

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

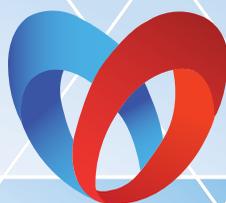
2018 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

Том 8

№ 3



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

www.scardio.ru



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — Ильченко Людмила Юрьевна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора — Былова Надежда Александровна — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

- Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
 Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Алматы)
 Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
 Виноградский Борис Викторович — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)
 Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
 Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
 Заугольников Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
 Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
 Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)
 Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
 Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент, Общая больница Тампы, (Тампа, США)
 Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
 Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
 Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
 Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
 Ойоткинова Ольга Шонкоровна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
 Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
 Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
 Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
 Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
 Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
 Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

- Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)
 Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
 Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
 Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
 Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)
 Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
 Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)
 Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
 Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
 Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
 Федосеев Глеб Борисович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
 Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
 Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
 109089, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145
 Тел.: (495) 777-41-17
 E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
 o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

109089, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145
 Тел.: (495) 777-41-17

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент,
 РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Александр Мазуров
 reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации
 ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)
 ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»
 ООО «Сам Полиграфист»
 г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5
 www.onebook.ru

- Ⓐ авторский материал
- Ⓟ публикации на правах рекламы

Контент доступен под лицензией
 Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-3



THE RUSSIAN ARCHIVES
 OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ИЮНЬ 2018 (№ 3(41))

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Ilchenko Ludmila Yurievna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Bylova Nadezda Alexandrovna** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Adasheva Tatyana Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Ayanabekova Bayan Alkenovna — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Almaty)
Vatutin Nikolay Tikhonovich — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
Vinogradsky Boris — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Gendlin Gannadiy Efimovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Dvoretzky Leonid Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Zaugolnikova Tatyana Vasilievna — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Karabinenko Alexandr Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Karpov Igor Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Maliavin Andrey Georgievich — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Matveevskii Alexander S. — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)
Medvedev Vladimir Ernstovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Mikhlin Vadim Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Nikitin Igor Gennadievich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Nikiforov Victor Sergeevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Oynotkinova Olga Shonkorovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Sayfutdinov Rustam Ilkhamovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Statsenko Mikhail Evgenyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Tkachyova Olga Nikolaevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Chesnikova Anna Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Yagoda Alexander Valentinovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Yakushin Sergey Stepanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Boitsov Sergey Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Vasyuk Yury Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Ignatenko Grigory Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)
Mazurov Vadim Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Maleev Victor Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Nasonov Evgeny Lvovich — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Nikitin Yury Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)
Skvortsova Veronika Igorevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Terentev Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Tyurin Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Fedoshev Gleb Borisovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Khokhlov Alexander Leonidovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Shlyakhto Evgeny Vladimirovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.



THE RUSSIAN ARCHIVES
OF INTERNAL MEDICINE
www.medarhive.ru
JUNE 2018 (№ 3(41))

FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC
109089, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Chernova Olga Alexandrovna
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

109089, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145
Phone: +7(495)777-41-17

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Fedorov Ilya Germanovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Mazurov Alexandr
reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961,
26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»
Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Ⓐ copyrighted material

Ⓟ as advertising publishing

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-3

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

М.А. Карнаушкина, А.В. Аверьянов, В.Н. Лесняк
Синдром «матового стекла» при оценке
КТ-изображений органов грудной клетки в
практике клинициста: патогенез, значение,
дифференциальный диагноз 165

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Э.Д. Гасымлы
Иммунопатогенез миастении гравис
(обзор литературы) 176

Л.Ю. Ильченко, И.Г. Никитин
Гипераммониемия у пациентов на доцирротиче-
ческой стадии: клиническая реальность? 186

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*С.А. Солонин, О.Б. Шахова,
М.В. Белова, М.А. Годков*
Нозологическая и возрастно-половая
структура ВИЧ-инфицированных пациентов,
поступающих в стационар скорой
медицинской помощи 194

*О.К. Сивожелезова, К.М. Иванов,
И.В. Мирошниченко, А.К. Кунарбаева*
Особенности изменения силы дыхательных
мышц у больных сахарным диабетом 2 типа,
осложненным синдромом диабетической
стопы 204

*Л.Ж. Миндубаева, О.А. Алексеева,
Г.М. Каримова, Д.Ю. Каримова,
А.Р. Абашев*
Роль миофасциального синдрома в генезе
ночных болезненных парестезий 209

*Л.Н. Комарова, Р.Н. Ряхин,
Ф.Ш. Алиев, С.А. Звезда*
Результаты лечения больных варикозной
болезнью нижних конечностей за 10 лет 215

М.И. Чиниева
Морфологические изменения структур
канальцевой и сосудистой систем почек
при белковой нагрузке 219

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Л.М. Фархутдинова
Радиойодтерапия папиллярного рака
щитовидной железы, осложненная лучевым
миелитом. Клинический случай 223

*З.А. Хохлова, Р.А. Гилёва,
И.Г. Коняхина, А.П. Тишкина*
Синдром Лайелла. Случай из практики 231

Д.Ю. Костенко, И.В. Хелимская
Сложности диагностики «конкурентных»
процессов: системная красная волчанка у
пациента с современной коморбидностью.
Клинический случай 237

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

LECTURE

- M.A. Karnaukhina, A.V. Averyanov, V.N. Lesnyak*
Ground glass opacities on ct of the chest in the practice of the clinician: pathogenesis, significance, differential diagnose 165

REVIEW ARTICLES

- E.D. Gasymly*
Immunopathogenesis of myasthenia gravis (review) 176

- L.Yu. Ilchenko, I.G. Nikitin*
Hyperammonium in patients with precirrhosis stage: clinical reality? 186

ORIGINAL ARTICLE

- S.A. Solonin, O.B. Shakhova, M.V. Belova, M.A. Godkov*
Medical conditions, age and sex structure of patients infected with HIV at emergency hospital 194

- O.K. Sivozhelezova, K.M. Ivanov, I.V. Miroshnichenko, A.K. Kunarbaeva*
Peculiarities of the change in the respiratory muscles strength in patients with 2 type of diabetes mellitus complicated by the diabetic foot syndrome 204

- L.G. Mindubaeba, O.A. Alekseeva, G.M. Karimova, D.J. Karimova, A.R. Abashev*
The role of myofascial syndrome in the genesis of nocturnal painful paresthesias 209

- L.N. Komarova, R.N. Ryakhin, F.S. Aliev, S.A. Zvezda*
Treatment results of patients with varicose veins disease for ten years 215

- M.I. Chinieva*
Morphological changes of structures of canals and vascular kidney systems with protein load 219

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

- L.M. Farkhutdinova*
Radioiodine therapy of papillary thyroid cancer, complicated by a radial myelitis. Clinical case 223

- Z.A. Khokhlova, R.A. Gileva, I.G. Konyakhina, A.P. Tishkina*
Lyell's syndrome. Practical case 231

- D.Y. Kostenko, I.V. Khelinskaya*
Difficulties of diagnostics of «competitive» processes: the systemic lupus erythematosus at the patient with the modern comorbidity. The clinical case 237

SINCE 2016, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2017):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

М.А. Карнаушкина*¹, А.В. Аверьянов², В.Н. Лесняк³

¹— ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²— ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального Медико-биологического агентства России», Москва, Россия

³— ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр Федерального Медико-биологического агентства России», Москва, Россия

СИНДРОМ «МАТОВОГО СТЕКЛА» ПРИ ОЦЕНКЕ КТ-ИЗОБРАЖЕНИЙ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА: ПАТОГЕНЕЗ, ЗНАЧЕНИЕ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

M.A. Karnaushkina*¹, A.V. Averyanov², V.N. Lesnyak³

¹— I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Moscow, Russia

²— Pulmonology Research Institute under Federal Medical and Biology Agency, Moscow, Russia

³— Department of Research, Federal Research Clinical Center Federal Medical and Biology Agency of Russia, Moscow, Russia

GROUND GLASS OPACITIES ON CT OF THE CHEST IN THE PRACTICE OF THE CLINICIAN: PATHOGENESIS, SIGNIFICANCE, DIFFERENTIAL DIAGNOSE

Резюме

Изменения легочной ткани по типу «матового стекла», «мозаичной перфузии» и «воздушных ловушек» на компьютерной томограмме органов грудной клетки представляют собой КТ-проявления одного из наиболее часто встречающихся рентгенологических синдромов — синдром повышения плотности легочной ткани. Важно помнить, что выявление этих КТ-изменений легочной ткани подразумевает необходимость проведения дифференциального диагноза, и что эти изменения не являются самостоятельным заболеванием. Дифференциально-диагностический ряд при синдроме повышения плотности легочной ткани очень широк, поскольку он возникает при заболеваниях, которые поражают мелкие бронхи, легочные сосуды, альвеолы и интерстиций. При этом часто наблюдается комбинация поражений тех или иных компонентов легочной паренхимы, что приводит к формированию определенных КТ-паттернов. Знание рентгенологических особенностей проявления этих комбинации часто помогает врачу найти ключ к правильному диагнозу. Еще одной важной проблемой в оценке этих КТ-проявлений является разграничение патологических и «здоровых» участков легочной ткани. Так, при некоторых заболеваниях областей с более высокой плотностью легочной ткани может оказаться «нормальная» легочная паренхима. Целью нашей лекции является анализ причин формирования изменений легочной ткани по типу «матового стекла», «мозаичной перфузии» и «воздушных ловушек» в норме и патологии, выделение их отличительных признаков, позволяющих определить элементы легочной паренхимы, лежащие в основе развития патологического процесса, сузив тем самым дифференциально-диагностический ряд заболеваний.

Ключевые слова: компьютерная томография, матовое стекло, мозаичная перфузия, воздушные ловушки, дифференциальный диагноз

Для цитирования: Карнаушкина М.А., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. СИНДРОМ «МАТОВОГО СТЕКЛА» ПРИ ОЦЕНКЕ КТ-ИЗОБРАЖЕНИЙ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА: ПАТОГЕНЕЗ, ЗНАЧЕНИЕ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(3): 165-175. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175

Abstract

Ground glass opacities, mosaic perfusion, areas of air-trapping on a computed tomography of the lung are one of the most frequent x-ray syndromes. It's are one of the kind of syndromes increase the density of pulmonary parenchyma. It is important to remember that the syndromes of ground glass opacities, mosaic perfusion, areas of air-trapping involve the differential diagnosis and not a diagnosis in itself. Differential diagnostic range very wide, since this syndrome commonly occurs in diseases that affect small bronchi, pulmonary vessels, alveoli and interstitial tissue. It is often observed a combination of lesions of various components of the pulmonary parenchyma. These combinations often help the doctor find the key to the correct diagnosis. Another problem in the evaluation of these syndromes are the distinction between pathological and "healthy" areas of lung tissue. Thus, in certain diseases, regions with higher density of the lung tissue may be normal lung parenchyma. The aim of this lecture is to analyze the reasons for the formation of the CT-types of ground glass opacities, mosaic perfusion, areas of air-trapping in norm and pathology, selection of distinctive features, allowing determining the elements of the lung parenchyma, the underlying pathological process, thereby narrowing the differential diagnosis of several diseases.

Key words: *computed tomography, ground glass opacities, mosaic perfusion, areas of air-trapping, differential diagnosis*

For citation: Karnaushkina M.A., Averyanov A.V., Lesnyak V.N. GROUND GLASS OPACITIES ON CT OF THE CHEST IN THE PRACTICE OF THE CLINICIAN: PATHOGENESIS, SIGNIFICANCE, DIFFERENTIAL DIAGNOSE. CLINICAL OBSERVATION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 165-175. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175

КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки

Введение

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) является сегодня одним из ведущих рентгенологических методов диагностики заболеваний легких, получивших широкое распространение в клинической практике.

В настоящий момент многие диагностические центры, стационары и поликлиники оснащены современными компьютерными томографами. Однако до сих пор практически врачи недостаточно информированы о возможностях компьютерной томографии, в том числе органов грудной клетки, а заключение рентгенолога нередко является для них окончательным диагнозом. Это происходит потому, что клиницисту часто бывает сложно интерпретировать термины, которые используют при описании КТ ОГК врачи лучевой диагностики. Виной этому отсутствие знаний механизмов формирования КТ-изображений, что не позволяет врачу в полной мере овладеть тактикой постановки правильного диагноза.

Цель этой лекции — помочь клиницисту на основании одного из видов КТ-паттерна повышения плотности лёгочной ткани — синдрома «матового

стекла» — выстроить правильный алгоритм диагностического поиска. В лекции даны основы имидж-диагностики и интерпретации полученных данных, необходимые ординатору, терапевту, врачу общей практики, пульмонологу для понимания диагностического значения изменений в легочной паренхиме, выявленных при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки.

КТ-паттерн повышения плотности легочной ткани

КТ-проявления патологических процессов в легких очень многообразны, но для простоты понимания и их систематизации можно выделить четыре КТ-феномена:

- синдром повышения плотности легочной паренхимы
- синдром понижения плотности легочной ткани
- ретикулярный паттерн
- синдром очагов и очаговых изменений в легочной ткани.

КТ-проявления паттерна повышения плотности легочной паренхимы представлены в таблице 1 [1, 2].

Таблица 1. Проявления КТ-синдрома повышения плотности легочной ткани

Table 1. CT pattern – Increased Lung Attenuation

Синдром/CT-pattern of Increased Lung Attenuation Patterns	КТ проявления/CT-types of Increased Lung Attenuation Patterns
Синдром повышения плотности легочной ткани/ Increased Lung Attenuation Patterns	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром «матового стекла»/ Ground-Glass Opacity • Синдром мозаичной перфузии или синдром ложного «матового стекла»/ «Mosaic perfusion» and «Mosaic oligemia» • Синдром консолидации легочной ткани/ Lung consolidation • Ателектаз/Atelectasis • Замещение легочной паренхимы патологическими тканями («объемный процесс»)/Soft-Tissue Density in the Lungs

Основной механизм формирования этого паттерна следующий. Плотность легочной ткани у здорового человека на КТ-сканах немного выше, чем плотность воздуха и определяется тремя составляющими: непосредственно легочной тканью, легочными сосудами и количеством воздуха, заполняющего альвеолы.

Следовательно, плотность легочной ткани увеличивается:

- когда в ней появляются дополнительные образования
- когда легочная ткань становится более плотной и менее воздушной вследствие заполнения внутридольковых дыхательных путей и/или интерстициального пространства патологическим содержимым, либо ателектаза
- при увеличении кровенаполнения мелких сосудов

Любой из этих механизмов или их сочетание могут привести к формированию синдрома «матового стекла».

Синдром «матового стекла»

Синдром «матового стекла» — это незначительное повышение плотности легочной ткани при сохранении видимости стенок сосудов и бронхов в зоне патологических изменений [1, 3]. Зоны патологических изменений по типу «матового стекла» четко отграничены от здоровой легочной ткани и выглядят сероватыми, контуры бронхов при этом кажутся «слишком черными» по сравнению с окружающей легочной тканью (рис. 1).

Необходимо отметить, что синдром «матового стекла» не всегда является признаком патологического процесса в легком.

