса, обусловленная системным воспалением.</li> <li>■ Слабость, общее недомогание.</li> <li>■ Артралгия, мышечные боли, обусловленные системным воспалением, а не локальным поражением мышечной ткани вследствие ишемии, обусловленной васкулитом. При локализованных миалгиях показана биопсия</li> </ul>

Окончание таблицы 2

<b>Локальные (висцеральные) проявления</b>	
<b>А. Висцеральные признаки/симптомы васкулита сосудов крупного и среднего калибра</b>	
Общие каротидные артерии	Головокружение, головная боль, синкопы
Верхнечелюстная артерия	Дисфункция челюстного сустава
Глазная артерия	Снижение остроты зрения, слепота
Подключичная артерия	Онемение и похолодание верхних конечностей, повышенная утомляемость, разница в артериальном давлении между правой и левой руками, дефицит пульса
Почечные артерии	Гипертензия, почечная недостаточность
Мезентериальные артерии	Ишемический колит (боль в животе, мелена и др.)
Коронарные артерии	Стенокардия, инфаркт
Легочные артерии	Кашель, кровохарканье, одышка
<b>Б. Висцеральные признаки/симптомы васкулита сосудов мелкого калибра</b>	
Кожа	Livedo reticularis, подкожные узелки, пурпура, кожные язвы, некрозы кончиков пальцев кистей, стоп
Периферические нервы	Множественные мононевриты
Мышцы	Миалгии
Суставы	Артралгии
Почки	Некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями
Желудочно-кишечный тракт	Гастроинтестинальные язвы, кровотечения
Сердце	Миокардит, аритмии
Легкие	Интерстициальная пневмония, легочное альвеолярное кровоизлияние
Серозные оболочки	Перикардит, плеврит
Глаза	Кровоизлияние сетчатки, склерит

В последующем клиническая картина складывается из *системных (общеконституциональных)* и *локальных (висцеральных)* проявлений (табл. 2). Локальные симптомы проявляются одновременно (или последовательно) при вовлечении в воспалительный процесс сосудов различных органов и их подразделяют на две группы в зависимости от калибра пораженных сосудов: симптомы/признаки васкулита сосудов крупного и среднего калибра и симптомы/признаки васкулита сосудов мелкого калибра.

#### **Общеклиническая лабораторная диагностика**

ОАК: нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ, ЭГПА – эозинофилия.

Б/х: повышение СРБ, коррелирующее с активностью болезни, креатинин, ферменты печени и др. (неспецифичны).

ОАМ, функциональные пробы.

Бактериологический посев крови и исследование бронхоальвеолярного лаважа для исключения инфекции.

#### **Серологическая диагностика**

Для *скрининга* при подозрении на СВ рекомендуется проводить исследование на:

- АНЦА;
- криоглобулины;
- аБМК (anti-GMB) – высокая специфичность (>90%) и чувствительность для анти-БМК васкулита;

- антитела к фактору комплемента C1q (снижение указывает на криоглобулинемический васкулит).

АНЦА – семейство антител, направленных против компонентов первичных гранул цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов. При васкулитах АНЦА направлены преимущественно против двух основных компонентов первичных гранул нейтрофилов – сериновой протеиназы-3 и миелопероксидазы.

Определение АНЦА следует проводить на основании *четких клинических показаний*, к которым относят:

- гломерулонефрит, особенно быстро прогрессирующий;
- кровохарканье / легочное кровотечение, особенно в сочетании с гломерулонефритом;
- кожный васкулит с системными проявлениями;
- множественные очаги поражения легких при рентгенологическом исследовании;
- хроническое деструктивное заболевание верхних дыхательных путей;
- затяжное течение синусита или отита;
- подскладочный стеноз гортани/трахеи;
- множественный неврит или другая периферическая нейропатия;
- псевдотумор орбиты.

В соответствии с международным консенсусом по определению АНЦА (2020) методом скрининга при клиническом подозрении на АНЦА-СВ должно быть определение антител к ПР-3 или МПО при помощи *иммуноферментного анализа (ИФА)*. Более ранние стандарты рекомендуют поэтапное исследование: вначале непрямую иммунофлуоресценцию (НИФ) с определением типа свечения – цитоплазматический (цАНЦА) или перинуклеарный (пАНЦА), а затем подтверждение специфичности АНЦА методом ИФА.

NB!

- цАНЦА и антитела к ПР-3 высокочувствительны и специфичны для ГПА (>90%).
- пАНЦА обнаруживают в 30–70% случаев при ЭГПА, но не всегда со специфичностью к МПО.
- При МПА (>90%) примерно с одинаковой частотой обнаруживаются оба типа свечения при НИФ или антитела к ПР-3 и МПО.

Варианты, когда пациенты положительные по АНЦА при НИФ являются отрицательными по МПО и ПР-3 при ИФА, обусловлены присутствием в сыворотке *атипичных АНЦА* – антител к «второстепенным» антигенам цитоплазмы нейтрофилов (лизозиму, эластину, катепсину G, лактоферрину, бактерицидному белку). Они неспецифичны, у здоровых людей не определяются, встречаются при язвенном колите (70%), болезни Крона (10%), аутоиммунном гепатите (50%), первичном склерозирующем холангите (40%), первичном билиарном циррозе (5%) и васкулитах при ревматоидном артрите (5–10%).

Выявление АНЦА не равнозначно установлению диагноза и является лишь компонентом диагностического поиска. Определение сывороточных АНЦА имеет первостепенное значение в качестве надежного диагностического маркера в дебюте АНЦА-СВ; при отсутствии активности чувствительность АНЦА снижается до 60–70%. Однако отрицательный результат АНЦА не исключает АНЦА-СВ. Количественная оценка уровня антител повышает вероятность правильной интерпретации результата, т. к. низкая концентрация (<4N) считается недостаточно специфичной (67%) для АНЦА-СВ. В редких случаях АНЦА могут обнаруживаться при других заболеваниях (вирусных, бактериальных, паразитарных, аутоиммунных и др.).

Значение АНЦА для мониторинга активности АНЦА-СВ дискутируется. Контроль целесообразен при рецидиве, смене терапии, каждые 6 месяцев во время лечения и ежегодно при отсутствии лечения.

NB!

При подозрении на СВ обязательным является серологическое исследование на маркеры вируса гепатита В и С, ВИЧ, RW

С позиций **дифференциального диагноза** показано обследование на:

- АНФ, РФ, АЦЦП – для исключения системного ревматологического заболевания;
- антиэндотелиальные антитела (АЭА), которые сравнительно неспецифичны для определенной формы васкулита и рассматриваются в качестве общего диагностического маркера васкулитов и васкулопатий;
- антитела к фосфолипидам – для диагностики антифосфолипидного синдрома (*для васкулитов не характерно выявление  $\alpha\beta 2\text{ГП-1}$* ).

#### **Инструментальное обследование**

Определяется калибром пораженных сосудов либо конкретной формой васкулита.

При подозрении на АНЦА-СВ требуется *целенаправленный поиск поражения респираторного тракта* с обязательным проведением риноскопии, ларингоскопии, КТ придаточных пазух и легких, поскольку даже выраженные изменения в придаточных пазухах при КТ и тяжелое поражение легких с образованием множественных инфильтратов с деструкцией *могут протекать бессимптомно и/или со скудной клинической симптоматикой*. Информативность рентгенографии грудной клетки меньше, чем КТ.

*Диагноз ВКС* должен быть подтвержден визуализационными методами или биопсией с гистологическим исследованием. Предпочтительна не стандартная ангиография, а УЗИ сосудов, в том числе транскраниальная доплерография (КУД) (общая чувствительность и специфичность для выявления стеноза, окклюзии, «halo sign» – 88% и 78% соответственно), МРТ/КТ с контрастным усилением, в диагностически сложных случаях и при проведении дифференциального диагноза – ПЭТ-КТ с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой.

*Функциональные методы* включают: ЭКГ, электроэнцефалографию (ЭЭГ), игольчатую электромиографию (ЭМГ) и электронейромиографию (ЭНМГ) (диагностически значимы для латентного васкулитного синдрома и при выборе участка для выполнения биопсии).

#### **Биопсия**

*ГКА:* с учетом сегментарности поражения рекомендуется ступенчатая (серийная) биопсия участка височной артерии с длиной более 1 см (специфичность выше, чем КУД, но уступает по чувствительности).

*УП:* типична картина фокального некротизирующего артериита с клеточным инфильтратом смешанного характера (патоспецифичен фибриноидный некроз меди с наличием очагов поражения разной давности; по определению не включается воспаление артериол, венул и капилляров, т. е. УП не ассоциируется с гломерулонефритом). Наиболее информативна биопсия скелетной мышцы (биопсия внутренних органов нежелательна из-за высокого риска развития внутреннего кровотечения).

*МПА:* некротизирующий ангиит артериол и капилляров почек с развитием некротизирующего ГН с полулуниями.

*ГПА:* биопсии слизистой оболочки носа, придаточных пазух, мягкого нёба, орбиты (в случае ГПА с псевдотумором орбиты для дифференциальной диагностики с доброкачественными и злокачественными новообразованиями, IgG-ассоциированным заболеванием), трансбронхиальная или открытая биопсия легкого (сравнительно диагностическая ценность выше, но выполняется крайне редко) – деструктивно-продуктивный васкулит и гигантоклеточные некротизирующие гранулемы; почки – различные варианты *гломерулонефрита*.

*ЭГПА:* биопсия периферических нервов, мышц, легких – васкулит с гранулематозом и эозинофилией; кожи или кожно-мышечного лоскута – картина деструктивно-продуктивного васкулита с эозинофильной инфильтрацией.



**Рис. 1. Алгоритм диагностики СВ**

Сокращения: РВ – васкулит при ревматоидном артрите, РФ – ревматоидный фактор, ИК – иммунные комплексы.

*АНЦА-ГН*: биопсия почки с обязательным применением иммунолюминисцентной микроскопии (показано в случае нефропатии неясного генеза с протеинурией более 1 г/л, постоянной или рецидивирующей клубочковой гематурией и острой и/или подострой почечной недостаточностью с симптомами ГН или с системными проявлениями) – наличие фибриноидного некроза капилляров клубочка и артериол, экстракапиллярного пролиферативного ГН с эпителиальными и/или фиброэпителиальными полулуниями в клубочках в сочетании с отсутствием иммунных депозитов в ткани почки; а-БМК: отличительная черта – формирование диффузного ГН с полулуниями. Окрашивание IIF может показать отложение IgG и C3 вдоль стенок клубочковых капилляров (критериальный диагноз).

*IgA-васкулит*: биопсия кожи – некротический ангиит с поражением сосудов от папиллярного до ретикулярного слоя, в местах некротического ангиита возможно неправильно распределенные отложения IgA (от клеток эндотелия сосудов до просвета); почек – разнообразие морфологических изменений от минимальных до тяжелого ГН с полулуниями (аналогичных IgA-нефропатии).

На рис. 1 представлен краткий алгоритм диагностики при подозрении на васкулит.

### **Особенности клинических проявлений, диагностика отдельных форм васкулитов (определение, критерии диагностики, особенности клинической картины)**

#### **Артериит Такаюсу**

Артериит, часто гранулематозный, с поражением аорты и/или ее главных ветвей. Как правило, развивается у людей моложе 50 лет. Классификационные критерии АрТ приведены в табл. 3.

**Таблица 3**  
**Классификационные критерии артериита Такаюсу (W.P. Arend и соавт., 1990)**

Критерий	Характеристика
1. Возраст моложе 40 лет	Начало заболевания в возрасте моложе 40 лет
2. Перемежающаяся хромота конечностей	Слабость и дискомфорт в мышцах конечностей при движении
3. Ослабление пульса на плечевой артерии	Снижение пульсации на одной или обеих плечевых артериях
4. Разница АД на правой и левой руках более 10 мм рт. ст.	Разница систолического АД более 10 мм рт. ст. при его измерении на обеих плечевых артериях
5. Шум на подключичных артериях или брюшной аорте	Наличие шума, выявляемого при аускультации над обеими подключичными артериями или брюшном отделе аорты
6. Изменения при ангиографии	Сужение просвета или окклюзия аорты, ее крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей (не связанное с атеросклерозом, фибро-мускулярной дисплазией и др.)
<b>Наличие любых 3 и более из этих критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 90,5% и специфичностью 97,8%</b>	

Диагностика АрТ базируется на тщательном изучении жалоб и анамнеза заболевания, внимательном осмотре пациента с обязательным исследованием пульса на обеих лучевых артериях и на других сосудах, их аускультации, измерении АД на обеих руках и ногах.

В клиническом течении АрТ выделяют 3 фазы. Первая включает неспецифические конституциональные симптомы воспаления, зачастую это лихорадка неясного генеза, артралгии, боли в мышцах преимущественно плечевого пояса. Для второй фазы характерна клиника сосудистого воспаления (каротидиния, цервикалгия, дорсалгия). В третьей (поздней фазе) преобладают клинические проявления стенозов и окклюзии преимущественно в проксимальных отделах ветвей дуги аорты. Наиболее значимыми симптомами являются отсутствие или снижение пульсации с асимметрией АД (88%), артериальные шумы (81%), перемежающаяся хромота конечностей (77%). Развитие артериальной гипертензии (43%), в первую очередь вследствие стеноза почечной артерии, относят к числу неблагоприятных прогностических факторов. Клинические проявления патологии коронарных сосудов (57%) характеризуются болями в грудной клетке, одышкой и сердцебиением, реже приступами стенокардии. В 63% случаев возможны осложнения со стороны нервной системы (инсульты, ТИА, зрительные нарушения).

Ангиографическая классификация АрТ (1996) включает 5 типов поражения в зависимости от уровня поражения аорты, вовлеченности коронарных и легочных артерий.

### **Гигантоклеточный артериит**

Артериит аорты и/или ее главных ветвей, чаще гранулематозный, с преимущественным поражением сонных, позвоночных артерий, с особенно частым вовлечением височной артерии. Как правило, развивается у людей старше 50 лет, в 40–60% случаев сочетается с ревматической полимиалгией (РПМА). Классификационные критерии ГКА приведены в табл. 4.

Кроме типичного течения ГКА в сочетании с РПМ или без, выделяют формы, которые не подпадают под классификационные критерии: 1) ГКА, протекающий без выраженного системного воспаления, но с сосудистыми окклюзиями, острой потерей зрения; 2) ГКА с выраженным системным воспалением; 3) ГКА с преимущественным поражением крупных сосудов без краниального артериита. Последний вариант чаще встречается у женщин более молодого возраста. Характерно вовлечение грудной аорты и сосудов конечностей, чаще верхних, с развитием симптомов перемежающейся хромоты. Реже встречаются краниальные симптомы и РПМ. Повышен риск дилатации аорты.

Таблица 4

## Классификационные критерии ГКА (G.G. Hunder и соавт., 1990)

Критерий	Характеристика
1. Возраст старше 50 лет	Развитие симптомов заболевания у лиц старше 50 лет
2. Появление «новых» головных болей	Появление ранее не отмечавшихся головных болей или изменение их характера и/или локализации
3. Изменения височной артерии	Болезненность при пальпации или снижение пульсации височных артерий, не связанные с атеросклерозом сонной артерии
4. Увеличение СОЭ	СОЭ более 50 мм/ч
5. Изменения при биопсии височной артерии	Васкулит с сужением просвета сосуда, повреждением интимы, диффузной воспалительной преимущественно мононуклеарной инфильтрации, наличием многоядерных гигантских клеток
<b>Требуется наличие не менее 3 из 5 признаков</b>	

Неспецифическая симптоматика чаще нарастает постепенно (лихорадка с проливными потами, общая слабость, снижение массы тела, депрессия). Сосудистые расстройства зависят от локализации процесса. Цефалгический синдром характеризуется как ранее незнакомая, остро, в один день возникшая и быстро нарастающая головная боль от умеренной до нестерпимой, изнуряющая, нарушающая сон. Чаще боль двусторонняя с локализацией в височных областях с распространением на лобно-теменные и затылочные. Нередко усиливается при жевании, широком открывании рта (напряжение височных мышц).

Отмечается болезненность при касании к коже черепа, уплотнение и отечность височных артерий, ослабление в них пульсации (чаще, чем болезненность). При поражении наружной сонной артерии развивается отечность лица, нарушения глотания, слуха.

У трети пациентов заболевание осложняется патологией глазных артерий, что приводит к развитию передней ишемической оптической нейропатии. Характерны преходящее снижение зрения (*amaurosis fugax*), диплопия, выпадение полей зрения. Прогрессирование ГПА может осложняться слепотой (одно- или двусторонней). Появление «глазных» симптомов требует немедленной и активной терапии. Планируемая биопсия не является поводом к задержке назначения лечения.

Значительно реже диагностируют поражение аорты (преимущественно в грудном отделе с развитием аневризмы аорты, в том числе и распадающейся) и отходящих от нее ветвей (сонных, подключичных, позвоночных, коронарных артерий), интракраниальных артерий.

**Ревматическая полимиалгия** – клинический синдром, развивающийся у лиц пожилого и старческого возраста. Диагностические и классификационные критерии РГМА представлены в табл. 5 и 6 соответственно.

Для РГМА характерны выраженные двусторонние, симметричные боли и скованность в мышцах плечевого, тазового пояса и в области шеи, которые усиливаются при движении и уменьшаются в покое в сочетании с резким увеличением СОЭ. Мышечная слабость обычно отсутствует, атрофия мышц не развивается. Возможно поражение суставов в виде моно- и олигоартрита или симметричного серонегативного полиартрита, напоминающего РА у пожилых (вовлечение преимущественно коленных, лучезапястных и голеностопных суставов, реже проксимальных межфаланговых и плюснефаланговых суставов), развитие синдрома карпального канала, в редких случаях – ладонный фасциит со сгибательными контрактурами. Лихорадка обычно возникает в разгаре симптоматики.

Целесообразен онкопоиск ввиду повышенного риска развития РГМА как паранеопластического процесса (до 69% случаев). Максимальный риск выявления онкологической патологии характерен для первых 6 месяцев течения заболевания.

**Таблица 5**  
**Диагностические критерии РПМА (Bird H.A. и соавт., 2003)**

№	Критерий
1	Двусторонняя боль и/или скованность в плечевых суставах
2	Возникновение пика заболевания менее чем за 2 нед.
3	СОЭ в начале болезни $\geq 40$ мм/ч (по Вестергрену)
4	Длительность утренней скованности $\geq 1$ ч
5	Депрессия и/или снижение массы тела
6	Двусторонняя болезненность верхних конечностей
<b>Диагноз РПМА считается достоверным при наличии по крайней мере трех любых из перечисленных выше признаков</b>	

**Таблица 6**  
**Классификационные критерии РПМА (Dasgupta B. и соавт., 2012)**

Обязательное условие: возраст 50 лет и старше, двусторонние боли в плечах, повышение СОЭ и/или уровня СРБ.