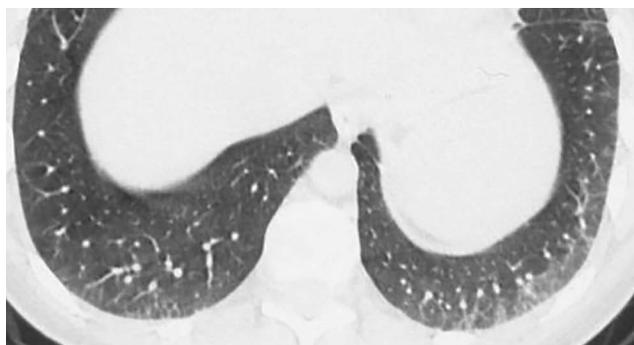


Рисунок 2а

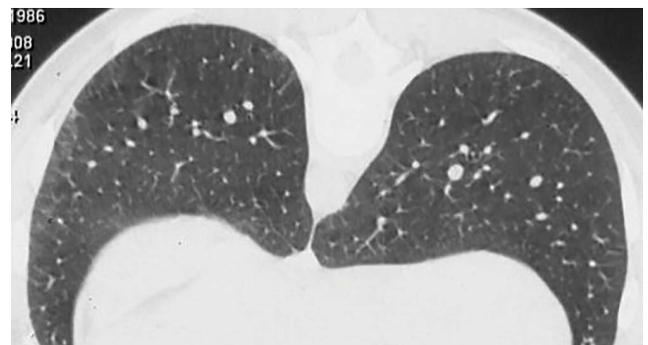


Рисунок 2б

Рисунок 2. Компьютерная томография органов грудной клетки в положении пациента на спине (рис. 2а) в базальных отделах выявляются зоны повышенной плотности легочной ткани, исчезающие в положении пациента на животе (рис. 2б)
Figure 2. High-resolution CT of the normal lung at upper and middle levels in supine (2a) and at lower level in prone (2b) body position

Физиологическое повышение плотности легочной ткани по типу «матового стекла» можно наблюдать в гравитационно-зависимых (нижних) областях легких, вследствие увеличения их кровенаполнения из-за силы тяжести [2]. Этот феномен часто встречается у больных с ожирением. Если такому пациенту провести КТ-исследование в положении на животе, то задние отделы легких, в которых выявлялись изменения при положении пациента на спине, расправляются и восстанавливают свою прозрачность (рис. 2). Зоны же инфильтративных или фиброзных изменений сохраняются без изменений вне зависимости от положения пациента.

Повышение плотности легочной ткани по типу «матового стекла» можно наблюдать также на выдохе у здорового человека, когда все легочные поля приобретают равномерный сероватый цвет. Этот феномен



Рисунок 1. Синдром «матового стекла»
Figure 1. High-resolution CT shows ground-glass opacities

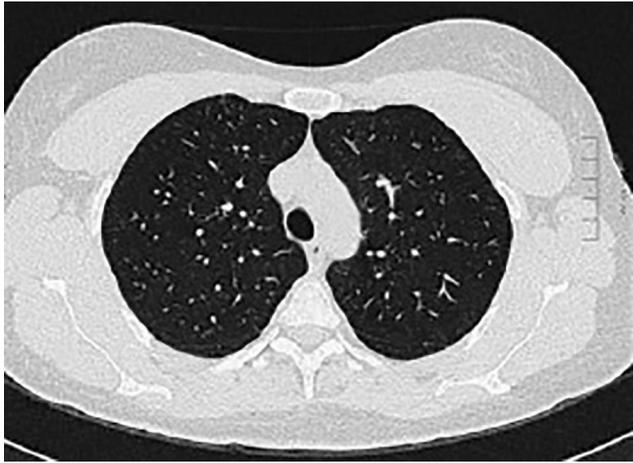


Рисунок 3а



Рисунок 3б

Рисунок 3. Компьютерная томография органов грудной клетки у здорового человека (3а – на вдохе; 3б – на выдохе) [2]

Figure 3. High-resolution CT of the normal lung (3a – suspended deep inspiration; 3b – suspended deep expiration) [2]



Рисунок 4а



Рисунок 4б

Рисунок 4. Компьютерная томография органов грудной клетки (4а – ХОБЛ (обструкция) «ложное матовое стекло»; 4б – двусторонняя пневмония – «истинное матовое стекло»)

Figure 4. High-resolution CT of the lung (4a – GOLD (areas of air-trapping); 4b – pneumonia (ground-glass opacity)).

возникает за счет физиологического экспираторного уменьшения воздушности легочной ткани [2]. Отличить его от патологического изменения легочной ткани легко. Поскольку у здорового человека снижение воздушности легочной ткани на выдохе носит практически равномерный характер, то и степень ослабления коэффициента рентгеновского излучения (выраженность серого оттенка) будет равномерна над всем легочным полем (рис. 3), в отличие от патологического процесса, при котором она будет носить мозаичный характер (рис. 4).

При повышении плотности легочной ткани у пациента с бронхолегочным заболеванием на КТ-сканах может выявляться синдром «матового стекла». Этот синдром у больного с респираторной патологией может быть как истинным, так и ложным.

Синдром истинного «матового стекла»

Морфологический субстрат: к формированию синдрома истинного «матового стекла» приводят три основных механизма [1, 2, 4, 5]:

1. Образование в междольковых перегородках (септальный интерстиций) и внутридольковом интерстиции патологического субстрата (чаще всего воспалительного происхождения) (рис. 5). При этом воздухосодержащие пространства (альвеолы и бронхиолы) остаются практически полностью воздушны, диаметр сосудов в зонах с различной плотностью не изменен.
2. Частичное заполнение альвеолярных пространств клеточными массами, экссудатом, транссудатом, либо другими патологическими включениями.

Если альвеолы заполняются целиком и воздух полностью вытесняется, то «матовое стекло» преобразуется в синдром «консолидации» (рис. 6).

5. Уменьшение воздушности ткани легких вследствие патологических процессов (гиповентиляция, субателектаз, «сморщивание» легкого).

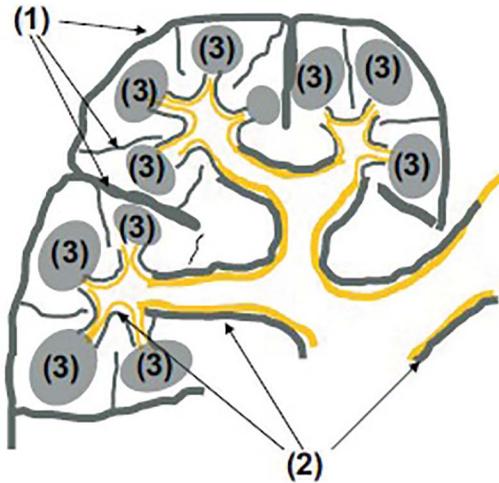


Рисунок 5. Легочный интерстиций. Состоит из трех компонентов: центральный (2), паренхиматозный (3) и периферический (1) (центральный интерстиций расположен в центре дольки вокруг дольковой артерии и терминальной бронхиолы («муфты»); паренхиматозный – вокруг ацинусов; периферический представляет собой междольковые перегородки) [2].
Figure 5. The pulmonary interstitium can be divided into three component parts that communicate freely: (1) the peripheral connective tissue; (2) the axial connective tissue; (3) the parenchymatous connective tissue [2]

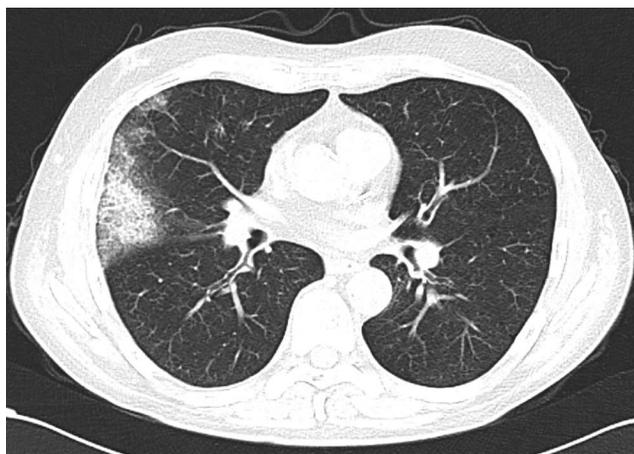


Рисунок 6. У пациента с травмой правого легкого после автомобильной аварии (альвеолярные геморрагии) хорошо видны участки консолидации легочной ткани и «матового стекла» в верхней доле правого легкого [2]
Figure 6. Pulmonary haemorrhage in the right lobe in a patient with with an injury after a car accident. Ground-glass opacities and areas of lung consolidation [2]

Характер заболевания легких: острое, подострое или хроническое течение болезни, приводит к появлению дополнительных КТ-признаков, которые помогают при проведении дифференциального диагноза.

В таблице 2 приведены основные заболевания, приводящие к формированию синдрома истинного «матового стекла» и дополнительные КТ признаки, появляющиеся при соответствующей патологии (табл. 2).

Таблица 2. Дифференциальный диагноз основных причин развития синдрома «матового стекла» [4-9]
Table 2. Differential diagnosis of ground-glass opacity

Течение/ Course of disease	Заболевание/ Disease
Острое/ Acute course of disease	Отек легких/Pulmonary oedema
	Альвеолярные геморрагии/ Pulmonary haemorrhage
	ОРДС, диффузное альвеолярное повреждение, гриппозная пневмония, острая интерстициальная пневмония/ Adult (acute) respiratory distress syndrome, pulmonary infection (viral), acute interstitial pneumonia
Подострое/ Subacute course of disease	Пневмония (чаще всего вызванная РСВ, аденовирусом, вирусом парагриппа или Mycoplasma, Chlamydia pneumoniae/ Pulmonary infection (bacterial, viral, mycoplasma pneumonia)
	Пневмоцистная пневмония/ Pneumocystis jiroveci pneumonia
	Грибковая пневмония/ Pulmonary infection (fungus)
	Гиперчувствительный пневмонит, подострого течения/ Hypersensitivity pneumonitis
	Криптогенная организирующаяся пневмония/ Organising pneumonia
	Десквамативная интерстициальная пневмония/ Desquamative interstitial pneumonia
	Хроническая эозинофильная пневмония/ Eosinophilic pneumonia (chronic)
Микобактериозы/ Mico ba cteriosis	
Хроническое/ Chronic course of disease	Неспецифическая интерстициальная пневмония/ Nonspecific interstitial pneumonia
	Идиопатический легочный фиброз/ Usual interstitial pneumonia (UIP); idiopathic pulmonary fibrosis and disease associated UIP
	Васкулиты/Vasculitis (Churg-Strauss syndrome)
	Саркоидоз легких/Sarcoidosis
	Аденокарцинома со стелющимся ростом (бывший БАР)/ Bronchioloalveolar carcinoma (mucinous)
Альвеолярный протеиноз/ Alveolar proteinosis	

При заболеваниях легких острого и подострого течения синдром «матового стекла» чаще всего представлен на КТ-сканах, как:

1. чистое (простое) «матовое стекло» (рис. 4)
2. «матовое стекло» + «консолидация» (рис. 7) Наиболее частой причиной консолидации является замена альвеолярного воздуха на жидкость, клетки или ткани. Однако, при частичном сохранении воздушности легочной ткани и преобладании интерстициального компонента по периферии



Рисунок 7. Синдром «матового стекла» + консолидация

Figure 7. The combination of ground-glass opacity and lung consolidation

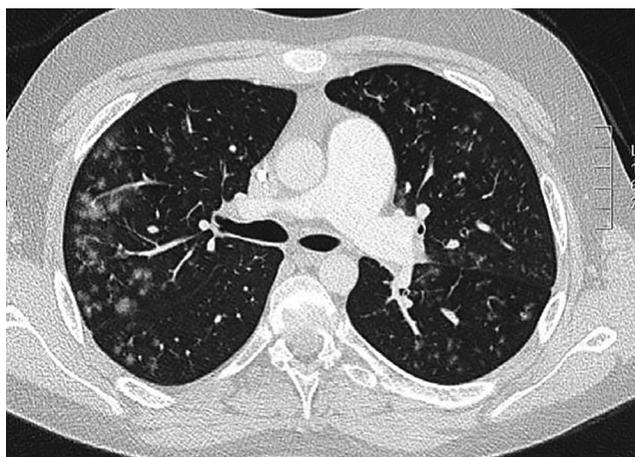


Рисунок 8. Синдром «матовое стекло» + бронхиолит («дерево в почках») у пациента с микоплазменной пневмонией

Figure 8. Infectious bronchiolitis (tree-in-bud pattern) with ground-glass density, in a patient with mycoplasma pneumoniae

участка консолидации можно выявить «матовое стекло».

1. «матовое стекло» + бронхиолит (рис. 8). Бронхиолит характеризуется появлением Y-образных структур с расширением на концах и напоминает почки на ветках дерева. Данный симптом связан с наполнением внутридольковых бронхиол жидкостным содержимым (обычно воспалительным секретом), их дилатацией и утолщением стенок.

Таким образом, выявление симптома «матового стекла» без признаков фиброза, тракционных бронхоэктазов, нарушений структуры легочной ткани является проявлением активного, чаще всего обратимого процесса в легочной ткани (рис. 9).