Критерии	Баллы	
	без УЗ-критериев (0–6)	с УЗ-критериями (0–8)
Утренняя скованность >45 мин.	2	2
Боль в тазобедренных суставах (Hip) или ограничение диапазона движений	1	1
Отсутствие РФ и АЦЦП	2	2
Отсутствие вовлечения других суставов	1	1
УЗ-критерии:		
По крайней мере одно плечо с субдельтовидным бурситом, и/или тендовагинитом бицепса, и/или синовитом плечевого сустава (задний или подмышечный) и синовит по крайней мере одного тазобедренного сустава и/или трохантерный бурсит	Не применимо	1
Оба плеча с поддельтовидным бурситом, тендовагинитом бицепса или синовитом плечевого сустава	Не применимо	1
<b>Оценка: <math>\geq 4</math> баллов классифицируется как РПМА при алгоритме без УЗ-критериев, <math>\geq 5</math> баллов – как РПМА при алгоритме с УЗ-критериями</b>		

### Узелковый полиартериит

Некротизирующий артериит с поражением артерий мелкого и крупного калибра, протекающий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров, венул и не ассоциированный с АНЦА. Патогномоничные симптомы УП представлены в табл. 7.

Клиническая картина УП отличается значительным полиморфизмом. Для ранней стадии типичны лихорадка с проливными потами, снижение массы тела, вплоть до прогрессирующей хакексии, миалгии (прежде всего в икроножных мышцах).

Прогностически неблагоприятным признаком является поражение почек (80%), которое чаще проявляется умеренной протеинурией ( $< 3$  г/сут), микрогематурией, артериальной гипертензией. Макрогематурия наблюдается редко и позволяет предполагать развитие инфаркта почки. Множественные инфаркты почек ассоциированы с быстрым нарастанием почечной недостаточности. Характерно развитие *злокачественной артериальной гипертензии* с развитием левожелудочковой недостаточности, гипертонической энцефалопатии.

Поражение сердца (40%) может проявляться кардиоmegалией, нарушениями ритма, *коронаритом* (с развитием стенокардии или инфаркта миокарда).

Таблица 7

## Классификационные критерии УП (R.W. Lightfoot и соавт., 1990)

	Критерий	Характеристика
1	Снижение массы	Потеря массы тела с начала заболевания на 4 кг и более, не связанная с особенностями питания
2	Сетчатое ливедо	Пятнистые, сетчатые изменения рисунка кожи на конечностях и туловище
3	Боль в яичках	Боль в яичках, не связанная с инфекцией, травмой и т. д.
4	Слабость или боли в голених	Диффузные миалгии (исключая плечевой пояс или поясничную область), мышечная слабость или болезненность в мышцах нижних конечностей
5	Нейропатия	Мононейропатия, множественный мононеврит или полинейропатия
6	Диастолическое АД > 90 мм рт. ст.	Артериальная гипертензия с уровнем диастолического АД более 90 мм рт. ст.
7	Повышение в крови уровня мочевины или креатинина	Мочевина более 40 мг/дл или креатинин более 15 мг/дл, не связанные с дегидратацией или нарушением выделения мочи
8	Инфицирование вирусом гепатита В	Наличие HBsAg или антител к вирусу гепатита В в сыворотке крови
9	Изменения при ангиографии	Выявляемые при ангиографии аневризмы или окклюзии висцеральных артерий, не обусловленные атеросклерозом, фибромускулярной дисплазией и другими невоспалительными заболеваниями
10	Данные биопсии	Инfiltrация нейтрофилами артерий мелкого или среднего калибра при биопсии
<b>Наличие 3 и более критериев позволяет поставить диагноз УП с чувствительностью 82,2% и специфичностью 86,6%</b>		

Для кожных проявлений (25–60%) характерны сосудистая папуло-петехиальная пурпура, реже буллезные и везикулезные высыпания, сетчатое ливедо. Возможны инфаркты кожи и поражение периферических артерий конечностей с развитием ишемии дистальных фаланг пальцев вплоть до гангрены.

Периферическая нейропатия (50–70%), как правило, связана с поражением ветвей берцовых нервов. Характерны асимметричные двигательные и чувствительные нарушения в нижних конечностях с сильными болями и парестезиями.

Проявления со стороны ЖКТ обычно обусловлены ишемией тонкого кишечника, вплоть до клиники острого живота вследствие перфорации язв кишечника.

#### **Болезнь Kawasaki**

Артериит преимущественно средних и мелких артерий, сочетающийся с поражением кожи, слизистых оболочек и лимфатических узлов. Часто поражаются коронарные артерии. Могут вовлекаться аорта и крупные артерии. Характерен для детского возраста.

#### **ANCA-системные васкулиты**

**Гранулематоз с полиангиитом** – некротизирующее гранулематозное воспаление с вовлечением верхних и нижних дыхательных путей и некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий и вен). Часто развивается некротизирующий гломерулонефрит.

**Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом** – эозинофильное и гранулематозное воспаление с частым вовлечением дыхательных путей и некротизирующий васкулит преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра. Ассоциируется с бронхиальной астмой и эозинофилией. ANCA наиболее часто определяются при наличии гломерулонефрита.

**Микроскопический полиангиит** – ANCA-СВ с преимущественным поражением венул, капилляров, артериол. Возможно вовлечение артерий мелкого и среднего калибра. Типично развитие некротизирующего гломерулонефрита. Часто присоединяется геморрагический альвеолит. *Отсутствует гранулематозное воспаление.*

Классификационные критерии ГПА и ЭГПА представлены в табл. 8. Критерии диагностики МПА не разработаны.

В некоторых случаях, особенно в дебюте заболевания, более приемлемым является использование суррогатных критериев, которые позволяют заподозрить ANCA-СВ как таковой по наличию признаков сосудистого поражения и/или гранулематоза, а также исключить микроскопический полиангиит, для которого не характерно гранулематозное воспаление (табл. 9).

**Таблица 8**  
**Классификационные критерии гранулематоза с полиангиитом и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом**

Нозологическая форма	Критерии	Характеристика
<b>Гранулематоз с полиангиитом</b>	1. Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта; гнойные или кровянистые выделения из носа
	2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты или полости в легких
	3. Изменения мочи	Гематурия (>5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи
	4. Данные биопсии	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве
	<b>Наличие 2 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88% и специфичностью 92%</b>	
<b>Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом</b>	1. Бронхиальная астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе
	2. Эозинофилия	Эозинофилия >10% от общего количества лейкоцитов
	3. Моно- или полинейропатия	Мононейропатия, множественная мононейропатия или полинейропатия по типу перчаток или чулок
	4. Рентгенологические признаки легочных инфильтратов	Мигрирующие или переходящие легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенологическом исследовании
	5. Патология гайморовых пазух	Боль или рентгенологические изменения
	6. Экстравааскулярная эозинофилия по данным биопсии	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве
	<b>Наличие 4 и более критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 85% и специфичностью 99%</b>	

**Таблица 9**  
**Суррогатные критерии ANCA-системных васкулитов (2007)**

«Суррогатные» критерии васкулита
<b>1. Гломерулонефрит:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ гематурия или гематурия в сочетании с протеинурией;</li> <li>■ гистологическая картина фокального сегментарного малоиммунного гломерулонефрита с полуниями</li> </ul>

Окончание таблицы 9

<b>«Суррогатные» критерии васкулита</b>
<b>2. Экстрааренальный васкулит:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>■ кожный васкулит;</li><li>■ эписклерит;</li><li>■ множественный мононеврит</li></ul>
<i>Требуется соответствие хотя бы одному признаку</i>
<b>«Суррогатные» критерии гранулематоза</b>
1. Гранулематозное воспаление при биопсии
2. Инфильтраты/узлы в легких: стойкие (более 1 месяца) с распадом, образованием полостей и/или стенозирующий эндобронхит
3. Поражение лор-органов, глаз: <ul style="list-style-type: none"><li>■ полиповидное утолщение слизистой придаточных пазух носа, мастоидит (длительностью не менее 3 мес.);</li><li>■ перфорация носовой перегородки, деструктивный синусит;</li><li>■ подскладочный стеноз гортани, трахеи;</li><li>■ псевдотумор орбиты</li></ul>
<i>Требуется соответствие хотя бы одному признаку</i>

### **Особенности клинического течения ГПА**

ГПА свойственна *триада поражения органов с вовлечением верхних дыхательных путей (ВДП), легких и почек.*

В 90% случаев развивается некротизирующее гранулематозное воспаление ВДП: язвенно-некротический ринит, синусит, поражение органа слуха, вовлечение трахеи и гортани с формированием подскладочной гранулемы.

Некротизирующее гранулематозное воспаление легких (50–70%) рентгенологически определяется в виде узлов или инфильтратов, склонных к распаду и формированию полостей. В каждом пятом случае поражение легких протекает бессимптомно или со скудной симптоматикой.

Для поражения органа зрения (50%) свойственно формирование псевдотумора орбиты вследствие образования периорбитальной гранулемы, что у каждого пятого больного приводит к слепоте.

Для поражения проявлений (25–35%) характерны геморрагические или язвенно-геморрагические высыпания преимущественно на коже конечностей.

Для поражения периферической нервной системы свойственно развитие асимметричного сенсорно-моторного множественного мононеврита (20–30%), значительно реже наблюдается дистальная симметричная полинейропатия. У каждого четвертого больного ГПА с поражением органа слуха развивается вторичный (одонтогенный) неврит V, VII пары черепно-мозговых нервов.