При хроническом или подостром течении бронхолегочной патологии синдром «матового стекла» на КТ-сканах будет выявляться на фоне ретикулярных



Рисунок 9. Динамика изменений в легочной ткани по типу «матового стекла» у пациентов с подострым гиперчувствительным пневмонитом на фоне лечения (после 3 месяцев терапии глюкокортикостероидами) [1]

Figure 9. Dynamics of changes with ground-glass density in a patient with hypersensitivity pneumonitis before and after treatment of corticosteroids (3 months) [1]

(фиброзных) изменений [4-9] и может быть представлен, как:

1. «матовое стекло» + ретикулярные изменения (рис. 10)
2. синдром «бульжной мостовой» — «crazy paving» (рис. 11). Представляет собой двухстороннее поражение легких по типу «матового стекла» в сочетании с ретикулярным паттерном, обусловленным утолщением междолькового и паренхиматозного интерстиция или заполнением патологическим

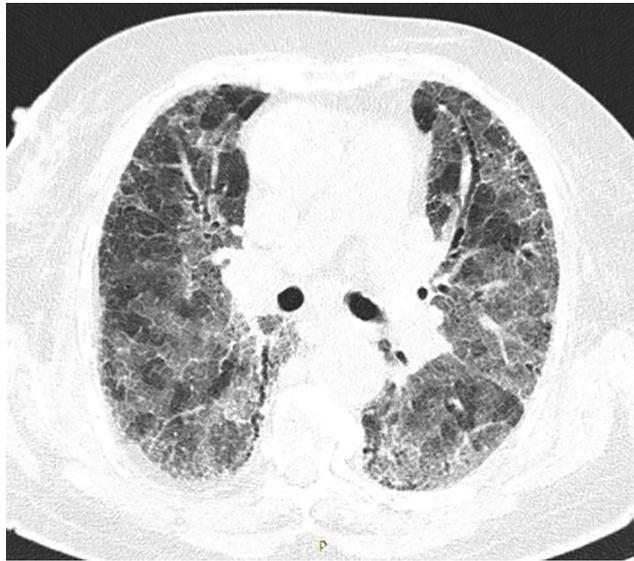


Рисунок 10. Изменения при КТ ОГК по типу диффузного «матового стекла» + ретикулярного паттерна у пациента с подострым гиперчувствительным пневмонитом

Figure 10. Diffuse ground-glass opacity and linear opacities in a patient with hypersensitivity pneumonitis

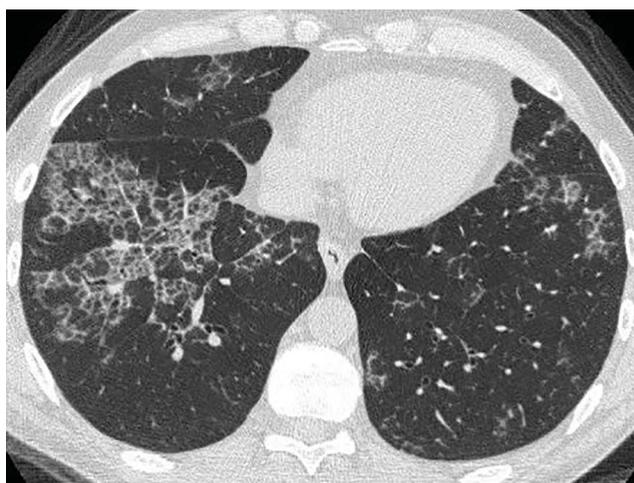


Рисунок 11. Изменения при КТ ОГК по типу «бульжной мостовой» у пациента с альвеолярным протеинозом

Figure 11. The combination of ground-glass opacity and intra- and interlobular lines creates the crazy-paving pattern, in a patient with alveolar proteinosis

содержимым воздушного пространства по периферии долек.

Синдром «бульжной мостовой», безусловно, характерен для альвеолярного протеиноза, но встречается и при других заболеваниях, в том числе с острым течением (неспецифическая интерстициальная пневмония, криптогенная организирующаяся пневмония, васкулиты, эозинофильная пневмония) (табл. 3)

3. «матовое стекло» + бронхо и/или бронхиолоэктазы (рис. 12)
4. «матовое стекло» + кисты (рис. 13)

Обратите внимание, что появление или увеличение зоны «матового стекла» при подостром и хроническом заболеваниях могут указывать на степень активности патологического процесса в легких [4, 8, 10, 11].

Понижение плотности легочной ткани, проявляющееся на КТ-сканах, как незначительное повышение плотности легочной ткани при сохранении видимости стенок сосудов и бронхов в зоне патологических

Таблица 3. Заболевания, при которых встречается симптом «бульжной мостовой» [2, 4, 9-11]

Table 3. Diseases than can show the crazy-paving pattern

Острые заболевания Acute course of disease	Подострые/хронические заболевания Subacute/chronic course of disease
Отек легких/ Pulmonary oedema	Альвеолярный протеиноз/ Alveolar proteinosis
Острый респираторный дистресс-синдром/ Adult (acute) respiratory distress syndrome	Идиопатический легочный фиброз/ Usual interstitial pneumonia (UIP): idiopathic pulmonary fibrosis and disease associated UIP
Легочные инфекции (бактериальные, вирусные, микоплазменные, пневмоцистные)/ Pulmonary infection (bacterial, viral, Pneumocystis jiroveci pneumonia, mycoplasma pneumonia)	Неспецифическая интерстициальная пневмония/ Nonspecific interstitial pneumonia
Альвеолярные геморрагии/ Pulmonary haemorrhage	Облитерирующий бронхиолит с организирующейся пневмонией/ Organising pneumonia
Острая интерстициальная пневмония/ Acute interstitial pneumonia	Васкулит (Синдром Чарджа—Стросса)/ Vasculitis (Churg-Strauss syndrome)
Радиационный пневмонит/ Radiation pneumonitis	Бронхиолоальвеолярный рак/ Bronchioloalveolar carcinoma
Острая эозинофильная пневмония/ Eosinophilic pneumonia (acute)	Хроническая эозинофильная пневмония/ Eosinophilic pneumonia (chronic)
	Липоидная пневмония/ Lipoid pneumonia
	Саркоидоз/Sarcoidosis



Рисунок 12а

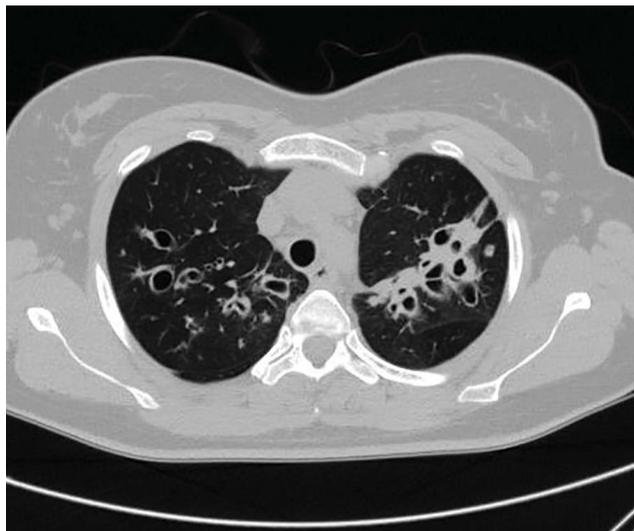


Рисунок 12б

Рисунок 12. Синдром «матового стекла» у пациентов с бронхоэктазами (12а – у пациента с хроническим гиперчувствительным пневмонитом; 12б – у пациента с врожденными кистозными бронхоэктазами)

Figure 12. Ground-glass opacity in a patient with bronchiectasis (12a – diffuse ground-glass opacity and traction bronchiectasis in a patient with chronic hypersensitivity pneumonitis; 12b – the combination of ground-glass opacity and cysts bronchiectasis)



Рисунок 13. Изменения при КТ ОГК у пациентки с лимфоидной интерстициальной пневмонией («матовое стекло» + тонкостенные кисты) [10]

Figure 13. Lymphocytic interstitial pneumonia. A few thin-walled cystic airspaces are seen in both lower lobes and ground-glass opacities [10]

изменений, могут быть связаны не только с утолщением интерстиция и частичным заполнением альвеол патологическим содержимым («истинное матовое стекло»), но и с нарушением перфузии, возникновением «воздушных ловушек». Этот феномен носит название «ложного матового стекла» или синдрома «мозаичной плотности» [1, 14], поскольку его рентгенологическая картина при инспираторном КТ исследовании очень похожа на синдром истинного «матового стекла».

Синдром «мозаичной плотности» или «мозаичной перфузии» (синдром «ложного матового стекла»)

Синдром «мозаичной плотности» или «мозаичной перфузии» — это сочетание участков повышенной и пониженной плотности легочной ткани, не связанные со снижением воздушности альвеол или поражением легочного интерстиция [1, 2, 14] (рис. 14).

Морфологический субстрат: Возникает в результате двух механизмов или их сочетаний [1, 14]:

1. на фоне патологических изменений в мелких бронхах с последующей рефлекторной вазоконстрикцией и перераспределением крови в здоровые (хорошо вентилируемые) участки легочной ткани.
2. на фоне сужения дольковых артерий (обструкция, спазм)

Таким образом, синдром «мозаичной плотности» — это мозаичное понижение плотности легочной ткани, очень похожее на инспираторных КТ-сканах на синдром истинного «матового стекла», то есть проявляющееся сочетанием участков повышенной и пониженной плотности (чередованием светло-серых и темно-серых участков). Однако зоны истинного «матового стекла» отображают ткань легкого с сохранной гемодинамикой и пониженной воздушностью, а поражение легочной ткани при синдроме «мозаичной перфузии» развивается в результате гемодинамических нарушений или патологии малых дыхательных путей [1, 2, 14, 14].

Для того, чтобы различить эти два синдрома на КТ сканах необходимо:

1. Сравнить диаметр сосудов в светло-серых и темно-серых участках легочной паренхимы при проведении исследования на вдохе. На КТ-сканах ОГК при синдроме истинного «матового стекла» диаметр сосудов в зонах с различной плотностью будет практически одинаков. При синдроме «ложного матового стекла» диаметр сосудов в зонах повышенной и пониженной плотности будет различен: в зонах пониженной плотности он будет меньше (рис. 15).

2. Одним из лучших методов, позволяющих различать причины мозаичной КТ-картины является оценка полученных данных на вдохе и на выдохе. При изменениях, связанных с нарушением гемодинамики при «синдроме мозаичной перфузии» и при «истинном матовом стекле», плотностное различие между этими участками исчезает или уменьшается: участки с более низким коэффициентом ослабления (более темные) приобретают более высокую плотность (становятся сероватыми, как и здоровые участки легочной ткани) (рис. 16).



Рисунок 16а

Рисунок 14. Синдром «мозаичной плотности» у больного с хронической тромбоэмболией легочной артерии

Figure 14. Mosaic perfusion secondary to recurrent pulmonary embolism. The areas of ground-glass opacity are “normal” lung regions with increased perfusion and increased blood volume



Рисунок 16б



Рисунок 15. Синдром «ложного матового стекла»
Figure 15. Mosaic perfusion CT-pattern

Рисунок 16. КТ ОГК на вдохе (рис.16а) и выдохе (рис.16б) у пациентки с хронической тромбоэмболией легочной артерии. На скане экспираторной КТ хорошо видно практически однородное усиление затухания КТ-сигнала.

Figure 16. Multiple areas of mosaic perfusion in a patient with recurrent pulmonary embolism. Differential diagnosis is predominantly based on normal vessel size in the high- and low-density areas: inspiration (16a) and expiration (16b)

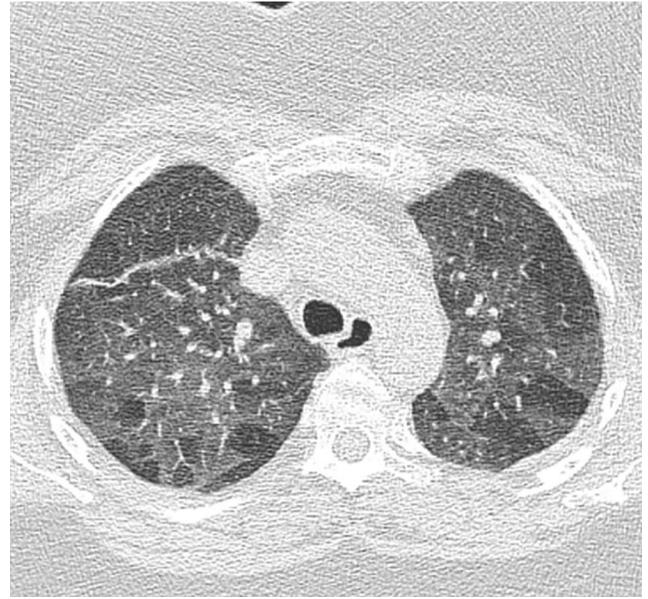
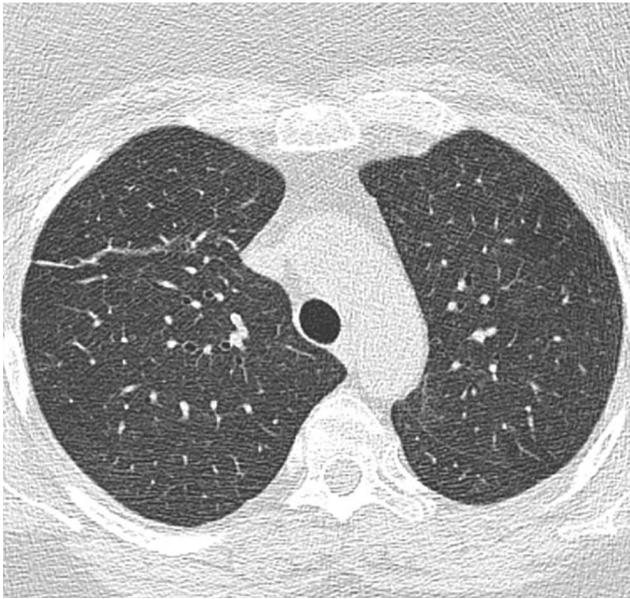


Рисунок 17. КТ ОГК на вдохе (а) и выдохе (б). На скане экспираторной КТ хорошо видны «воздушные ловушки»
Figure 17. CT at end inspiration (a) and at end expiration (b). Multiple large areas of air-trapping are seen in both lungs

Таблица 4. Характер распределения «матового стекла» при различных заболеваниях [2, 4, 11, 13]
Table 4. Localisation of Disease: ground-glass opacities

Неоднородное (неравномерное) распределение Symmetric distribution	Диффузное (однородное) распределение Diffuse distribution
Неспецифическая интерстициальная пневмония/ Nonspecific interstitial pneumonia	Гиперчувствительный пневмонит/ Hypersensitivity pneumonitis
Десквамативная пневмония/ Desquamative interstitial pneumonia	Ассоциированные с курением интерстициальные заболевания легких (респираторный бронхиолит, десквамативная интерстициальная пневмония)/ Smoking related parenchymal lung disease, respiratory bronchiolitis (Respiratory bronchiolitis — interstitial lung disease, Desquamative interstitial pneumonia)
Гиперчувствительный пневмонит/ Hypersensitivity pneumonitis	
Альвеолярный протеиноз/ Alveolar proteinosis	Неспецифическая интерстициальная пневмония/ Nonspecific interstitial pneumonia
ТЭЛА/Pulmonary haemorrhage	Пневмония/Pulmonary infection (viral, bacterial, fungus)
Васкулиты/Vasculitis	Отек легких/Pulmonary oedema
Саркоидоз/Sarcoidosis	ТЭЛА/Pulmonary haemorrhage
	ОРДС/Adult (acute) respiratory distress syndrome
	Острая интерстициальная пневмония/ Acute interstitial pneumonia
	Альвеолярный протеиноз/ Alveolar proteinosis

В то время как при синдроме «мозаичной плотности», вызванной патологией мелких дыхательных путей, патологические участки сохраняют одну и ту же плотность независимо от фаз дыхания или различия в плотности участков еще больше увеличиваются (феномен «воздушной ловушки») (рис. 17).

Для правильной постановки диагноза необходимо изучить особенности распределения «матового стекла». Оно может быть неоднородным или диффузным (таб. 4).

Затемнение типа «матового стекла» также может иметь особенности регионарного распределения в паренхиме легкого (таб. 5).

Заключение

В заключении этой лекции хотелось сказать, что ее целью являлось объяснить клиницистам патогенетические механизмы формирования синдрома «матового стекла» в норме и в патологии. Мы представили основные подходы к выявлению и проведению дифференциального диагноза при КТ-синдромах истинного и ложного «матового стекла» у пациентов с заболеваниями легких. Мы надеемся, наша лекция поможет Вам использовать полученные знания для постановки правильного диагноза, разработки наиболее оптимального алгоритма дополнительных клиничко-инструментальных исследований в ходе диагностического поиска. Однако несмотря на полученные Вами знания механизма возникновения и рентгенологи-

Таблица 5. Особенности регионарного распределения «матового стекла» при различных заболеваниях [2, 4, 11, 13]

Table 5. Distribution of Disease: ground-glass opacities

Преимущественно в верхних отделах/ Upper lung	Преимущественно в нижних отделах/ Lower lung	Диффузное распределение/ Diffuse distribution
Саркоидоз/Sarcoidosis	Отек легких/Pulmonary oedema	Гиперчувствительный пневмонит/ Hypersensitivity pneumonitis
Туберкулез/Tuberculosis	ИЛФ/ Usual interstitial pneumonia [UIP]; idiopathic pulmonary fibrosis and disease associated UIP	Пневмония/ Pulmonary infection (viral, bacterial, fungus)
Хроническая эозинофильная пневмония/ Eosinophilic pneumonia (chronic)	Неспецифическая интерстициальная пневмония/ Nonspecific interstitial pneumonia	Саркоидоз/Sarcoidosis
	Десквамативная интерстициальная пневмония/ Desquamative interstitial pneumonia	
	Липоидная пневмония/ Lymphocytic interstitial pneumonia (Sjögren syndrome, AIDS)	
	Организирующаяся пневмония/Organising pneumonia	
	ТЭЛА/Pulmonary haemorrhage	

ческих особенностей формирования КТ-синдрома «матового стекла» основным моментом, который должен учитывать врач при постановке диагноза, конечно же, является клиническая картина заболевания.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб: ЭЛБИ-СПб. 2003; 371 с.
Tyurin I.E. Computer tomography of the thorax. SPb: ELBE-SPb. 2003; 371 p. [In Russian]
2. Verschakelen J.A., Wever W.De. Medical Radiology. Computed Tomography of the Lung. A Pattern Approach Encyclopedia of Medical Radiology. Berlin: Springer Berlin Heidelberg New York. 2007; 196 p.
3. Collins J. CT signs and patterns of lung disease. Radiol. Clin. North. Am. 2001; 39: 1115—1135.
4. James C. Reed. Chest Radiology. Plain Film Patterns and Differential Diagnoses. Mosby; 2010; 480 p. with 548 illustrations.
5. Тюрин И.Е. Рентгенодиагностика тяжелой пневмонии и гриппа. Лучевая диагностика и терапия. 2016; 1: 13-16. DOI: 10.22328/2079-5343-2016-1-13-16
Tyurin I.E. X-RAY radiology of severe pneumonia and flu. Diagnostic radiology and radiotherapy. 2016; 1:13-16. [In Russian] DOI: 10.22328/2079-5343-2016-1-13-16
6. James C. Reed. Chest Radiology: Patterns and Differential Diagnoses. United States of America: Saunders Elsevier; 2017; 614 p.
7. Nestor Muller C. Silva. The Teaching Files: Chest. United States of America: Saunders Elsevier; 2009.
8. Peter J. Winningham, Santiago Martínez-Jiménez, Melissa L. Rosado-de-Christenson et al. Bronchiolitis: A Practical Approach for the General Radiologist. RadioGraphics. 2017; May-June 37(3): 1-18. DOI: 10.1148/rg.2017160131.
9. Аверьянов А.В. Лесняк В.Н. Коган Е.А. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2016; 248 с.
Averyanov A.V., Lesnyak V.N. Kogan E.A. Rare lung diseases: diagnosis and treatment. М.: «Medical information agency». 2016; 248 p. [In Russian]
10. Georgiadou S.P., Sipsas N.V., Marom E.M. et al. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. Clin. Infect. Dis. 2011; 52 (9): 1144-1155.
11. Тюрин И.Е. Рентгенодиагностика внебольничных пневмоний. Поликлиника. 2013; 3(1): 7-11.
Tyurin I.E. Chest radiographs in patients with pneumonia. Poliklinika. 2013; 3(1): 7-11 [In Russian].
12. Ланге С., Уолш Д. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 432 с.
Lange S., Walsh G. Chest radiographs of lung disease. М.: GEOTAR-Media. 2010; 432 p. [In Russian]
13. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. М.: ООО «МЕДпресс-информ». 2011; 416 с.
Procop M., Galanski M. Spiral and multislice computer tomography of the body. М.: «MEDpress-inform». 2011; 416 p. [In Russian]
14. The National Lung Screening Trial Research Team. N Engl J Med. 2011; 365:395-409.

Ⓐ

Статья получена/Article received 09.04.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication 13.04.2018 г.

Э.Д. Гасымлы*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО, Красноярск, Россия

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ МИАСТЕНИИ ГРАВИС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

E.D. Gasymly*

Federal State Educational Institution of Higher Education «Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky» of the Russian Federation Ministry of Health, Department of Nervous Diseases with a medical rehabilitation course, Krasnoyarsk, Russia

IMMUNOPATHOGENESIS OF MYASTHENIA GRAVIS (REVIEW)

Резюме

Миастения гравис — тяжелое прогрессирующее аутоиммунное заболевание, характеризующееся выработкой антител к структурам нервно-мышечного соединения. Высокая клиническая гетерогенность аутоиммунной миастении и инициализирующее течение повышают актуальность изучения ее патогенеза, поиска специфических методов маркерной диагностики, разработки алгоритмов для прогнозирования особенностей развития заболевания. На сегодняшний день существуют разные подходы в изучении этиологии и патогенеза заболевания, в числе которых серологические, биохимические и генетические теории развития болезни. На протяжении десятков лет ведутся исследования, направленные на поиск новых патогенетических звеньев миастении гравис. На сегодняшний день уже описан ряд антител, которые возможно применять при диагностике миастении гравис; серологическая диагностика миастении стала применяться в клинической практике в качестве «золотого стандарта». Уже разработаны прогностические критерии, описывающие характер течения миастении гравис и типы антител, выделенных в сыворотке крови пациента, описаны механизмы срыва аутопереносимости, запускающие выработку антител к собственным структурам, их генетические основы. С развитием биотехнологических методов, исследователи смогли идентифицировать подтип лимфоцитов, участвующих в развитии миастении. Стало доступно выделение отдельных субпопуляций лимфоцитов. Исследователи продолжают поиски новых мишеней, которые позволяют усовершенствовать диагностику миастении гравис, разработать новые направления в терапии заболевания. Однако несмотря на активное изучение различных механизмов развития миастении, еще остается множество нерешенных задач. В статье кратко описаны основные изученные механизмы развития миастении гравис, что облегчит практикующим врачам понимание сложных механизмов ее патогенеза.

Ключевые слова: аутоиммунная миастения, патогенез миастении гравис, маркеры миастении

Для цитирования: Гасымлы Э.Д. ИММУНОПАТОГЕНЕЗ МИАСТЕНИИ ГРАВИС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архив внутренней медицины. 2018; 8(3): 176-185. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-176-185

Abstract

Myasthenia gravis is a progressive autoimmune disease, which characterized by the production of antibodies to the structures of the neuromuscular junction. High clinical heterogeneity of autoimmune myasthenia, initiating the flow, increases the urgency of studying its pathogenesis, searching for specific methods of marker diagnostics, developing algorithms for predicting the features of the development of the disease. At the present time, there are different approaches to the study of the etiology and pathogenesis of the disease, which include both serological, biochemical, genetic, etc. theory of the development of the disease. For decades, research has been carried out to find new pathogenetic links in myasthenia gravis. Today was described a number of antibodies such as for muscarin (MuSK), ryanodine receptors, to titin, lipoprotein bound receptor 4, cortactin, etc.). The serological diagnosis of myasthenia gravis has been used as a «gold standard» in clinical practice. The prognostic criteria describing the course of myasthenia gravis and the type of antibodies isolated in the blood serum of the patient. Also, already have been developed mechanisms of failure of autotolerance, triggering the production of antibodies to their own structures, and their genetic bases are also described. Thanks to the development of biotechnological methods, the researchers were able to identify the subtype of lymphocytes involved in the development of myasthenia gravis. Isolation of individual subpopulations of lymphocytes also became available. Researchers continue to search for new targets, allowing to improve diagnostics, to develop new directions in the therapy of the disease. However, despite the active study of various mechanisms for the development

*Контакты/Contacts. E-mail: elya_qasimli@mail.ru

of myasthenia gravis, many unresolved problems still remain. The article describes briefly the main mechanisms studied in the development of myasthenia gravis, which in turn facilitates understanding of complex mechanisms of pathogenesis.

Key words: *autoimmune myasthenia gravis, myasthenia gravis pathogenesis, myasthenia gravis markers*

For citation: Gasymly E.D. IMMUNOPATHOGENESIS OF MHAСТИENIA GRAVIS (REVIEW). The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 176-185. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-176-185

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-176-185

HLA — система главного комплекса гистосовместимости, LRP4 — липопроtein-связанный рецепторный белок 4, MuSK — мускариновые рецепторы, T_{рег} — регуляторные Т-клетки, TCR — Т-клеточный рецептор, ИЛ — интерлейкины, Th — Т-хелперы, ФНО — фактор некроза опухоли

Миастения гравис является аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежат механизмы, направленные на синтез антител к структурам нервно-мышечного соединения. Причины, запускающие срыв иммунологической ауто толерантности полностью не определены, его считают мультифакторным заболеванием [9, 10].

Болезнь обладает высокой клинической гетерогенностью, хроническим прогрессирующим течением, поражает преимущественно лиц молодого возраста, имеет инвалидизирующий характер [3, 54, 68, 70, 96]. Аутоиммунная миастения является наиболее распространенной нервно-мышечной патологией, на ее долю приходится до 60% пациентов [2]. Несмотря на повсеместную распространенность [16], патогенез миастении гравис остается малоизученным ввиду разнообразия антигенных «мишеней» нервно-мышечного синапса [9].

Активные исследования аутоиммунных болезней, в том числе миастении гравис, продолжают на протяжении десятков лет. Внимание ученых привлекают как серологические и иммунологические, так и генетические особенности, эндогенные и экзогенные факторы [8]. А также возможное вовлечение в патогенез миастении белковых (например, сурвивин), клеточных (микро-РНК) структур, синаптических холинорецепторов, изменения структур ионных каналов аксона, мышечных структур, и т. д. [10, 44].

В последнее время изучается роль белка сурвивина в патогенезе аутоиммунной миастении. Он функционально важен для деления клеток, апоптоза и, возможно, для биогенеза микро-РНК. А также принимает участие в реализации адаптивных иммунных реакций, контролирует дифференцировку Т-клеток памяти CD4+ и CD8+ и созревание В-клеток. В литературе имеются сведения о возможном применении сурвивина в качестве диагностического и прогностического маркера при ревматоидном артрите, псориазе, легочной артериальной гипертензии, рассеянном склерозе, воспалительных заболеваниях кишечника, миастении гравис [36, 56].

По мнению ряда ученых, компоненты системы комплемента участвуют в блокировании нервно-мышечной передачи, которое клинически проявляется развитием мышечной утомляемости. Блокирование активности системы комплемента у пациентов привело к облегчению симптомов болезни [24, 25, 43, 99].

В истории изучения патогенеза аутоиммунной миастении уже достигнуты некоторые успехи. Определен ряд антител к антигенным структурам при миастении, что может служить дополнительным диагностическим критерием этого заболевания и являться источником информации, позволяющей прогнозировать течение болезни [1, 65, 69].

Исследование концентрации сывороточных маркеров является стандартом для диагностики заболевания. В генетике заболевания определены ряд генов HLA-системы, полиморфизмы которых, возможно, оказывают влияние на развитие миастении.

Авторы статьи попытались описать существующие направления в исследовании вопросов патогенеза аутоиммунной миастении.

Роль антител в патогенезе миастении гравис

Метод определения маркерных антител широко применяется в диагностике аутоиммунных заболеваний [34, 121]. В литературе описан ряд серологических маркеров, имеющих отношение к миастении [107]. Это подчеркивает многообразие механизмов патогенеза и, возможно, служит объяснением существования различий в клинических проявлениях [44, 66]. Определение титра антител к структурам ацетилхолиновых рецепторов входит в ряд критериев диагностики серопозитивной миастении. Превышение референсных значений, по данным литературы, определяется у 80-85% больных, среди которых преобладают пациенты с генерализованной формой [1, 106]. Эпидемиологический анализ пациентов выявил бимодальное распределение повышения титра антител к ацетилхолиновым рецепторам. Серопозитивные пациенты преобладали среди женщин возрастной группы 20-40 лет, и мужчин пожилого возраста 60-80 лет [44].

Кроме субъединиц никотинового рецептора, иммуногенными свойствами обладает ряд других постсинаптических структур (мускариновые рецепторы, липопроtein-связанный рецепторный белок 4 — LRP4), а также мышечные структуры (титин, рианодиновые рецепторы, аргигин) [48, 106].

Примерно в 70% случаев серонегативной формы миастении выявляются антитела к структурам мус-

кариновых рецепторов (MuSK). Причем многие из них имеют тенденцию к тяжелому течению болезни, когда преимущественно поражается дыхательная, бульбарная мускулатура. Такие формы заболевания мало поддаются гормональной терапии и требуют назначения комбинированной иммуносупрессивной терапии [1, 27, 72, 73, 82, 121].

Антитела к липопротеин-связанному рецепторному белку 4 (LRP4) выявляются в 2-27% случаях у двойных серонегативных (антитела к ацетилхолиновому и мускариновому рецептору в крови у таких пациентов не определяются) пациентов. Среди LRP4-позитивных пациентов преобладают пациенты женского пола (2:1), мышечная слабость носит умеренный характер, распределение по мышечным группам сходно с серопозитивными пациентами, но у пятой части ограничивается только глазными проявлениями. Они имеют положительный ответ на ингибиторы ацетилхолинэстеразы [1, 91, 106, 118].

Другим компонентом постсинаптической мембраны является аргинин. Нейронный аргинин представляет собой белок внеклеточного матрикса, используемый мотонейронами для индуцирования кластеризации и пост-функциональной дифференцировки ацетилхолиновых рецепторов. Аргинин связывается с LRP4 с образованием тетрамерного комплекса, который взаимодействует с MuSK и активирует его, чтобы инициировать последующие сигнальные пути [30].

По мнению F. Romi и других исследователей, у серонегативных пациентов в сыворотке крови перспективно изучение антител к структурам поперечнополосатых мышц. К ним относят антитела против компонентов поперечнополосатых скелетной или сердечной мышцы (SH-антитела), антитела против экстракта лимонной кислоты поперечнополосатой мышцы (CA-антитела) и антитела к титину и рианодиновому рецептору (RyR), которые используются в диагностике миастении, имеющей связь с наличием тимомы. Среди них определение комбинации серологических показателей к мышцам, особенно против титина и рианодиновго рецептора, дает максимальную чувствительность и специфичность для выявления тимомы [47, 97].