### **Особенности клинического течения ЭГПА**

Клиническое развитие ЭГПА подразделяют на 3 стадии, которые, как правило, последовательно разворачиваются на протяжении нескольких лет. Для первого этапа свойственно постепенное развитие симптомов *бронхиальной астмы, аллергического ринита, синусита, проявлений лекарственной непереносимости*, при этом периферическая эозинофилия не всегда выражена. На второй стадии присоединяются эпизоды эозинофильной инфильтрации тканей в виде *эозинофильной пневмонии или гастроэнтерита*, что часто сочетается с *периферической эозинофилией более 10%*. Третья стадия ЭГПА характеризуется развитием *системного некротизирующего васкулита*.

Поражение легких (70%) характеризуется мигрирующими инфильтратами (эозинофильная пневмония) или узлами без полостей распада. Возможно вовлечение плевры (эозинофильный плеврит), умеренное увеличение внутригрудных лимфатических узлов.

Поражение сердца (30–50%) при ЭГПА проявляется разнообразной патологией (перикардит, эндомиокардит, коронарит, сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости) и становится причиной летального исхода у 50% пациентов.

Поражение кожи (64%) характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей, реже уртикарными высыпаниями.

Поражение периферической нервной системы (64%) при ЭГПА развивается чаще, чем при других формах АНЦА-СВ, и характеризуется асимметричным сенсорно-моторным множественным мононевритом. Поражение центральной нервной системы (10%) может проявляться невритом черепно-мозговых нервов, острыми нарушениями мозгового кровообращения, очаговыми изменениями мозга, эпи-синдромом.

Поражение ЖКТ (10%) связано как с эозинофильным гастроэнтеритом, так и с васкулитом стенки кишечника, способным вызвать образование ишемических язв, перфорацию.

### **Особенности клинического течения МПА**

У 50% больных МПА проявляется в виде тяжелого легочно-почечного синдрома. Как правило, при МПА наблюдают острое начало и более агрессивное течение, чем при ГПА или ЭГПА.

Патология легких (35–70%) при МПА представлена некротизирующим альвеолитом (рентгенологически – инфильтраты без распада, часто с реакцией плевры). В 50% случаев, особенно при наличии антител к ПР-3, поражение легких осложняется легочным кровотечением, что в каждом втором случае становится фатальным. При МПА с гиперпродукцией антител к МРО описаны случаи фиброзирующего альвеолита.

Поражение кожи (70%) характеризуется геморрагическими или язвенно-геморрагическими высыпаниями преимущественно на коже конечностей, реже livedo reticularis, некрозами кожи и подлежащих мягких тканей.

Для поражения органа зрения (30%) свойственно развитие склерита и эписклерита.

Поражение периферической нервной системы (30%) проявляется асимметричным сенсорно-моторным множественным мононевритом.

Поражение ЖКТ (10%) характеризуется болями в животе, диареей, иногда кровотечением вследствие развития ишемических язв желудка и кишечника.

### **Особенности поражения почек при АНЦА-СВ**

Поражение почек наиболее характерно для пациентов с МПА (90% случаев) и ГПА (80% случаев). Почечные синдромы при ЭГПА встречаются у 20–45% пациентов.

К отличительным особенностям клинического течения АНЦА-ассоциированного гломерулонефрита (АНЦА-ГН) относят:

- сочетание с другими системными проявлениями некротизирующего васкулита;
- склонность к быстро прогрессирующему течению (БПГН) со снижением СКФ более чем на 50% в течение нескольких недель или до 3 месяцев с повышением уровня креатинина сыворотки крови в 2 и более раза при активном мочевоом осадке;
- умеренная артериальная гипертензия;
- протеинурия, не превышающая 3 г в сутки.

АНЦА-ГН может проявляться бессимптомной протеинурией и микрогематурией (редко – макрогематурией), БПГН, остроснефритическим синдромом. Несвойственно развитие нефротического синдрома или злокачественной артериальной гипертензии.

Для АНЦА-СВ характерен малоиммунный (рауcи-иммунный) БПГН. Наиболее часто БПГН развивается при МПА (40–55%), особенно тяжело протекая при наличии антител к ПР-3. Гломерулонефрит может быть дебютным проявлением АНЦА-СВ или присоединиться в ходе

последующих обострений, что требует тщательного мониторинга показателей поражения почек на всем протяжении болезни.

#### **Иммунокомплексные васкулиты**

**IgA-васкулит** (ранее Шенлейна – Геноха, геморрагический васкулит) – васкулит с иммунными депозитами IgA, поражающий мелкие сосуды (капилляры, венулы, артериолы). Типичны поражения кожи, ЖКТ и почек в сочетании с артралгиями или артритом. Может развиваться гломерулонефрит, неотличимый от IgA-нефропатии. Диагностические критерии IgAV представлены в табл. 10.

**Таблица 10**

#### **Диагностические критерии IgA-васкулита**

<b>Критерий</b>	<b>Определение</b>
1. Пальпируемая пурпура	Слегка возвышающиеся геморрагические кожные изменения, не связанные с тромбоцитопенией
2. Возраст моложе 20 лет	Начало заболевания приходится на возраст моложе 20 лет
3. Боли в животе	Диффузные боли в животе, усиливающиеся после приема пищи, или ишемия кишечника (возможно развитие кишечного кровотечения)
4. Данные биопсии: обнаружение гранулоцитов	Инфильтрация гранулоцитами стенки артериол и венул
<b>Требуется наличие не менее 3 из 4 признаков</b>	

#### **Особенности клинического течения IgA-васкулита**

При IgA-васкулите у взрослых реже, чем в детском возрасте, наблюдается абдоминальный синдром и лихорадка, чаще – поражение суставов, тяжелое поражение почек и увеличение СОЭ. Значительно реже дебют заболевания связан с инфекцией верхних дыхательных путей.

Характерно появление симметричной петехиальной сыпи и/или пальпируемой нетромбоцитопенической пурпуры, иногда в сочетании с эритематозными пятнами, папулами, пузырьками, что может сопровождаться зудом. Высыпания преимущественно локализируются в дистальных отделах нижних конечностей, постепенно распространяясь на бедра и ягодицы (реже – на верхние конечности, живот, спину). Как правило, через несколько дней высыпания бледнеют, приобретают бурую окраску, затем исчезают или сохраняются в виде участков гиперпигментации.

Поражение суставов (59–100%) характеризуется мигрирующими артралгиями в первую очередь крупных суставов нижних конечностей.

Поражение ЖКТ (65%) проявляется схваткообразными болями в животе, тошнотой, рвотой, редко желудочно-кишечным кровотечением.

Поражение почек (10–60%) обычно развивается после появления пурпуры. Тяжесть его, как правило, не коррелирует с выраженностью экстраренальных проявлений. В большинстве случаев наблюдается благоприятное течение, но при устойчивой гематурии и протеинурии может развиваться ХПН. Обычно встречается бессимптомная изолированная микро- или макрогематурия, иногда в сочетании с умеренной протеинурией, очень редко осложняющаяся нефротическим синдромом и артериальной гипертензией.

*Лабораторная диагностика.* У детей в 30% случаев наблюдается увеличение титров антистрептолизина-О. Важным признаком является увеличение концентрации IgA в сыворотке. У 30–40% больных обнаруживают РФ.

**Заболевания, ассоциированные с анти-БМК-васкулитом**, поражающим капилляры клубочков и/или легочные капилляры, с депозитами антител к базальной мембране клубочков. Для поражения легких характерно развитие легочного кровотечения. Поражение почек протекает по типу гломерулонефрита с полулуниями.

**Криоглобулинемический васкулит** – васкулит с криоглобулинемическими иммунными депозитами, поражающий мелкие сосуды (капилляры, вены, артериолы) и сочетающийся с сывороточной криоглобулинемией. Часто поражаются кожа, клубочки почек и периферические нервы.

**Гипокомплементемический уртикарный васкулит** (анти-C1q-ассоциированный васкулит) – васкулит, сопровождающийся крапивницей и гипокомплементемией с поражением мелких сосудов (капилляров, венул, артериол), ассоциированный с анти-C1q. Наиболее характерные проявления: гломерулонефрит, артрит, обструктивное заболевание легких, воспалительное поражение глаз.

**Вариабельные васкулиты**

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

**Болезнь Бехчета** – васкулит у пациентов с ББ с поражением артериол и венул. Характерны рецидивирующие афтозные изъязвления слизистой оболочки полости рта и половых органов, сопровождающиеся поражением кожи, глаз, суставов, ЖКТ, нервной системы. Могут наблюдаться васкулит мелких сосудов, тромбангиит, тромбозы, артериит, аневризмы артерий.