Антитела к структурам калиевых каналов были зарегистрированы у 12-28% больных миастенией в Японии. Наличие этих антител связано с бульбарными нарушениями, возможными миастеническими кризами, тимомой, миокардитом и удлинением интервала QT на электрокардиограмме, выявлением нейромииотонии на электрофизиологическом исследовании. Однако в европейской популяции указанные маркеры выделены у пациентов с локальными формами миастении, преимущественно глазной формой, у которых на ЭНМГ не выявляются признаки нейромииотонии [86].

У части пациентов, которые относились к категории дважды серонегативных, Gallardo E. в 2014 году

были обнаружены антитела к кортактину, ключевому регулятору перестроек актина в ответ на изменение сигнализации тирозинкиназы [57]. Известно, что актиновые цепи выполняют важную роль в различных клеточных процессах, которые обеспечивают ремоделирование плазматической мембраны и движение внутриклеточных пузырьков и частиц. Кортактин подвержен воздействию тирозинкиназ, его фосфорилирование снижает активность Src-киназ. Фосфорилирование кортактина обеспечивает места связывания специфических сигнальных белков в SH2-доменах, которые могут регулировать ряд клеточных функций. Следует также отметить, что кортактин экспрессируется при раке молочной железы и плоскоклеточной карциномы головы и шеи [12, 28, 53, 57, 87].

Определение сывороточных антител к структурным компонентам нервно-мышечного соединения является важным инструментом, который применяется в практике врачей. Многообразие серологических маркеров может использоваться для прогнозирования характера течения заболевания.

Роль цитокинов в патогенезе миастении гравис

Цитокины играют важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний, обуславливая интенсивность протекания воспалительных изменений в тканях, в т.ч. в нервно-мышечных структурах [101, 103, 115]. В качестве посредников они принимают участие в дифференцировке иммунокомпетентных и гемопоэтических клеток, в формировании механизмов межклеточного взаимодействия, лежащих в основе иммунного ответа. Основная их биологическая активность — регуляция иммунного ответа на всех этапах его развития [117].

В целом следует отметить, что вся эта большая группа эндогенных регуляторов участвует в делении и дифференцировке клеток-предшественников функционально активных иммунокомпетентных клеток, изменении экспрессии антигенов и различных маркеров, хемотаксисе, переключении синтеза иммуноглобулинов, индукции цитотоксичности у макрофагов, пролиферации антиген-чувствительных лимфоцитов, дифференцировке В-клеток в продуценты иммуноглобулинов, переключении синтеза иммуноглобулинов с одного изотипа на другой, обеспечении созревания предшественников цитотоксических Т-клеток до зрелых эффекторов, индукции цитотоксичности у макрофагов, формировании очага воспаления [101, 103].

Цитокины при этом играют координирующую роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний, они принимают участие во взаимодействиях В-лимфоцитов и Т-хелперов (Th) [15]. Так, цитокин может воздействовать на рецепторы самой клетки, которая его

синтезирует, оказывать воздействие на прилегающие клетки, а также на клетки отдаленных органов. Yilmaz и соавт. в 2015 г. на экспериментальной модели аутоиммунной миастении показали, что уменьшение количества цитокинов коррелирует со снижением уровня антител к ацетилхолиновым рецепторам. Учеными выявлена связь между повышением уровня ФНО- α (фактор некроза опухоли α), интерлейкинами 17А и 21 (ИЛ-17А и ИЛ-21) и тяжестью заболевания с MuSK положительной формой миастении [15, 117]. ФНО подавляет активность Т-регуляторных клеток, которые снижают аутореактивность иммунокомпетентных клеток, при этом снижение уровня ФНО приводит к восстановлению функции этих клеток [55].

Способность ИЛ-10, который синтезируется регуляторными Т-клетками типа 4, сдерживать активацию эффекторных иммунных клеток во время аутоиммунных ответов, подчеркивает их существенную роль в поддержании иммунной толерантности. Интерлейкин-27 (ИЛ-27), член семейства гетеродимерных цитокинов ИЛ-12, был идентифицирован как важный цитокин, который подавляет эффектор Th17 и способствует образованию клеток Th1 [84].

Клетки типа Th17 принимают участие в развитии аутоиммунитета. Т-клетки, продуцирующие ИЛ-17 и ИЛ-10, функционируют в подавлении воспалительных реакций [3, 38, 59, 69, 72, 77, 83, 88, 108]. ИЛ-17 присутствует в местах воспаления тканей при аутоиммунных заболеваниях [40]. Также Т-хелперами синтезируется ИЛ-23, который участвует в механизмах нарушения ауто толерантности в центральной нервной системе [58].

Ученые на экспериментальной модели миастении показали, что ИЛ-12 — решающий цитокин для дифференциации Th1-клеток, участвующих в развитии миастении, а ИЛ-10, который является мощным фактором дифференцировки для В-клеток, также способствует развитию миастении. Напротив, ИЛ-4 обладает антагонистическим эффектом, препятствует развитию симптомов миастении. Увеличение уровня ИЛ-10 у пациентов с генерализованной формой миастении значимо выше, чем у пациентов с локальной формой [67, 74, 116].

В работе ряда ученых показано, что у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, увеличивается количество клеток памяти. При стимуляции CD40 у пациентов с миастенией были получены значительно более низкие уровни ИЛ-10 и ИЛ-6, чем в группе контроля. При стимуляции CD40 и В-клеточного рецептора в дополнение к этим цитокинам также уменьшалось производство ФНО- α [116, 117].

Работы Akiyuki Uzawa и соавт. (2016 г) показали, что в сыворотке крови у серопозитивных пациентов происходит увеличение содержания ИЛ-15, ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-28А, ИЛ-35, индуцирующих пролиферацию лиганда, сосудистого эндотелиального фактора

роста. Изменение цитокинового профиля у пациентов указывает роль этих молекул в развитии миастении [101, 102].

Возможно, выявление изменений цитокинового профиля у больных миастенией может служить важным прогностическим фактором в диагностике, а также использоваться в разработке препаратов с новым механизмом действия.

Роль клеток иммунной системы в патогенезе миастении гравис

Защитная функция иммунной системы обеспечивается за счет способности распознавать практически полный спектр возбудителей, наличия иммунологической памяти, направленной на генерацию быстрого ответа, иммунологической толерантности, позволяющей избежать повреждения собственных структур [33, 62]. Известно, что основной причиной выделения в организме большого количества аутоантител является позитивный отбор аутореактивных Т-клеток, избирательная утрата регуляторных Т-клеток. В связи с этим еще одним направлением в исследовании особенностей патогенеза миастении гравис является изучение механизмов ауто толерантности на межклеточном уровне [33].

Участвуя в формировании иммунологической памяти, в узнавании антигена и индукции иммунного ответа, Т-клетки являются одним из ключевых звеньев патогенеза аутоиммунных заболеваний. Т-лимфоциты также обладают способностью распознавать антигены на поверхности вспомогательных клеток (антигенпредставляющих) в комплексе с собственными антигенами гистосовместимости [7, 26, 32, 62, 74].

Существует несколько типов Т-клеток. Популяции Т-клеток различаются как по мембранным маркерам, так и по способу распознавания антигена и выполняемым функциям. На поверхности Т-клеток функционирует рецепторный комплекс с уникальной структурой, обуславливающий функционирование Т-клеток. Кроме основного рецепторного комплекса, на поверхности экспрессируется ряд вспомогательных белковых комплексов — корецепторов. CD4 и CD8, CD3, CD28 — наиболее значимые вспомогательные рецепторные комплексы. Функционально важные корецепторы CD4 и CD8 связаны с тирозинкиназными системами и костимулирующей молекулой [99].

Часть Т-клеток участвует в качестве цитотоксических клеток, снижая чрезмерно интенсивный иммунный ответ и аутоагрессию и выступая в качестве регуляторных Т-клеток (T_{reg}). В барьерных тканях они взаимодействуют с эпителиальными клетками, стимулируя их выживаемость и функциональную активность, способствуя восстановлению эпителия при его повреждениях [74, 108, 113].

Естественные регуляторные Т-клетки предотвращают реакции других Т-лимфоцитов на собственные антигены организма, ограничивая все формы иммунного ответа. Именно эти клетки гарантируют подавление активности аутореактивных клеток, избежавших негативной селекции при развитии. Также в ходе дифференцировки регуляторных клеток на их поверхности экспрессируются другие функционально значимые мембранные молекулы [71, 112]. Ученые также выявили снижение супрессивной активности лимфоцитов при наличии дефекта в структуре T_{reg} [33, 108].

Клетки T_{reg} являются субпопуляцией Т-клеток, которые подавляют активацию других иммунных клеток и тем самым поддерживают гомеостаз иммунной системы. Влияние T_{reg} на патогенез аутоиммунных заболеваний, в том числе миастений, изучается рядом исследователей из разных стран. Исследователи предполагают, что функциональный дефицит клеток T_{reg} может привести к неспособности подавить аутореактивные Т-клетки [65, 67, 109, 114].

Воздействие на эти клетки, по данным некоторых исследователей, перспективное направление в терапии аутоиммунных расстройств. По мнению ряда исследователей именно регуляторные Т-лимфоциты являются наиболее перспективными в изучении патогенеза миастении [97, 107].

Кроме Т-клеток, В-клетки также участвуют в развитии миастении путем продуцирования аутоантител. Изучение клеточных механизмов в развитии аутоиммунного заболевания является перспективным направлением для таргетной терапии [10, 24, 23].

Исследование нарушения функции регуляторных Т-клеток, которые связаны с тяжестью заболевания, вызывают наибольший интерес у ученых. Активно разрабатываются подходы по улучшению, даже исправлению функции Т-лимфоцитов, что можно использовать в лечении миастении и других заболеваний [31, 33, 92, 98, 99].

Роль рецепторов и ферментов в патогенезе миастении гравис

Результатом всех взаимодействий, происходящих на клеточном уровне, являются химические превращения. Ранее изучение каскада сигнальных путей по техническим причинам было недоступно, ученым оставалось только предполагать о возможной роли тех или иных биологических веществ. Внешние факторы, воздействующие на рецепторы клеточной мембраны, приводят к конформационным изменениям их структуры, тем самым приводя к активации ферментативных систем, играющих роль вторичных посредников в реализации сигнала [94, 104].

Еще одним направлением в изучении патогенеза миастении и других аутоиммунных заболеваний является исследование каскада сигнальных путей, обеспечивающих функционирование иммунных клеток. На разных этапах передачи сигнала ее осуществляют молекулы-ферменты (главным образом протеинкиназы, активирующие белки на каждой очередной стадии передачи сигнала), а также адапторные и ГТФ-связывающие белки [6, 113].

Наиболее перспективными в изучении патогенеза миастении являются Т-рецептор связанные сигнальные пути, обусловленные взаимодействием основного рецептора лимфоцитов с молекулами коферментов, а также Toll-подобные рецепторные пути [4, 11, 17, 22, 45, 52, 77].

Конечным продуктом являются транскрипционные факторы, ведущие к изменению активности генов, как следствие усиления или подавления секреторной функции клеток иммунной системы [93].

Т-клеточный рецептор (TCR) обуславливает функциональную активность каждого Т-лимфоцита, это наиболее важная структура на мембране лимфоцита. Он позволяет распознавать только фрагменты антигена, связанные с молекулами гистосовместимости. Каждая Т-клетка имеет свой уникальный по специфичности рецептор. Каждый TCR прочно связан с CD3, а также с молекулами корецептора CD4 или CD8 [38]. TCR и корецепторы связаны ферментом семейства нерецепторных Src-тирозинкиназ (Fyn, Blk, Lyn в В-лимфоцитах, Lck и Fyn — в Т-лимфоцитах) [112]. При антигенной стимуляции происходит его дефосфорилирование, при участии фосфатазы CD45, что приводит к его активации. Активированная Src-киназа (Lck) фосфорилирует ITAM*, связанные с рецептором, что приводит к повышению активности другой киназы — Zap70, которая начинает фосфорилировать адапторные белки: LAT (Linker for Activation of T cells) и SLP-76, BLNK и SLP-65 [109, 114].

Адапторные белки, связываясь с ферментами (тирозинкиназами) Tec-семейства, повышают активность одного из важнейших ключевых ферментов — протеинфосфолипазу Су, которая расщепляет фосфатидилинозитдифосфат на клеточной мембране на фосфатидилинозиттрифосфат и диацилглицерин. Эти молекулы приводят к активации путей, отвечающих за функцию факторов транскрипции NF-кв, NFAT и AP-1, иницируя транскрипцию генов, отвечающих за процессы дифференцировки, пролиферации и эффекторной активности Т-клеток [89].

В генерации сигналов, передаваемых от полипептидных цепей комплекса TCR-CD3 наиболее важно наличие в цитоплазматической части комплекса активационной последовательности ITAM, которая связана с Zap-70, ключевым фактором в передаче сигнала от TCR при его связывании с лигандом [76, 109, 111, 114].

* ITAM — (Immune-receptor-Tyrosine-based-Activation-Motif) — тирозинсодержащие активационные последовательности аминокислот в иммунорецепторах

Кроме CD45, другим ключевым регулятором каскада активации транскрипционных факторов, влияющих на функционирование иммунокомпетентных клеток, является RTPN22 — регулятор иммунного гомеостаза, который ингибирует передачу сигналов T-клеточного рецептора и селективного промотирования интерферонов типа I, после активации рецепторов влияет на активность ZAP-70 посредством Lck-киназы [29, 49]. Следует также отметить, что T-клеточный рецептор за счет связи с другими молекулами, корецепторами, может передавать как сильные, так и слабые сигналы, которые необходимы как для поддержания выживания клеток на периферии, так и для создания механизмов аутоотолерантности [112].

Таким образом, патологии в структуре этого комплекса могут привести к дисфункции T-клеток и развитию аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунный сахарный диабет, системная красная волчанка и системная склеродермия [46]. Поскольку большинство аутоиммунных заболеваний считаются специфичными к антигену, то патология в структуре T-клеточного рецептора, или нарушение его функциональной активности играют решающую роль в патогенезе заболеваний [13, 89].

Каждый рецепторный комплекс имеет связи с внутриклеточной системой ферментов, наиболее важной являются тирозинкиназы, фосфотазы.

Функция тирозинкиназ заключается в субстратном фосфорилировании по остатку тирозина белков-мишеней, это для их активации и проявления функций клеток. Наиболее доказана роль RTPN22 и CD45 в развитии ряда аутоиммунных заболеваний, имеются отдельные сведения об их роли в патогенезе миастении [14, 31, 61, 77, 105].

Основную роль в переводе рецепторных киназ в «рабочее» состояние выполняет молекула CD45, которая обладает активностью тирозинфосфатазы (двойной). Дефицит CD45 приводит к развитию проявлений тяжелого комбинированного иммунодефицита. CD45 выполняет роль генетического модификатора при аутоиммунных, инфекционных и злокачественных заболеваниях. Его экспрессия ограничивается всеми ядрами гемопоэтических клеток. В целом, уровни его экспрессии увеличиваются с созреванием клеток. Существует несколько изоформ, функциональная активность которых влияет на функционирование T-клеток [105].

В некоторых работах показано снижение экспрессии CD45 у пациентов с СКВ по сравнению с группой контроля. Однако сведения о возможном участии CD45 в патогенезе миастении противоречивы [54, 84].

Другим ферментом, играющим роль мощного ингибитора активации T-клеточной сигнализации, явля-

ется RTPN22, за счет процессов дефосфорилирования. Он подавляет функцию Lck и Fyn, активирует Lyp-ферментативный путь [20, 29, 37, 80, 82].

В ряде исследований была показана связь RTPN22 с развитием таких заболеваний, как СД1 типа, ревматоидный артрит и СКВ, а также его роль в повышении риска развития ювенильного идиопатического артрита, тиреотоксикоза, аутоиммунного тиреоидита, миастении, генерализованного витилиго и др. заболеваний, относящихся к группе аутоиммунных [14, 61].

Роль генов в патогенезе миастении гравис

По современным данным механизмы нарушения толерантности к аутоантигенам связывают с изменениями экспрессии аутоантигенов, вызванными воздействием повреждающих факторов, а также генетическими особенностями. Многие генетические факторы влияют на предрасположенность и начало заболевания [19, 35]. Известно, что отсутствие иммунного ответа на собственные антигены является следствием формирования иммунологической толерантности на определенном этапе индивидуального развития. Существуют как активные, так и пассивные механизмы формирования аутоотолерантности. Пассивные механизмы — игнорирование аутоантигенов иммунной системой, обусловленное их низкой концентрацией, либо изоляцией от нее. Активные включают в себя элиминацию аутоспецифических клонов, исправление генов ауторецепторов, индукцию анергии аутоспецифических клонов, подавление иммунного ответа регуляторными клетками. На сегодняшний день ведется поиск новых генов-кандидатов, принимающих участие в патогенезе заболевания [18, 19, 60].

Более тридцати лет назад идентифицированы гены HLA-системы (главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II локус)*, которые связывают с повышенным риском развития миастении [39, 50]. Во время исследований, проведенных в последнее десятилетие, выделены такие гены, как ген протеинтирозинфосфатазы нерцепторный тип 22 (RTPN22), TNFAIP3 — ген взаимодействующих белков 1 (TNIP1), ген цитотоксического T-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA4), а также ряд других генов [19, 24, 64].

У больных детского возраста также выявлена взаимосвязь с указанными генами [42]. Этот факт может стать аргументом в пользу теории единых генетических механизмов формирования нарушений нервно-мышечной передачи.

* МНС (аббр. от англ. *Main Hystocompatibility Complex*); у человека МНС был описан несколько позже в работах Дж. Доссе. Его обозначили как HLA (аббр. от англ. *Human Leukocyte Antigen*), так как он ассоциирован с лейкоцитами; различают два основных класса молекул МНС: условно принято, что МНС I класса индуцирует преимущественно клеточный иммунный ответ, МНС II класса — гуморальный

Считается, что связь миастении с рядом других аутоиммунных заболеваний в последнее время становится более очевидной, у многих пациентов часто имеется отягощенный анамнез, или семейный анамнез по ряду других заболеваний, наиболее часто упоминается о связи миастении с аутоиммунным тиреоидитом, ревматоидным артритом, сахарным диабетом 1 типа [34, 75].

По данным разных авторов, у больных молодого возраста наиболее часто миастения ассоциирована с генами *PTPN22* (ген, кодирующий тирозинфосфатазу*, его дефект приводит к повышению аутореактивности), *HLA* и *TNFAIP3* [63]. Ключевыми генами, принимающими участие в развитии миастении, являются *IRF5* (ген регуляторного фактора интерферона-5), *TNFAIP3* (ген предрасположенности ФНО- α -индуцированный белок 3, также известный как A20), и ген интерлейкина-10 (*IL10*); гены *TNFSRF1* и *CTLA4***, из-за их регулирующей функции, имеют связь с миастенией пожилых.

Поэтому целесообразно изучение в развитии миастении роли генов, относящихся не только к HLA-системе [49, 39].

Заключение

На сегодняшний день остается еще множество вопросов, касающихся особенностей патогенеза миастении. Исследователи продолжают поиски новых мишеней, позволяющих усовершенствовать диагностику, разработать новые направления в терапии заболевания. Так, помимо выделенных еще в 70-80-х годах антител к ацетилхолиновым рецепторам, определены другие антитела (к мускариновым, риадиноновым рецепторам, к титину, к липопротеинсвязанному рецептору 4 и т. д.). Описаны различия клинических проявлений миастении у пациентов с разными серологическими маркерами.

С развитием биотехнологических методов исследователи смогли идентифицировать подтип лимфоцитов, участвующих в развитии миастении. Стало доступно выделение отдельных популяций лимфоцитов в крови у пациентов, изучение их функции в условиях *in vitro*. Развитие генетических технологий, расшифровка генома человека, позволили изучать роль генов, относящихся не только к HLA-системе, в патогенезе миастении. Однако, несмотря на активное изучение различных механизмов развития миастении, еще остается множество нерешенных проблем.

Достигнутые успехи являются предпосылками для поиска новых терапевтических мишеней. С каждым годом растет количество исследований, направленных на сопоставление клинических проявлений в зависимости от серологических и генетических особенностей пациентов [41, 68, 114].

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Дедаев С.И. Антитела к аутоантигенным мишеням при миастении и их значение в клинической практике. Нервно-мышечные болезни. 2014; 2:6-15. doi: 10.17650/2222-8721-2014-0-2
Dedaev S.I. Antibodies to autoantigen targets in myasthenia gravis and their importance for the clinical practice. Neuromuscular diseases. 2014; 2: 6-15 [In Russian]. doi: 10.17650 / 2222-8721-2014-0-2
2. Романова Т.В. Пути оптимизации диагностической и лечебной помощи больным миастенией (анализ опыта работы миастенического центра). Практическая медицина. 2012; 2(57): 153-7.
Romanova T.V. Ways of optimizing diagnostic and therapeutic care for patients with myasthenia gravis (an analysis of the experience of the work of the myasthenic center). Practical medicine. 2012; 2 (57): 153-7 [In Russian].
3. Смолин А.И. Современные аспекты клиники и диагностики миастении. Сибирский медицинский журнал. 2013; 3: 12-14.
Smolin A.I. The modern aspects of the clinic and diagnosis of myasthenia gravis. Siberian Medical Journal. 2013; 3: 12-14 [In Russian].
4. Anaya J.M. Common mechanisms — of autoimmune diseases (the autoimmune tautology). Autoimmun. Rev. 2012; 11: 781-4.
5. Aricha R., Mizrachi K., Fuchs S., Souroujon M.C. Blocking of IL-6 suppresses experimental autoimmune myasthenia gravis. J Autoimmun 2011; 36:135-41.
6. Arimura Y. and Yagi J. Comprehensive expression profiles of genes for protein tyrosine phosphatases in immune cells. Sci. Signal. 2010; 3(137): 1
7. Bacher P., Schink C., Teutschbein J. et al. Antigen-Reactive T Cell Enrichment for Direct, High-Resolution Analysis of the Human Naive and Memory Th Cell Repertoire. J Immunol 2013; 190 (8): 3967-76; doi:10.4049/jimmunol.1202221
8. Berrih-Aknin S., Frenkian-Cuvelier M., Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. J. Autoimmun. 2014; 4(8-49): 143-8. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.003
9. Berrih-Aknin S., Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. J. Autoimmun. 2014; 52:90-100. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.011.
10. Berrih-Aknin S., Ragheb S., Panse R.L. et al. Ectopic germinal centers, BAFF and anti-B-cell therapy in myasthenia gravis. Autoimmun Rev. 2013; 12(9): 885-93. doi:10.1016/j.autrev.2013.03.01

* Тирозинфосфатаза функционирует как ключевой регулятор иммунного гомеостаза. В норме она ингибирует передачу сигналов Т-клеточного рецептора и избирательно стимулирует ответ интерферона I типа в миелоидных клетках его дефект приводит к повышению аутореактивности [44, 61, 95]

** Ген *CTLA4* больше синтезируется активированными Т-клеткам. Он увеличивает Т-клеточную подвижность и уменьшает контактные периоды между Т-клетками и антиген-представляющими клетками, что приводит к снижению продукции цитокинов и пролиферации. Дефект гена *CTLA4*, оказывает существенное влияние на Т-клеточное звено иммунитета, независимо от возраста [98]

11. Berrih-Aknin S. Myasthenia gravis: paradox versus paradigm in autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2014; 52: 1–28.
12. Berrih-Aknin S. Cortactin: A new target in autoimmune myositis and Myasthenia Gravis. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(10): 1001-2. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.037
13. Borroto A., Reyes-Garau D., Jiménez M.A. et al. First-in-class inhibitor of the T cell receptor for the treatment of autoimmune diseases. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8(370):1-16. doi:10.1126/scitranslmed.aaf2140
14. Bottini N., Peterso E.J. Tyrosine Phosphatase PTPN22: Multifunctional Regulator of Immune Signaling, Development, and Disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2014; 32: 83–119. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120249
15. Cao Y., Amezcua R.A., Kleinstein S.H. et al. Autoreactive T Cells from Patients with Myasthenia Gravis Are Characterized by Elevated IL-17, IFN- γ , and GM-CSF and Diminished IL-10 Production. *J. Immunol.* 2016; 196(5): 2075–84. doi:10.4049/jimmunol.1501339
16. Carr A.S., Cardwell C.R., McCarron P.O., McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 2010; 10: 46.
17. Cavalcante P., Barzago C., Baggi F., Toll-like receptors 7 and 9 in myasthenia gravis thymus: amplifiers of autoimmunity? et al. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2018; 1413(1):11-24. doi:10.1111/nyas.13534 .
18. Cavalcante P., Bernasconi P., Mantegazza R. Autoimmune mechanisms in myasthenia gravis. *Curr. Opin. Neurol.* 2012; 25(5): 621–629.
19. Cavalcante P., Cufi P., Mantegazza R. et al. Etiology of myasthenia gravis: Innate immunity signature in pathological thymus. *J. Autoimmun. Rev.* 2013; 12: 863–74. doi:10.1016/j.autrev.2013.03.010 .
20. Chuang W.Y., Ströbel P., Belharazem D. et al. The PTPN22 gain-of-function 1858T(+) genotypes correlate with low IL-2 expression in thymomas and predispose to myasthenia gravis. *Genes and Immunity.* 2009;10(8): 667–72.
21. Collongues N., Casez O., Lacour A. et al. Rituximab in refractory and non-refractory myasthenia: a retrospective multicenter study. *Muscle Nerve* Nov 2012; 46(5): 687–91.
22. Cordiglieri C., Marolda R., Franz S. et al. Innate immunity in myasthenia gravis thymus: pathogenic effects of Toll-like receptor 4 signaling on autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2014; 52: 74–89. doi:10.1016/j.jaut.2013.12.013.
23. Dalakas M.C. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* 2008; 4(10): 557–67.
24. Dalakas M.C. Biologics and other novel approaches and new therapeutic options in myasthenia gravis: a view to the future. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 2012; 1274: 168.
25. Dalakas M.C. Novel future therapeutic options in Myasthenia Gravis. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12(9): 936–41. doi:10.1016/j.autrev.2013.03.006
26. Danikowski K.M., Jayaraman S., Prabhakar Danikowski B.C. et al. Regulatory T cells in multiple sclerosis and myasthenia gravis. *Journal of Neuroinflammation.* 2017; 14(117): 1-16. doi:10.1186/s12974-017-0892-8
27. Evoli A., Padua L. Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase. *Autoimmun. Rev* 2013; 12: 931–5.
28. Gallardo E., Martínez-Hernández E., Titulaer M.J. et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(10): 1003-7. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.03
29. Garth L., Svensson L., Sanchez-Blanco C. et al. Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? *Cope FEBS Letters.* 2011; 585: 3689–98. doi:10.1016/j.febslet.2011.04.032
30. Gasperi C., Melms A., Schoser B. et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology.* 2014; 82(22): 1976–83. doi:10.1212/WNL.0000000000000478.
31. Ge Y., Onengut-Gumuscu S., Quinlan A.R. et al. Targeted Deep Sequencing in Multiple-Affected Sibships of European Ancestry Identifies Rare Deleterious Variants in PTPN22 That Confer Risk for Type 1. *J. Diabetes.* 2016; 65(3): 794–802. doi:10.2337/db15-0322
32. Geiger R., Duhon T, Lanzavecchia A., Sallusto F. Human naive and memory CD4+ T cell repertoires specific for naturally processed antigens analyzed using libraries of amplified T cells. *J. Exp. Med.* 2009; 206: 1525–34. doi:10.1084/jem.20090504
33. Gertel-Lapter S., Mizrahi K., Berrih-Aknin S. et al. Impairment of regulatory T cells in myasthenia gravis: Studies in an experimental model. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12: 894–903.
34. Gilhus N.E., Skeie G.O., Romi F., Lazaridis K., Zisimopoulou P., Tzaratos S. Myasthenia gravis—autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat. Rev. Neurol.* 2016; 12: 259–68. doi:10.1038/nrneurol.2016.44
35. Giraud M., Vandiedonck C., Garchon H.J. Genetic factors in autoimmune myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008; 1132: 180–192.
36. Gravina G., Wasén C., Garcia-Bonete M.J. et al. Survivin in autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2013; 16(8): 845–55. doi:10.1016/j.autrev.2017.05.016
37. Greve B., Hoffmann P., Illes Z. et al. The autoimmunity-related polymorphism PTPN22 1858C/T is associated with Cortactin: A new target in autoimmune myositis and Myasthenia Gravis anti-titin antibody-positive myasthenia gravis. *Human Immunology.* 2009; 70(7): 540–2.
38. Guy C.S., Vignali K.M., Temirov J. et al. Distinct TCR signaling pathways drive proliferation and cytokine production in T cells. *Nat. Immunol.* 2013; 14(3): 262–70. doi:10.1038/ni.2538.
39. Hamza T.H., Zabetian C.P., Tenesa A. et al. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease. *Nat. Genet.* 2010; 42(9): 781–5.
40. Hemdan N.Y., Birkenmeier G., Wichmann G, Abu El-Saad A.M., Krieger T, Conrad K. et al. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9: 785–92.
41. Hong Y., Li H.-F., Skeie G.O. et al. Autoantibody profile and clinical characteristics in a cohort of Chinese adult myasthenia gravis patients. *J. Neuroimmunol.* 2016; 298: 51–7.
42. Hong Y., Skeie G.O., Zisimopoulou P. et al. Juvenile-onset myasthenia gravis: autoantibody status, clinical characteristics and genetic polymorphisms. *Journal of Neurology.* 2017; 264(5): 955–62. doi:10.1007/s00415-017-8478-z
43. Howard J.F., Utsugisawa K., Benatar M. et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2017. Dec; 16(12): 976–986. doi:10.1016/S1474-4422(17)30369-1. Epub 2017 Oct 20.
44. Huijbers M.G., Lipka A.F., Plomp J.J. et al. Pathogenic immune mechanisms at the neuromuscular synapse: the role of specific antibody-binding epitopes in myasthenia gravis. *J. Int. Med.* 2014; 275: 12–26. doi:10.1111/joim.12163
45. Hurst J., Landenberg P. Toll-like receptors and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2008; 7: 204–8.
46. Hwang S., Song K.D., Lesourne R. et al. Reduced TCR signaling potential impairs negative selection but does not result in autoimmune disease. *J. Exp. Med.* 2012; 209(10): 1781–95.