**Синдром Когана** – васкулит у пациентов с синдромом Когана. Характерны воспалительные заболевания глаз (интерстициальный кератит, увеит и эписклерит) и органа слуха (нейросенсорная тугоухость и вестибулярные нарушения). Возможно развитие артериита с пораже-

**Таблица 11**  
**Бирмингемский индекс клинической активности (Birmingham Vasculitis Activity Score)**

<b>1. Системные проявления</b>	Баллы	<b>4. ЛОР-органы</b>	Баллы	<b>7. Желудочно-кишечный тракт</b>	Балл
1. Миалгии/ артралгии/ артрит	1	1. Выделения/затруд. нос. дыхания	2	1. Боль в животе	3
2. Лихорадка (<38,5°C)	1	2. Синусит	2	2. Кровавая диарея	6
3. Лихорадка (>38,5°C)	2	3. Носовое кровотечение	4	3. Инфаркт кишечника	9
4. Потеря массы тела (<2 кг)	2	4. Кровавые корочки в носу	4	4. Панкреатит/перфорация ж.п.	9
5. Потеря массы тела (>2 кг)	3	5. Выделения из ушей	4	максимально: 9	
максимально: 3		6. Средний отит	4	<b>8. Почки</b>	
<b>2. Кожные покровы</b>	Баллы	7. Глухота	6	1. Диастолическое АД> 90 мм рт.ст.	4
1. Пурпура/ другой васкулит кожи	2	8. Охриплость/ ларингит	2	2. Протеинурия (>1г или > 0,2 г/с)	4
2. Язвы	4	9. Стеноз гортани	6	3. Гематурия (>1эр или >0,2эр/мл)	8
3. Гангрена	6	максимально: 6		4. Креатинин 125-249 мкмоль/л	8
4. Множественные гангрены пальцев	6	<b>5. Легкие</b>	Баллы	5. Креатинин 250-499 мкмоль/л	10
максимально: 6		1. Одышка/ астма	2	6. Креатинин > 500 мкмоль/л	12
<b>3. Слизистые оболочки/ глаза</b>	Баллы	2. Узелки или фиброз	2	7. Быстро прогрессирующий гломерулонефрит	12
1. Язвы полости рта	1	3. Инфильтрат	4	максимально: 12	
2. Язвы половых органов	1	4. Кровохарканье	4	<b>9. Нервная система</b>	
3. Конъюнктивит	1	5. Плевральный выпот/ плеврит	4	1. Органические нарушения, деменция	3
4. Эписклерит/ склерит	2	6. Легочное кровотечение	6	2. Периферическая нейропатия	6
5. Увеит	6	максимально: 6		3. Множественный двигательный мононеврит	9
6. Отек/ геморрагия сетчатки	6	<b>6. Сердечно-сосудистая система</b>	Баллы	4. Судороги	9
7. Ретро-орбитальная гранулема	6	1. Шумы	2	5. Инсульт	9
максимально: 6		2. Отсутствие пульса	4	6. Поражение спинного мозга	9
		3. Аортальная недостаточность	4	максимально: 9	
		4. Перикардит	4		
		5. ОИМ	6		
		6. НК/ кардиомиопатия	6		
		максимально: 6			
Общая максимально возможная сумма баллов: 63					

нием мелких, средних или крупных артерий, аортита, аневризмы аорты, а также поражение аортального и митрального клапанов.

#### **Мониторинг активности системных васкулитов**

Общепринятыми международными методами клинической оценки СВ и эффективности его лечения являются **Бирмингемский индекс клинической активности (BIVAS – Birmingham Vasculitis Activity Score)** и индекс повреждения органов и систем вследствие васкулита (**VDI – Vasculitis Damage Index**) (табл. 11). Признаки СВ разделены на 9 групп. При расчете индекса активности суммируются максимальные значения баллов, полученные в каждой группе (максимально возможный суммарный индекс составляет 63 балла). При оценке клинической активности принимают во внимание симптомы, обусловленные васкулитом, имеющиеся на момент осмотра, а также появившиеся или прогрессировавшие в течение последнего месяца.

Фазы клинического течения васкулита в зависимости от индекса активности представлены в табл. 12.

**Таблица 12**  
**Фазы клинического течения системных васкулитов**

	<b>Клиническая фаза</b>	<b>Индекс активности (BIVAS)</b>	<b>Характеристика</b>
1	Полная ремиссия – 0–1 балл BIVAS	0–1 балл	Отсутствие признаков клинической активности и необходимости в терапии при нормальном уровне СРБ
2	Частичная ремиссия	50% от исходного	Уменьшение в результате проводимого лечения индекса клинической активности на 50% от исходного
3	Умеренное обострение	<5 баллов	Появление клинических признаков заболевания с увеличением общей суммы баллов
4	Тяжелое обострение		Вовлечение жизненно важных органов или систем (легких, почек, ЦНС, сердечно-сосудистой системы) с индексом активности >6 баллов, требующее активного патогенетического лечения

*Рефрактерное течение* – отсутствие улучшения и повышение активности СВ после 4 недель стандартной индукционной терапии, или снижение BIVAS <50% через 6 недель лечения, или персистенция активности с сохранением по крайней мере одного крупного или трех малых признаков активности после 12 месяцев лечения.

Индекс DVI устанавливает наличие и тяжесть потенциально необратимых поражений органов и учитывает все типы повреждений от начала (обусловленные непосредственно СВ или развившиеся вследствие проводимой терапии) заболевания, но только сохраняющиеся на протяжении 6 месяцев и более (табл. 13).

**Таблица 13**  
**Индекс повреждения (DVI)**

<b>Признак (продолжительностью не менее 6 месяцев)</b>	<b>Баллы</b>
<b>Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке</b>	
Любая катаракта	1
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	1
<b>Нервная система</b>	
Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счетом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения) или большие психозы	1

Национальные рекомендации  
по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями

Окончание таблицы 13

<b>Признак (продолжительностью не менее 6 месяцев)</b>	<b>Баллы</b>
Судорожные припадки, требующие лечения более 6 мес.	1
Инсульты когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1–2
Черепно-мозговая или периферическая невралгия (исключая зрительную)	1
Поперечный миелит	1
<b>Почки</b>	
Клубочковая фильтрация <50 мл/мин	1
Протеинурия >3,5 г/24 часа	1
ИЛИ	
Конечная стадия почечного заболевания (независимо от диализа или трансплантации)	3
<b>Легкие</b>	
Легочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон)	1
Легочный фиброз (физикально и рентгенологически)	1
Сморщенное легкое (рентгенологически)	1
Плевральный фиброз (рентгенологически)	1
Инфаркт легкого (рентгенологически)	1
<b>Сердечно-сосудистая система</b>	
Стенокардия или аорто-коронарное шунтирование	1
Инфаркт миокарда когда-либо (счет 2 балла, если >1)	1–2
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	1
Поражение клапанов (диастолический или систолический шум >3/6)	1
Перикардит в течение 6 мес. (или перикардэктомия)	1
<b>Периферические сосуды</b>	
Перебегающая хромота в течение 6 мес.	1
Небольшая потеря ткани («подушечка» пальца)	1
Значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности) (счет 2, если более чем в одном месте)	1–2
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	1
<b>Желудочно-кишечный тракт</b>	
Инфаркт, резекция кишечника (ниже 12-перстной кишки), селезенки, печени или желчного пузыря, когда-либо по любым причинам (счет 2, если более чем в одном месте)	1–2
Мезентериальная недостаточность	1
Хронический перитонит	1
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	1
<b>Костно-мышечная система</b>	
Мышечная атрофия или слабость	1
Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы)	1
Остеопороз с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз)	1
Аваскулярный некроз (счет 2 балла, если >1)	1–2
Остеомиелит	1
<b>Кожа</b>	
Рубцовая хроническая алопеция	1
Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев)	1
Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 мес.	1
Поражение половой системы	1
Сахарный диабет (вне зависимости от лечения)	1
Малигнизация (исключая дисплазии) (счет 2 балла, если более чем в одном месте)	1
<b>Общий балл</b>	Max 47

### **Общие принципы терапии системных васкулитов**

Основная цель фармакотерапии СВ – подавление иммунопатологических реакций, лежащих в основе заболевания. Патогенетической терапии должна сопутствовать терапия коморбидной патологии, профилактика и лечение осложнений.

В лечении СВ выделяют рекомендации для *лечения СВ с преимущественным поражением сосудов мелкого и среднего калибра (АНЦА-СВ, УП)* и *рекомендации для пациентов с васкулитами крупных сосудов (ГКА, Арт)*. С позиции лечебной стратегии нозологические формы, объединенные в группу АНЦА-васкулитов, рассматриваются как единое состояние, а лечение дифференцируется в зависимости от наличия или отсутствия поражения жизненно важных органов и систем, с учетом *рисков развития легочного кровотечения, прогрессирующей почечной недостаточности, тяжелого поражения глаз, ЦНС*. Отдельно представлено лечение IgAV, эссенциального криоглобулинемического васкулита, болезни Кавасаки, болезни Бехчета.

### **Показания к госпитализации**

Подлежат госпитализации все пациенты с впервые установленным диагнозом – в отделение ревматологии или нефрологии (при тяжелом поражении почек) или многопрофильное отделение с возможностью гемодиализа.

Специальные показания к госпитализации: опасность легочного кровотечения, быстрое прогрессирование нарушения функции почек, протеинурия более 3 г/сутки, нефротический и нефритический синдромы, рецидивирующие абдоминалгии, поражение органа зрения, ЦНС.

### **Общие рекомендации:**

- избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс, инсоляция, немотивированный прием медикаментов и др.);
- отказ от курения;
- поддержание нормальной массы тела;
- наблюдение и обследование совместно с профильными специалистами ввиду повышенного риска интеркуррентных инфекций, атеросклероза, артериальной гипертензии, диабета, злокачественных заболеваний.

**Патогенетическая терапия** подразделяется на три этапа:

- индукция ремиссии коротким курсом агрессивной терапии (3–6 месяцев);
- поддержание ремиссии при помощи длительной от 0,5 до 2–5 лет терапии иммуносупрессантами в дозах, достаточных для достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии;
- лечение рецидивов.