47. Irani S.R., Alexander S., Waters P. et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133(9): 2734–48.
48. Jacob S., Viegas S., Leite M.I. et al. Presence and pathogenic relevance of antibodies to clustered acetylcholine receptor in ocular and generalized myasthenia gravis. *Arch. Neurol.* 2012; 69: 994–1001.
49. Jofra T., Di Fonte R., Hutchinson T.E. et al. Tyrosine phosphatase PTPN22 has dual roles in promoting pathogen versus homeostatic-driven CD8 T-cell responses. *Immunol. Cell. Biol.* 2017; 95(2): 121–128. doi: 10.1038/icb.2016.92.
50. Kanai T., Uzawa A., Kawaguchi N. et al. HLA-DRB1*14 and DQB1*05 are associated with Japanese anti-MuSK antibody-positive myasthenia gravis patients. *J. Neurol. Sci.* 2016; 363: 116–8.
51. Katzberg H.D., Barnett C., Merkies I.S. et al. Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. *J. Muscle. Nerve.* 2014; 49(5): 661–5.
52. Kawasaki T., Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front. Immunol.* 2014; 5: 461.
53. Kirkbride K.C., Sung B.H., Sinha S., Weaver A.M. Cortactin: a multi-functional regulator of cellular invasiveness. *Cell. Adh. Migr.* 2011; 5: 187–98.
54. Kirsten H., Blume M., Emmrich F. et al. No association between systemic sclerosis and C77G polymorphism in the human PTPRC (CD45) gene. *J. Rheumatol.* 2008; 35: 1817–9.
55. Kitz A., de Marcken M, Gautron A.S. et al. AKT isoforms modulate Th1-like Treg generation and function in human autoimmune disease. *EMBO Rep.* 2016; 17(8): 1169–83. doi: 10.15252/embr.201541905.
56. Kusner L.L., Ciesielski M.J., Marx A. et al. Survivin as a potential mediator to support autoreactive cell survival in myasthenia gravis: a human and animal model study. *PLoS One.* 2014; 9(7): 102231. doi: 10.1371/journal.pone.0102231
57. Labrador-Horrill M., Martínez M.A., Selva-O'Callaghana A. et al. Identification of a novel myositis-associated antibody directed against cortactin. *Autoimmun. Rev.* 2014;13(10): 1008–12. doi:10.1016/j.autrev.2014.08.038
58. Langrish C.L., Chen Y., Blumenschein W.M. et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 233–40.
59. Lee Y., Awasthi A., Yosef N., Quintana F.J., Xiao S. et al. Induction and molecular signature of pathogenic TH17 cells. *Nat Immunol* 2012; 13: 991–9. doi:10.1038/ni.2416. doi: 10.1038/ni.2416.
60. Li H.F., Hong Y., Zhang X. et al. Gene Polymorphisms for both auto-antigen and immune-modulating proteins are associated with the susceptibility of autoimmune myasthenia gravis. *Mol. Neurobiol.* 2016; 54(6): 4771–4780. doi: 10.1007/s12035-016-0024-y.
61. Li X., Mingliao N., Yang H. et al. Review Article Protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22 (PTPN22) gene R620W polymorphism is associated with inflammatory bowel disease risk. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2017; 10(7): 9857–63.
62. Lindsay B. The immune system. *Nicholson Essays in Biochemistry.* 2016; 60: 275–301. doi: 10.1042/EBC20160017
63. Lopomo A., Berrih-Aknin S. Autoimmune Thyroiditis and Myasthenia Gravis. *Front. Endocrinol.* 2017; 8: 169. doi: 10.3389/fendo.2017.00169.
64. Maniaol A.H., Elsaï A., Lorentzen A.R. et al. Late onset myasthenia gravis is associated with HLA DRB1*15:01 in the Norwegian population. *PLoS One.* 2012; 7(5): 36603.
65. Masuda M., Matsumoto M, Tanaka S. et al. Clinical implication of peripheral CD4+CD25+ regulatory T cells and Th17 cells in myasthenia gravis patients. *J. Neuroimmunol.* 2010; 225: 123–31.
66. Masuda T., Motomura M., Utsugisawa K. et al. Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2012; 83: 935–40.
67. Matsui N., Nakane S., Saito F. et al. Undiminished regulatory T cells in the thymus of patients with myasthenia gravis. *Neurology.* 2010; 74: 816–20.
68. Melzer N., Ruck T., Fuhr P. et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the guidelines of the German Neurological Society. *J. Neurol.* 2016; 263(8): 1473–94. doi: 10.1007/s00415-016-8045-z
69. Meriglioli M.N., Sanders D.B. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2012; 8(5): 427–38.
70. Meyer A., Levy Y. Chapter 33: Geoepidemiology of myasthenia gravis. *J. Autoimmun. Rev.* 2010; 9: 383–6. doi:10.1016/j.autrev.2009.11.011
71. Miyara M., Gorochov G., Ehrenstein M., Musset L., Sakaguchi S., Amoura Z. Human FoxP3+ regulatory T cells in systemic autoimmune. *Autoimmun. Rev.* 2011; 12: 744–55.
72. Mori S., Kubo S., Akiyoshi T. et al. Antibodies against muscle-specific kinase impair both presynaptic and postsynaptic functions in a murine model of myasthenia gravis. *Am. J. Pathol.* 2012; 180: 798–810.
73. Mori S., Shigemoto K. Mechanisms associated with the pathogenicity of antibodies against muscle-specific kinase in myasthenia gravis. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12: 912–7.
74. Mu L., Sun B., Kong Q. et al. Disequilibrium of T helper type 1, 2 and 17 cells and regulatory T cells during the development of experimental autoimmune myasthenia gravis. *Immunology.* 2009; 128: 826–36.
75. Nabi G., Akhter N., Wahid M. et al. Meta-analysis reveals PTPN22 1858C/T polymorphism confers susceptibility to rheumatoid arthritis in Caucasian but not in Asian population. *J. Autoimmun.* 2016; 49(3): 197–210. doi: 10.3109/08916934.2015.1134514.
76. Notarangelo L.D. Immunodeficiency and Immune Dysregulation Associated with Proximal Defects of T Cell Receptor Signaling. *Curr. Opin. Immunol.* 2014; 10: 97–101. doi: 10.1016/j.coi.2014.10.003
77. O'Neill L.A., Golenbock D., Bowie A.G. The history of Toll-like receptors —redefining innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13: 453–60.
78. Pevzner A., Schoser B., Peters K. et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *Journal of Neurology.* 2011; 259(3): 427–35.
79. Phillips W.D., Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000 Faculty Rev.* 2016; 5: 1513. doi: 10.12688/f1000research.8206.1
80. Pierce S.K., Liu W. The tipping points in the initiation of B cell signaling: how small changes make big differences. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (11): 767–77.
81. Pot C., Apetoh L. Lione, Kuchroo V.K. Type 1 regulatory T cells (Th1) in autoimmunity. *Seminars in Immunology.* 2011; 23(3): 202–8. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2011.07.005>
82. Provenzano C., Ricciardi R., Scuderi F. et al. PTPN22 and myasthenia gravis: replication in an Italian population and meta-analysis of literature data. *J. Neuromusc. Disord.* 2012; 22(2): 131–8.
83. Punga A.R., Lin S., Oliveri F. et al. Muscle-selective synaptic disassembly and reorganization in MuSK antibody positive MG mice. *Exp. Neurol.* 2011; 230(2): 207–17. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.04.018.

84. Ramanujam R., Pirskanen R., Hammarström L. The CD45 77C/G allele is not associated with myasthenia gravis — a reassessment of the potential role of CD45 in autoimmunity. *BMC Res. Notes.* 2010; 3: 292. doi: 10.1186/1756-0500-3-292
85. Roche J.C., Capablo J.L., Larrad L. et al. Increased serum interleukin-17 levels in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2011; 44: 278–80.
86. Romi F., Suzuki S., Suzuki N. et al. Anti-voltage-gated potassium channel Kv1.4 antibodies in myasthenia gravis. *Journal of Neurology.* 2012; 259(7): 1312–16.
87. Romi F., Suzuki S., Suzuki N. et al. Clinical Characteristics of Patients with Double-Seronegative Myasthenia Gravis and Antibodies to Contactin. *J. Neurol.* 2012; 259: 1312. doi:10.1007/s00415-011-6344-y
88. Sabatos-Peyton C.A., Verhagen J., Wraith D.C. Antigen-specific immunotherapy of autoimmune and allergic diseases. *Curr. Opin. Immunol.* 2010; 22(5): 609–15.
89. Sakaguchi S., Benham H., Cope A.P. et al. T-cell receptor signaling and the pathogenesis of autoimmune arthritis: insights from mouse and man. *Immunol. Cell. Biol.* 2012; 90(3): 277–87. doi: 10.1038/icb.2012.4.
90. Selmi C. Autoimmunity in 2010. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10: 725–32.
91. Shen C., Lu Y., Zhang B. et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 5190–202.
92. Sheng J.R., Muthusamy T., Prabhakar B.S. et al. GM-CSF-induced regulatory T cells selectively inhibit anti-acetylcholine receptor-specific immune responses in experimental myasthenia gravis. *J. Neuroimmunol.* 2011; 240–241: 65–73.
93. Shin D.S., Jordan A., Basu S. et al. Regulatory T cells suppress CD4+ T cells through NFAT-dependent transcriptional mechanisms. *EMBO Rep.* 2014; 15(9): 991–9.
94. Stanford S.M., Rapini N., Bottini N. Regulation of TCR signalling by tyrosine phosphatases: from immune homeostasis to autoimmunity. *Immunology.* 2012; 137(1): 1–19. doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03591.x
95. Stanford S.M., Bottini N. PTPN22: the archetypal non-HLA autoimmunity gene. *J. Nat. Rev. Rheumatol.* 2014; 10: 602–11. doi:10.1038/nrrheum.2014.109
96. Suh J., Goldstein J.M., Nowak R.J. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale. J. Biol. Med.* 2013; 86(2): 255–60.
97. Suzuki S., Nagane Y., Suzuki N. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Dis.* 2011; 2011: 740583. doi: 10.4061/2011/740583.
98. Tavares N.A.C., Santos M.M.S., Moura R. et al. Association of TNF- α , CTLA4, and PTPN22 polymorphisms with type 1 diabetes and other autoimmune diseases in Brazil. *Genetics and Molecular Research.* 2015; 14 (4): 18936–44. doi:10.4238/2015.December.28.42
99. Thiruppathi M., Rowin J., Jiang Q.L. et al. Functional defect in regulatory T cells in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012; 1274(1): 68–76. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06840.x
100. Tuzun E., Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12: 904–11. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.003.
101. Uzawa A., Kanai T., Kawaguchi N. et al. Changes in inflammatory cytokine networks in myasthenia gravis. *Sci. Rep.* 2016; 6: 25886–91. doi: 10.1038/srep25886
102. Uzawa A., Kawaguchi N., Kanai T. et al. Relationship between damage-associated molecular patterns and cytokines in myasthenia gravis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology.* 2016; 7(4): 357–60.
103. Uzawa A., Kawaguchi N., Himuro K. et al. Serum cytokine and chemokine profiles in patients with myasthenia gravis. *Clin. Exp. Immunol.* 2014; 176: 232–7.
104. van der Merwe P.A., Dushek O. Mechanisms for T cell receptor triggering. *Nat. Rev.* 2011; 11: 47–55.
105. Vang T., Miletic A.V. Protein tyrosine phosphatases in autoimmunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2008, 26: 29–55.
106. Verschuuren J.J., Huijbers M.G., Plomp J.J., et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun. Rev.* 2013; 12(9): 918–923. 10.1016/j.autrev.2013.03.001
107. Vincent A., Huda S., Cao M. Serological and experimental studies in different forms of myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018 Feb 29; 1413(1): 143–53.
108. Walker L.S. Regulatory T cells overturned: the effectors fight back. *Immunology.* 2009; 126: 466–474.
109. Wang H., Kadlecsek T.A., Au-Yeung B.B. et al. ZAP-70: An Essential Kinase in T-cell Signaling. *Perspect Biol.* 2010; 2: 002279.
110. Wang L., Zhang Y., He M. Clinical predictors for the prognosis of myasthenia gravis *BMC Neurol.* 2017; 17: 77. doi: 10.1186/s12883-017-0857-7
111. Wang W.W., Hao H.J., Gao F. Detection of multiple antibodies in myasthenia gravis and its clinical significance. *Chin. Med. J. (Engl).* 2010; 123: 2555–8.
112. Weiss A. The right team at the right time to go for a home run: tyrosine kinase activation by the TCR. *Nat. Immunol.* 2010; 11: 101–4.
113. Workman C.J., Szymczak-Workman A.L., Collison L.W. et al. The development and function of regulatory T cells. *Cell. Mol. Life Sci.* 200; 66: 2603–22.
114. Yan Q., Barros T., Visperas P.R. et al. Structural Basis for Activation of ZAP-70 by Phosphorylation of the SH2-Kinase Linker. *Molecular and Cellular Biology.* 2013; 33(11): 2188–2201.
115. Yeha J.-H., Wang S.-H., Chienc P.-J. et al. Changes in serum cytokine levels during plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *European Journal of Neurology.* 2009; 16: 1318–22. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02729.x
116. Yilmaz V., Oflazer P., Aysal F. et al. B cells produce less IL-10, IL-6 and TNF- α in myasthenia gravis. 2014; 23: 201–7. doi:10.3109/08916934.2014.992517
117. Yilmaz V., Oflazer P., Aysal F. et al. Differential Cytokine Changes in Patients with Myasthenia Gravis with Antibodies against AChR and MuSK. *PLoS ONE.* 2015; 10(4): 1–12.
118. Yumoto N., Kim N., Burden S.J. Lrp4 is a retrograde signal for presynaptic differentiation at neuromuscular synapses. *Nature.* 2012; 489: 438–42.
119. Zhang B., Shen C., Bealmeas B. et al. Autoantibodies to Agrin in Myasthenia Gravis Patients. *PLoS ONE.* 2014; 9(3): 91816. doi:10.1371/journal.pone.0091816
120. Zielinski C.E., Mele F., Aschenbrenner D. et al. Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN- γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β . *Nature.* 2012; 484(7395): 514–8. doi: 10.1038/nature10957
121. Zisimopoulou P., Brenner T., Trakas N., Tzartos S.J. Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens. *Autoimmun Rev.* 2013; 12: 924–30.

A

Статья получена/Article received 13.03.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
15.05.2018 г.