### **Контроль и профилактика НЛР**

Тщательный контроль эффективности и безопасности проводимой терапии каждые 1–3 месяца, пациентам в стадии стойкой ремиссии – лабораторное обследование не менее 1 раза в 6 месяцев.

Профилактические мероприятия для снижения риска развития побочных эффектов патогенетической терапии:

- геморрагический цистит, рак мочевого пузыря (следует заподозрить при стойкой необъяснимой гематурии у пациентов ранее получавших ЦФ) – увеличение потребления жидкости (до 3 л в сутки) перед применением препарата и в течение последующих 72 часов; частое мочеиспускание;
- пневмоцистная пневмония (ЦФ) – длительный прием триметоприма/сульфаметоксазола 400/80 мг в сутки или 800/160 мг через день. Для профилактики инфекции *Pneumocystis jirovecii*. Прием препарата в свою очередь требует тщательного контроля, т. к. угнетает костномозговое кроветворение. Способствует удержанию ремиссии при ГПА в сочетании с цитостатической поддерживающей терапией;
- уменьшение токсических эффектов *метотрексата* – фолиевая кислота;
- гастроэнтерологические осложнения (ГКС) – ингибиторы протонного насоса (реже – блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина);

- остеопороз (ГКС) – препараты кальция и витамина D; бисфосфонаты;
- Ритуксимаб – контроль уровня иммуноглобулинов перед каждым введением и у пациентов с рецидивирующей инфекцией.

У пожилых пациентов и/или при повышении уровня сывороточного креатинина используют более низкие дозы циклофосфида (табл. 14).

**Таблица 14**

**Коррекция дозы циклофосфида для в/в введения в зависимости от возраста пациента и уровня креатинина сыворотки крови**

Возраст	Креатинин <300 ммоль/л	Креатинин 300–500 ммоль/л
<60	15 мг/кг/пульс	12,5 мг/кг/пульс
60–70	12,5 мг/кг/пульс	10 мг/кг/пульс
>70	10 мг/кг/пульс	7,5 мг/кг/пульс

*Мониторинг НЛР* до начала и во время лечения ЦФ (через 7–9 дней после каждого в/в введения, 1 раз в 7 дней в начале лечения per os):

- показатели мочевого осадка;
- уровень гемоглобина, число лейкоцитов, тромбоцитов;
- уровень креатинина, активность АЛТ, АСТ.

*Показания для прерывания терапии ЦФ* (до купирования токсических эффектов): уровень лейкоцитов менее  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ , повышение концентрации АЛТ/АСТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы. Развитие геморрагического цистита может являться как временным противопоказанием, так и поводом к полной отмене ЦФ.

### Общие принципы терапии АНЦА-СВ

**Индукция ремиссии АНЦА-СВ с поражением жизненно важных органов** (табл. 15, 16)

**Таблица 15**

**Лечение АНЦА-СВ: дебют или рецидив (на фоне снижения или отмены поддерживающего лечения)**

<b>Стандартная схема: комбинированная терапия ЦФ + ПЗ</b>
<b>Циклофосфамид</b>
В/в пульсовые введения 15 мг/кг (не более 1 г) с интервалом в 2 недели № 1–3, далее введение каждые 3 недели (или ЦФ внутрь 2 мг/кг/сутки (не более 200 мг/сутки)) со снижением дозы до 1,5 мг/кг/сутки при достижении ремиссии. Лечение ЦФ продолжают в течение 3–12 месяцев
<b>Преднизолон</b>
В/в 0,5–1 г/сутки 3 дня подряд, далее ПЗ внутрь 1 мг/кг/сутки (не более 80 мг) предпочтительно однократно утром. В первые 7–10 дней в несколько приемов, далее при стабилизации – однократный утренний прием до достижения эффекта, как правило, не менее 1 месяца. Постепенное снижение дозы ПЗ: по 1,25 мг на 25% в месяц до достижения дозы ПЗ 20 мг/сутки, затем на 10% каждые 2 недели до 10 мг/сутки (поддерживающая доза)*

Примечание: \* *Пример расчета:*

Старт: преднизолон 60 мг/сут.

Первая цель: снижение до 20 мг.

Темп снижения: 15 мг/месяц (25% в месяц от 60 мг).

Для снижения дозы на 40 мг (с 60 мг до 20 мг) с темпом 15 мг каждый месяц понадобится 80 дней.

Снижение на 15 мг в течение 30 дней будет проходить в 12 приемов (15 мг : 1,25 = 12), т. е. приблизительно каждые 2–3 дня (30 дней : 12 приемов = 2,5 дня) необходимо будет убирать 1,25 мг (¼ табл.) преднизолона.

Вторая цель: снижение с 20 мг/сут до 10 мг/сут. 10% от 20 мг/сут – 2 мг. Темп снижения 2 мг каждые 2 недели, т. е. для снижения на 10 мг до дозы 10 мг в сутки понадобится 10 недель (70 дней).

*Альтернативная схема снижения дозы ГК (преднизолона) после в/в введения 1 г метилпреднизолона (МП)*

Старт 1 мг/кг.

Снижение до 12,5 мг к 3-му месяцу.

4-й месяц 10 мг.

5-й месяц 7,5 мг.

6-й месяц 5 мг.

С 18 до 24 месяца снижение с 5 до 2,5 мг.

**Таблица 16**

**Альтернативная терапия ритуксимабом**

Показания	- рефрактерное или рецидивирующее течение васкулита, в т. ч. при локальной форме ГП и ЭГПА; - тяжелое течения АНЦА-ассоциированных васкулитов, в т. ч. при развитии БПГН <sup>1</sup> ; - отсутствие возможности назначения ЦФ в дебюте заболевания
Рецидив васкулита после ремиссии, индуцированной РТМ <sup>2</sup>	Рекомендуется повторный курс РТМ, при этом могут быть эффективны более низкие дозы (500–1000 мг)
Режимы терапии	1. 375 мг/м <sup>2</sup> в/в 1 раз в неделю в течение 4 недель. 2. 1000 мг в/в № 2 с интервалом в 2 недели <sup>3</sup>
Лечение РТМ сочетают с назначением ГК в стандартной дозе <sup>4</sup> (для усиления эффекта в дебюте и при тяжелом течении), поддерживающей терапией АЗ	

Примечания:

<sup>1</sup> Рекомендовано сочетание РТМ и ЦФ на протяжении нескольких месяцев или сочетание РТМ с АЗА или ММФ.

<sup>2</sup> Пациенты должны находиться под наблюдением с периодическим (1 раз в 2–4 месяца) определением содержания СД 20-В-клеток в крови. Для снижения риска рецидива может рассматриваться превентивное назначение повторного курса РТМ.

<sup>3</sup> Для снижения риска инфузионных реакций введение РТМ осуществляют на фоне премедикации в/в МП 250–500 мг и антигистаминными препаратами (хлоропирамина гидрохлорида 20 мг в/м).

<sup>4</sup> Рекомендуется в течение 14 дней до начала терапии РТМ или одновременно с ним в/в пульсовое введение МП 1,0 г ежедневно № 1–3 с последующим назначением ПЗ внутрь 1 мг/кг/сут (не более 80 мг/сут).

Альтернативную иммуносупрессивную терапию назначают больным с рефрактерным или рецидивирующим течением СВ. Эффективно назначение ММФ, в/в человеческого иммуноглобулина (0,4 г/кг/сутки в течение 5 дней).

**Индукция ремиссии АНЦА-СВ без поражения жизненно важных органов**

Для индукции ремиссии АНЦА-СВ без поражения жизненно важных органов возможно применение ГК в сочетании с МТ (А) или ММФ (табл. 17).

**Таблица 17**

**Альтернативные препараты (МТ, ММФ) для индукции ремиссии АНЦА-СВ**

<b>Препараты</b>
ГК + МТ или ГК+ ММФ
<b>Дозы и схемы приема</b>
<b>ММФ</b> 1 г в сутки в 2 приема с увеличением до 2 г/сутки при хорошей переносимости в 1–2 приема не менее 6 месяцев <sup>1</sup> <b>МТ</b> 20–25 мг в неделю <sup>2</sup>

Окончание таблицы 17

<b>Препараты</b>
ГК + МТ или ГК+ ММФ
<b>Дозы и схемы приема</b>
<b>ММФ</b> 1 г в сутки в 2 приема с увеличением до 2 г/сутки при хорошей переносимости в 1–2 приема не менее 6 месяцев <sup>1</sup> <b>МТ</b> 20–25 мг в неделю <sup>2</sup>
<b>Не рекомендуется назначение ММФ и МТ для индукции ремиссии</b>
- менингеальный синдром - ретроорбитальное поражение - легочное кровотечение - впервые диагностированный множественный мононеврит - вовлечение сердца или мезентериальных сосудов
<b>Показания для МТ</b>
- отсутствие поражения почек; - неdestructивное поражение носа и придаточных пазух (без нарушения обоняния и глухоты); - неязвенное поражение кожи; - миозит скелетных мышц; - узелки в легких без деструкции и кровохарканья; - при противопоказаниях к ЦФ и РТМ или отсутствии возможности их применения

Примечания:

<sup>1</sup> Может быть предпочтителен в случае поражения почек ввиду нефропротективного действия.

<sup>2</sup> Только при отсутствии поражения почек.

### Показания для применения внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ)

Длительная персистенция низкой активности АНЦА-СВ. Контроль уровня сывороточных иммуноглобулинов перед назначением, т. к. селективный дефицит IgA сопряжен с развитием анафилактических реакций на введение ВВИГ, а гиперглобулинемия может привести к повышению вязкости крови.

### Показания для плазмафереза

Тяжелая почечная недостаточность (креатинин более 500 мкмоль/л) или легочное кровотечение (С) у пациентов с дебютом или рецидивом АНЦА-СВ.

Сочетание плазмафереза и стандартной патогенетической терапии улучшает прогноз по развитию почечной недостаточности, но не улучшает выживаемость.

### Поддерживающая терапия АНЦА-СВ

Длительность оптимальной продолжительности лечения АНЦА-СВ не определена. Ранняя отмена поддерживающей терапии связана с риском рецидива. Длительность поддерживающей терапии после индукции стойкой ремиссии должна составлять *не менее 24 месяцев*. Риск рецидива повышен у пациентов с поражением легких, специфичностью АНЦА к PR-3; у таких пациентов терапия может быть продлена *до 36 месяцев*.

Поддерживающая схема лечения включает назначение *цитостатиков* (табл. 18) *в сочетании с низкими дозами ГКС* (преднизолон 7,5–10 мг/сутки, с возможным снижением дозы на 1,25 мг каждые 4 недели). Подход к выбору поддерживающей дозы должен быть персонализирован. У пациентов с ЭГПА эффективность ГКС имеет более высокий класс доказательности (А) по сравнению с цитостатиками (В).

Среди пациентов с ГПА риск развития обострения выше (65%), чем при МПА или ЭГПА (35%), при этом рецидивы сохраняются и на высоких кумулятивных дозах ЦФ.

### Принципы терапии узелкового полиартериита

Подходы к терапии УП определяются наличием или отсутствием HBV-инфекции, а также тяжестью течения УП.

Таблица 18

## Выбор цитостатического препарата для поддерживающей терапии АНЦА-СВ

	Доза	Тип васкулита
<i>Препарат первого ряда</i>		
<b>Азатиоприн (АЗ)</b>	<b>2 мг/кг/сутки</b> Через год возможно снижение дозы до 1,5 мг/кг/сутки	ГПА, МПА, ЭГПА
<i>Препараты второго ряда*</i>		
<b>Микофенолата мофетил</b> <b>Метотрексат</b> при отсутствии тяжелого поражения почек и легких	<b>1–2 г/сутки</b> <b>20–25 мг/неделю</b>	ГПА, МПА ГПА, МПА
<b>Ритуксимаб</b>	<b>1000 мг, затем 500 мг каждые 6 месяцев</b> <b>(при неэффективности или плохой переносимости АЗА, ММФ, МТ)</b>	ГПА, МПА

Примечание: \* лефлуномид 20–30 мг/сутки также отнесен к препаратам второго ряда, но используется реже ввиду плохой переносимости.

**Лечение УП без инфекции вируса гепатита В.** При ограниченном поражении сосудов, отсутствии признаков прогрессирования и невысокой воспалительной активности назначают средние дозы ГКС. При тяжелом, быстропрогрессирующем течении для индукции ремиссии целесообразно раннее назначение комбинированной терапии ГКС и ЦФ по стандартной схеме (см. выше) в сочетании с плазмаферезом, введением ВВИГ. Развитие почечной недостаточности, периферической гангрены, полинейропатии, поражения ЖКТ является показанием для проведения в/в пульс-терапии МП в сочетании с ЦФ. Цитостатики назначают также в случае невозможности снижения дозы ГК вследствие частых обострений заболевания. Поддерживающая терапия проводится так же, как при АНЦА-СВ.

**Лечение УП, ассоциированного с вирусом гепатита В**

При обнаружении маркеров активной репликации HBV лечение включает противовирусную терапию в комбинации со средними дозами ПЗ и повторными сеансами плазмафереза. Применение высоких доз цитостатиков, способствующих усилению репликации вируса гепатита В и потенциально обладающих гепатотоксическим действием, противопоказано при серологических признаках активной репликации HBV или нарушении функций печени.

*Показаниями к лечению УП противовирусными препаратами являются:*

- наличие очевидных признаков активной вирусной инфекции (у HBeAg-позитивных больных: HBV DNA > 10<sup>5</sup> копий/мл; при отсутствии HBeAg: HBV DNA > 10<sup>4</sup> копий/мл);
- креатинин сыворотки крови < 300 ммоль/л;
- отсутствие прогрессирующего поражения жизненно важных органов (сердца, ЦНС), осложненного абдоминального синдрома.

В начале лечения противовирусные лекарства комбинируют с ГКС, которые назначают на короткий срок для подавления высокой активности болезни и при возможности быстро отменяют без перехода на поддерживающую терапию. Противовирусную терапию сочетают с проведением сеансов плазмафереза, который, не влияя на репликацию HBV, позволяет контролировать активность болезни без присоединения иммуносупрессантов. Сеансы плазмафереза повторяют до достижения сероконверсии. Рекомендованное очень быстрое снижение дозы ГКС до их полной отмены возможно только при условии продолжения проведения полноценных сеансов плазмафереза. Применение одной из таких схем позволяет достичь сероконверсии у половины пациентов с ремиссией УП у 80%.

### Лечение системных васкулитов крупных сосудов

В 2018 EULAR предложены ряд определений (табл. 19), а также критерии активности ВКС (табл. 20), на которых базируются принципы терапии.

**Таблица 19**

#### EULAR-согласованные определения для оценки активности ГКА и других типов ВКС

Состояние активности	EULAR-согласованное определение
Активная фаза заболевания	<ol style="list-style-type: none"> <li>Наличие типичных признаков или симптомов активного ВКС (табл. 20).</li> <li>Как минимум одно из следующего: <ul style="list-style-type: none"> <li>текущая активность по данным визуализации или биопсии;</li> <li>ишемические осложнения, обусловленные ВКС;</li> <li>постоянное повышение воспалительных маркеров (после исключения других причин)</li> </ul> </li> </ol>
Большой рецидив	Рецидив активности заболевания с любым из следующих проявлений: <ul style="list-style-type: none"> <li>клинические проявления ишемии* (включая боль в челюсти, связанную с жеванием («jaw claudication»), глазные симптомы, потерю зрения, вызванную ГКА, некроз кожи головы, инсульт, перемежающуюся хромоту конечностей);</li> <li>свидетельство активного воспаления аорты, приводящего к прогрессирующему расширению аорты или большого сосуда, стенозу или расслоению</li> </ul>
Малый рецидив	Рецидив активного заболевания, не отвечающий критериям большого рецидива
Рефрактерность	Невозможность достижения ремиссии (с признаками активной фазы заболевания), несмотря на проведение стандартной терапии
Ремиссия	Отсутствие всех клинических признаков и симптомов, связанных с активным ВКС, и нормализация СОЭ и СРБ. Кроме того, у пациентов с экстракраниальными проявлениями не должно быть признаков прогрессирующего стеноза или дилатации сосудов (частота повторных визуализационных исследований определяется индивидуально)
Устойчивая ремиссия	Ремиссия не менее 6 месяцев. Достижение индивидуальной целевой дозы ГКС
Глюкокортикоидная ремиссия	Прекращена терапия ГКС (но другая иммуносупрессивная терапия может еще продолжаться)

Примечание: \* Некоторые перечисленные симптомы типичны только для ГКА и могут потребовать дополнительной диагностики, если они присутствуют при других типах ВКС.

**Таблица 20**

#### Основные симптомы и клинические данные, свидетельствующие об активном васкулите крупных сосудов

Симптомы	Клинические данные
<b>Гигантоклеточный артериит</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Дебют постоянной локализованной головной боли, часто в височной области.</li> <li>Конституциональные симптомы (например, потеря веса &gt;2 кг, субфебрильная температура, усталость, ночные поты).</li> <li>Боль в челюсти и/или языке при жевании, разговоре.</li> <li>Острые зрительные симптомы, такие как amaurosis fugax, острая потеря зрения, диплопия.</li> <li>Симптомы ревматической полимиалгии.</li> <li>Симптомы перемежающейся хромоты конечностей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гиперсенситивность и/или утолщение поверхностных височных артерий с уменьшенной пульсацией или без нее.</li> <li>Повышенная чувствительность кожи головы.</li> <li>Аускультативно определяемые шумы (особенно в подмышечной впадине).</li> <li>Снижение пульса / артериального давления верхних конечностей.</li> <li>Патологические данные при офтальмологическом исследовании, включая переднюю ишемическую зрительную невропатию, паралич / паралич глазодвигательного черепного нерва, окклюзию центральной артерии сетчатки, окклюзию ветвей сетчатки и/или хориоидальную ишемию</li> </ul>

<b>Артериит Такаюсу</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Возникновение или прогрессирование перемежающейся хромоты со стороны конечностей.</li> <li>■ Конституциональные симптомы (например, потеря веса &gt;2 кг, субфебрильная температура, усталость, ночные поты).</li> <li>■ Миалгия, артралгия, артрит.</li> <li>■ Сильные боли в животе.</li> <li>■ Инсульт, судороги (не обусловленные повышением АД), обмороки, головокружение.</li> <li>■ Парез конечностей.</li> <li>■ Инфаркт миокарда, стенокардия.</li> <li>■ Острые глазные симптомы, такие как amaurosis fugax или диплопия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Артериальная гипертензия (&gt;140/90 мм рт. ст.).</li> <li>■ Впервые выявленное отсутствие пульса или асимметрия пульса на конечностях.</li> <li>■ Шумы.</li> <li>■ Carotidynia</li> </ul>

- Для *индукции ремиссии активной фазы* (табл. 19) ГКА или ТАК рекомендуется немедленное начало терапии высокой дозой ГКС (40–60 мг/сутки в пересчете на преднизолон). Для более локализованных форм ТАК может быть рассмотрено назначение начальной дозы 25–30 мг/сутки.
- Показания к пульс-терапии (0,25–1 г в/в МП на срок до 3 дней) ограничены осложненными случаями ГКА, в частности – острая потеря зрения или amaurosis fugax.
- После *достижения контроля* рекомендуется снижение дозы в течение 2–3 месяцев до целевой дозы 15–20 мг/сут. Далее, через 1 год, снижение дозы ГКС до ≤5 мг/сут (для ГКА) и до ≤10 мг/сут (для ТАК).
- *Большие рецидивы* создают риск последующего повреждения органов вследствие ишемии и/или прогрессирующего воспаления сосудов, и поэтому терапия проводится аналогично дебюту заболевания (начальная доза ГКС 40–60 мг/день).
- В случае малого рецидива (например, повторяющихся симптомов изолированной РПМА) рекомендуется увеличение суточной дозы ГКС до последней эффективной дозы или на 5–15 мг выше этой дозы.
- Дополнительную терапию следует применять у отдельных пациентов с ГКА (рефрактерным или рецидивирующим течением, наличием или повышенным риском побочных эффектов или осложнений, связанных с ГКС) с использованием тоцилизумаба (рекомендуемая доза 162 мг). Метотрексат (минимальная доза 15 мг/неделю) может быть использован в качестве альтернативы.
- С учетом высокого риска рецидива (до 70%), развития новых сосудистых поражений и неспособности многих пациентов достигать низких доз ГКС эксперты EULAR (2018) рекомендуют *назначение небиологических агентов*, модифицирующих заболевание, прежде всего МТ, а также ММФ, АЗА или ЦФ (только при неэффективности или непереносимости прочих препаратов) *в сочетании с ГКС всем пациентам с ТАК*. Тоцилизумаб или и-ФНО-альфа (официально не лицензированы для использования в ТАК) могут быть рассмотрены в случае рецидивирующего или рефрактерного течения заболевания.
- Продолжительность лечения строго не регламентируется и определяется индивидуально. Рекомендуемые сроки для ТАК – до 5 лет, что обусловлено высокой частотой рецидивов в первые 5 лет заболевания, для ГКА – до 2 лет.
- Для пациентов с ГКА не рекомендуется альтернирующий режим (повышает риск рецидива). При сохранении ремиссии в течение 6 месяцев на 2,5 мг/сутки ПЗ можно рассматривать полную отмену препарата.

- Антиагрегантная или антикоагулянтная терапия не должна назначаться всем пациентам с ВКС, если нет иных показаний (ИБС, цереброваскулярное заболевание и т. д.). В особых ситуациях, таких как сосудистые ишемические осложнения или высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, их назначение можно рассматривать в индивидуальном порядке.
- При ВКС плановые эндоваскулярные вмешательства или реконструктивные операции должны выполняться во время стабильной ремиссии. Тем не менее диссекция артерии или критическая ишемия сосудов требует срочного направления в сосудистую бригаду.

#### Лечение пациентов с ревматической полимиалгией

- На старте терапии больным РПМ рекомендуется использовать ГКС вместо НПВС, за исключением случаев ассоциации болевого синдрома с другой патологией (к примеру, сопутствующий остеоартрит).
- Следует отдавать предпочтение однократному приему ГКС. Раздельный прием предпочтителен в случае выраженного интенсивного болевого синдрома в ночное время суток.
- Условно рекомендуется использовать минимально эффективную дозу ГКС в диапазоне 12,5–25 мг преднизолона (или эквивалента) как стартового лечения при РПМ. Более высокая стартовая доза (но не более 30 мг/сут) может рассматриваться у пациентов с высоким риском рецидива и низким риском побочных эффектов.
- Постепенное снижение дозы ГКС предполагает как минимум 12 мес. лечения. Стартовое снижение дозы – до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон на протяжении 4–8 нед. При рецидивах – рекомендуется повысить дозу до уровня, предшествовавшего рецидиву, и затем снижать в течение 4–8 нед. до дозы, во время приема которой случился рецидив. После

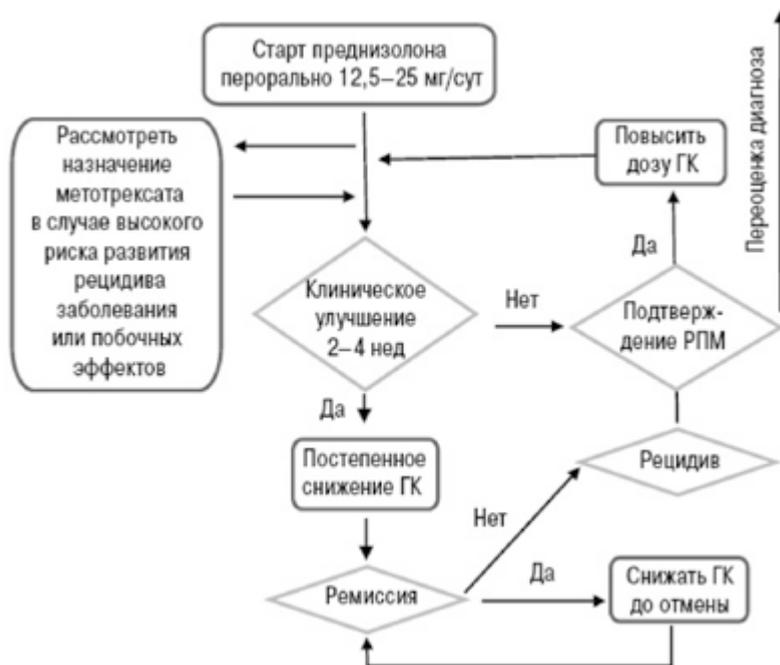


Рис. 2. Алгоритм лечения пациентов с РПМ, основанный на рекомендациях ACR/EULAR, 2015

---

достижения ремиссии необходимо снижать дозу ПЗ на 1 мг каждые 4 нед. (либо на 1,25 мг, используя, к примеру, схему 10/7,5 мг через день и т. д.) на протяжении того времени, пока сохраняется ремиссия.

- Возможно в/м введение МП в качестве альтернативы пероральным ГКС.
- Раннее применения МТ в дополнение к ГКС рекомендовано у пациентов с высоким риском рецидива и/или при длительной терапии, а также при высокой вероятности появления осложнений или побочных эффектов ГКС-терапии. Рекомендуемые дозы МТ – 7,5–10 мг/нед.

Основные этапы терапии РПМ представлены на рис. 2.

### **Рекомендации по лечению пациентов с IGA-васкулитом**

Поскольку доказательная база выбора терапевтической стратегии при IgAV отсутствует до настоящего времени, лечение строится на принципах индивидуального подхода с применением комплексных методов (этиотропная, патогенетическая, симптоматическая терапия и лечение осложнений).

Двигательный режим должен быть ограничен на высоте кожной пурпуры, при абдоминальном и суставном синдромах. Следует исключать из диеты облигатные аллергены и продукты, на которые в анамнезе были отмечены аллергические реакции, избегать вакцинаций, проведения проб с бактериальными антигенами. Показана санация хронических очагов инфекции (носоглотка, полость рта, желчные пути, желудок и кишечник).

У пациентов с преимущественным поражением кожи эффективно применение сульфасалазина (500–1000 мг 2 раза в сутки), колхицина (1–2 мг/сутки). Как правило, эффективны ГКС, однако их длительное применение при отсутствии вовлечения внутренних органов нежелательно из-за побочных эффектов.

При поражении ЖКТ с интенсивным болевым синдромом, желудочно-кишечным кровотечением, обусловленным васкулитом, показано в/в капельное введение ПЗ 300–500 мг/сутки № 3 с последующим назначением преднизолона per os 0,5 мг/кг/сутки в течение 2–3 недель и быстрым снижением дозы (по 5 мг каждые 3 суток) до полной отмены.

При тяжелом поражении почек оправдано применение высоких доз ГКС, цитостатиков (ЦФ, АЗА, циклоспорина, ММФ) и/или сеансов плазмафереза, введение в/в нормального человеческого иммуноглобулина:

- ПЗ внутрь 1 мг/кг в сутки в течение 4–6 недель с последующим снижением дозы по 2,5 мг/неделю до полной отмены или в/в пульсовые введения метипреда 15 мг/кг/сутки ежедневно № 3 повторно каждые 3–4 недели (всего 6–20 курсов);
- ЦФ в/в 15 мг/кг 1 раз в 3–4 недели № 6–20;
- плазмаферез 10–14 сеансов;
- в/в нормальный человеческий иммуноглобулин 400–1000 мг/кг в течение 1–5 суток с повторными курсами 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев.

Имеются сообщения об эффективности при тяжелом поражении почек комбинации ГКС и АЗА или ЦФ с антиагрегантами (дипиридамол) и/или антикоагулянтами (гепарин, варфарин).

При ГН с умеренной протеинурией (0,5–1 г/сутки) обосновано назначение лекарственных средств, влияющих на неиммунные механизмы прогрессирования поражения почек: и-АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина II, статинов.



В настоящем издании освещены несколько актуальных проблем: приоритетная – эндокринная патология и COVID-19, а также социально-значимые – сахарный диабет, патология щитовидной железы и гипоталамо-гипофизарной системы.

Приведённый материал будет полезен самому широкому кругу медицинских специалистов.



podpiska@recipe.by тел.: +375296330137