Л.Ю. Ильченко*^{1,2}, И.Г. Никитин¹

¹— Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения, Москва, Россия

²— Государственное учреждение здравоохранения «Городская больница имени В.М. Буянова» Департамента Здравоохранения Москвы, Москва, Россия

ГИПЕРАММОНИЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ НА ДОЦИРРОТИЧЕСКОЙ СТАДИИ: КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛЬНОСТЬ?

L.Yu. Ilchenko*^{1,2}, I.G. Nikitin¹

¹Internal Medicine Department N 2 of the Russian National Research Medical University n.a. Pirogov, Moscow, Russia

²The City Clinical Hospital n.a. V.M. Buyanov of Healthcare Department of Moscow, Moscow, Russia

HYPERAMMONIUM IN PATIENTS WITH PRECIRRHOSIS STAGE: CLINICAL REALITY?

Резюме

Аммиак относится к основным нейро- и цитотоксическим метаболитам в организме человека. Установлены его гепатотоксические свойства. Аммиак индуцирует образование активных форм кислорода, уменьшает активность эндотелиальной NO-синтазы, дозозависимо снижает клеточный метаболизм и пролиферацию звездчатых клеток, способствует усилению процессов фиброгенеза, нарушению внутривенной гемодинамики и, соответственно, формированию портальной гипертензии. В статье рассматриваются причины гипераммониемии при патологических состояниях и нарушениях физиологических функций. Повышенное содержание аммиака ассоциировано не только с различными нейропсихическими нарушениями при циррозе печени, но и наблюдаются у пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. Отражением наличия минимальной печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническими гепатитами являются когнитивные нарушения, которые проявляются снижением концентрации внимания, в частности, при управлении автомобилем. Воздействие на гипераммониемию становится мишенью для терапии при стеатогепатитах различной этиологии. У пациентов с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии применение пероральной формы L-орнитина-L-аспартата эффективно снижает уровень аммиака в крови, улучшает когнитивные функции и положительно влияет на функциональное состояние печени.

Ключевые слова: *стеатоз, стеатогепатит, хронический гепатит С, печеночная энцефалопатия, гипераммониемия, L-орнитина-L-аспартам*

Для цитирования: Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г. ГИПЕРАММОНИЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ НА ДОЦИРРОТИЧЕСКОЙ СТАДИИ: КЛИНИЧЕСКАЯ РЕАЛЬНОСТЬ? Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(3): 186-193. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-186-193

Abstract

Ammonia belongs to the common neuro- and cytotoxic metabolites in the human. It is established that ammonia has hepatotoxic properties. Ammonia induces the formation of oxygen active forms, reduces the activity of endothelial NO synthase, dose-dependently decreases the cellular metabolism and proliferation of stellate cells, and promotes fibrogenesis, disturbance of intrahepatic hemodynamics and, accordingly, the formation of portal hypertension. The article demonstrates causes of hyperammonemia in pathological conditions and disturbance of physiological functions. The increased level of ammonia is associated not only with various neuropsychiatric disorders in liver cirrhosis, but also is shown in patients with chronic liver disease (CLD) at the precirrhosis stage. The presence of minimal hepatic encephalopathy in patients with chronic hepatitis is a cognitive impairment, which manifests as a decrease in concentration, in particular when driving. The effect on hyperammonemia becomes a target for therapy in steatohepatitis of various etiologies. The use of the oral form of L-ornithine-L-aspartate effectively reduces the level of ammonia in the blood, improves cognitive function and positively affects the functional state of the liver in patients with CLD at the precirrhosis stage.

Key words: *steatosis, steatohepatitis, chronic hepatitis C, hepatic encephalopathy; hyper-ammonemia, L-ornithine-L-aspartate*

For citation: Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G. HYPERAMMONIUM IN PATIENTS WITH PRECIRRHOSIS STAGE: CLINICAL REALITY? The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 186-193. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-186-193

*Контакты/Contacts. E-mail: ilchenko-med@yandex.ru

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-186-193

eNOS — NO-синтаза, LOLA — L-орнитин-L-аспартат, NH_3 — аммиак, NH_4^+ — ион аммония, NO — оксид азота, АТФ -аденозинтрифосфат, ВЗП — вызванные зрительные потенциалы, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, КЧСМ — критическая частота слияния мельканий, МПЭ — минимальная печеночная энцефалопатия, НАДН — никотинамидадениндинуклеотид, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, ПДД — правила дорожного движения, ПЭ — печеночная энцефалопатия, ТСЧ — тест связи чисел, ХГ — хронический гепатит, ХГВ — хронический гепатит В, ХГС — хронический гепатит С, ХЗП — хронические заболевания печени, ЦНС — центральная нервная система, ЦП — цирроз печени

Печеночная энцефалопатия

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) представляет собой спектр неврологических или психических (когнитивных или поведенческих) нарушений, которые наблюдаются у пациентов с печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтированием. Клиническая картина при ПЭ отличается многообразием — от минимальных, субклинических, до выраженных проявлений, которые могут завершиться комой [1, 2].

Патогенез ПЭ не совсем расшифрован, имеет в своей основе сложный многофакторный характер. Последние годы обсуждается несколько гипотез, но значительная часть доказательств указывает на аммиак в качестве главной причины нарушений функций мозга, а воздействие на гипераммониемию становится мишенью для терапии [3, 4]. Однако несмотря на понимание важности роли аммиака в патогенезе ПЭ, существенным для ее развития является не столько его повышенный уровень в крови, сколько величина аммиака, проникающего через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [5].

Аммиак и его метаболизм

Аммиак — конечный продукт азотистого обмена в организме человека. В нормальных условиях постоянно поддерживается баланс азота и аммиака. До 60% аммиака образуется в печени при дезаминировании глутамина и других аминокислот, небольшое количество — при распаде глутамина в тонкой кишке и в мышцах при физических нагрузках. Кроме того, содержащаяся в желудочно-кишечном тракте микрофлора разлагает белок и мочевину, вследствие чего также образуется некоторое количество аммиака [6].

В крови здорового человека нормальный уровень аммиака (NH_3) изменяется от 15 до 60 мкг/100 мл (21–50 мкмоль/л). В тканях и межклеточных жидкостях в норме аммиак связывает протон и присутствует в виде ионизированной формы — иона аммония (NH_4^+). Концентрация неионизированного NH_3 незначительна (около 1%), и он не проникает через ГЭБ. Содержание иона аммония в свежей плазме составляет менее 20 мкг на 100 мл, что подтверждает чрезвычайную эффективность биохимических реакций освобождения от этого высокотоксичного вещества.

Известно несколько механизмов, участвующих в обезвреживании аммиака, основной из них реализуется в перипортальных гепатоцитах печени. Так, в орнитиновом цикле Кребса-Гензеляйта, из 100 г белка, поступающего с пищей, образуется около 30 г мочевины, которая выводится почками. Кроме того, аммиак метаболизируется при образовании глутамина из глутамата в перивенозных гепатоцитах печени, мышцах и в головном мозге (в астроцитах), а также при аминировании альфа-кетокислот в синтезе аминокислот [3, 6].

Причины гипераммониемии

Повышение содержания аммиака в крови определяется как гипераммониемия. Являясь токсичным соединением, аммиак у здорового человека присутствует в крови в относительно невысоких концентрациях, однако даже небольшое повышение оказывает неблагоприятное действие на организм, и, прежде всего, на центральную нервную систему (ЦНС). Симптомы отравления проявляются при превышении содержания аммиака в 2–3 раза.

В реальной клинической практике выделяют 2 основных варианта гипераммониемий:

1. приобретенные гипераммониемии вследствие развития цирроза печени (ЦП) и/или портосистемного шунтирования;
2. наследственные гипераммониемии — как результат различных генетических дефектов ферментов цикла образования мочевины.

Увеличение аммиака в крови — это индикатор изменения его метаболизма в печени. Так, в ранее проведенных исследованиях, при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на стадии стеатоза и при циррозе печени (ЦП) было показано снижение активности ферментов цикла синтеза мочевины и синтеза глутамина в гепатоцитах на 20% и 50% соответственно в сравнении со здоровыми лицами [7, 8]. Повышение уровня аммиака в крови ассоциировано с различными патологическими состояниями или нарушениями физиологических функций [1, 2, 9].

Гипераммониемия характерна не только для пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью, но может наблюдаться при кровотечении из различных отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов

и без ЦП, а также при сердечной недостаточности, легочном сердце, лейкозе, шунтирующих операциях, при некоторых эндокринных нарушениях (декомпенсированном сахарном диабете, тяжёлом тиреотоксикозе) и др.

Кроме того повышенный уровень аммиака отмечается при синдроме Рейе (приобретенный дефицит ферментов орнитинового цикла синтеза мочевины и, как следствие, микровезикулярное ожирение печени), нарушении перфузии печени, метаболическом алкалозе и ацидозе, синдроме избыточного бактериального роста, длительных запорах.

Гипераммониемия может наблюдаться при любых патологических состояниях, сопровождающихся повышенным катаболизмом белков (при обширных ожогах, синдроме сдавления или размозжения тканей, обширных гнойно-некротических процессах, гангрене конечностей, сепсисе и т.д.). Эти нарушения вызывают истощение мышечной массы тела, антиоксидантной защиты, а также значительно ослабляют и подавляют иммунитет.

Высокобелковая диета, голодание, переедание, интенсивные физические нагрузки (в основном у мужчин и культуристов), роды также приводят к увеличению этого токсина в организме.

Повышению содержания аммиака в крови способствует прием ряда лекарственных препаратов, а именно: салицилатов, тетрациклина, аспарагиназы, тиазидных диуретиков, вальпроевой кислоты, этакриновой кислоты, изониазида и др.

Гипераммониемия может развиваться вследствие употребления большого количества алкоголя, при применении психоактивных наркотических веществ. А курение даже одной сигареты повышает уровень аммиака в крови на 10 мкмоль/л.

Аммиак — эндогенный токсин

Аммиак относится к основным нейротоксическим метаболитам в организме человека. Повышенное поступление аммиака через ГЭБ истощает запасы глутамата и, напротив, способствует избыточному накоплению глутамина в головном мозге (в реакции обезвреживания аммиака под действием глутаминсинтетазы), что вызывает набухание и отек астроцитов, подавление синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), нарушение трансмембранного переноса электролитов (Na^+ и K^+), тем самым ухудшая химическую нейромедиацию. Кроме того, при недостаточно эффективном обезвреживании аммиака отмечается снижение концентрации α -кетоглутарата (продукт метаболизма глутамата), угнетение трансаминирования и синтеза нейромедиаторов. Эти патологические процессы, наряду с усилением алкалоза при гипераммониемии, увеличивают гипоксию и гипоэнергезацию астроцитов, нейронов и, в конечном результате, приводят к развитию ПЭ [6].

Помимо нейротоксических, аммиак обладает универсальными цитотоксическими, в том числе и гепатотоксическими свойствами, что нашло подтверждение в новых данных, полученных в последние годы [10, 11].

Так, в печени при наличии лишь стеатоза, еще в отсутствие клинических проявлений воспаления и печеночно-клеточной недостаточности, аммиак индуцирует образование активных форм кислорода, дозозависимо снижает клеточный метаболизм и пролиферацию звездчатых клеток, уменьшает активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), способствует усилению процессов фиброгенеза, нарушению внутрипеченочной гемодинамики и, соответственно, формированию портальной гипертензии.

Минимальная печеночная энцефалопатия

При ПЭ оценивают различную степень выраженности нейропсихических симптомов, отражающих изменения сознания, интеллекта, поведения и нейромышечных нарушений. Существует 4 степени тяжести ПЭ (от легкой степени до комы). Кроме того, у пациентов с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) выделяют также минимальную печеночную энцефалопатию (МПЭ), при которой выявление нейропсихической симптоматики требует выполнения различных психометрических тестов, а при обычном клиническом обследовании проявления ПЭ не обнаруживаются. Это, прежде всего, может касаться пациентов с ХЗП на доцирротической стадии. Ранее МПЭ определялась как латентная или субклиническая ПЭ.

Отражением наличия МПЭ являются когнитивные нарушения, выявленные при тестировании скорости психомоторной реакции/исполнительных функций, или нейрофизиологические изменения без клинических признаков изменений психики. При этом состоянии у пациентов отмечается снижение внимания, оперативной памяти, трудности с принятием решений, а также снижается способность к управлению автомобилем, изменяется почерк. В целом появление МПЭ ухудшает качество жизни и повышает риск развития клинически выраженной ПЭ.

Для выявления МПЭ предложено множество тестов. В реальной клинической практике наибольшее применение нашли тест связи чисел (ТСЧ), тест цифра-символ и тест линий [1]. Они выявляют у пациентов нарушения визуально-пространственной ориентации, быстроты познавательной деятельности, точности тонкой моторики. Для уменьшения эффекта обучения с целью динамической оценки МПЭ применяют также определение вызванных зрительных потенциалов (ВЗП) головного мозга, критическую частоту слияния мельканий (КЧСМ). Кроме того, в научных исследованиях для оценки нейропсихи-

ческого статуса используют так называемую «Батарею многократных тестов» (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status — RBANS), включающую тест на проверку зрения, запоминание разномысловых слов из списка, текста (рассказа) или цифр, тест на ассоциативность, копирование фигуры, счет в обратном порядке или с интервалом в 3, различные шкалы (шкалы тревожности, депрессии, нарушений сна) [12, 13]. Разработаны также тренировочные модели в виде либо компьютерных игр, либо обучающих программ, воспроизводящих реальные ситуации, позволяющие на основании снижения внимания, запаздывания принятия решений, снижения способности к управлению автомобилем, выявлять МПЭ.

Печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени на доцирротической стадии: клиническая реальность?

Ни у кого нет сомнения о возможности развития ПЭ у больных ЦП. Для ее выявления используются различные методы, однако клинические проявления ПЭ могут быть неочевидными и это затрудняет оценку заболеваемости и распространенности. На момент установления диагноза ЦП распространенность явной ПЭ составляет 10–14% [14]. МПЭ встречается у 20–80% пациентов с ЦП [15, 16]. Вместе с тем в реальной клинической практике часть пациентов с ХЗП на доцирротической стадии отмечает снижение памяти и внимания, изменение настроения, потерю интереса к ранее важным личностным ценностям и др. Наблюдаются также трудности с принятием решений, участвовавшие ошибки при вождении автомобиля. Эти проявления требуют интерпретации, исключения других причин, которые могут привести к указанным нарушениям (в частности, сосудистой патологии, метаболических или электролитных нарушений, психических заболеваний и др.).

Последние годы позволили накопить данные о диагностике МПЭ у пациентов со стеатозом, хроническими гепатитами С (ХГС) и В (ХГВ), алкогольным и неалкогольным стеатогепатитами (НАСГ), также у пациентов с начальными изменениями печени констатировать наличие гипераммониемии [17–20], вследствие которой возникают когнитивные нарушения, особенно проявляющиеся в стрессовых ситуациях, требующих принятия решения [17–21].

Так, в наших исследованиях при выполнении психометрических тестов у 78% (109/140) обследованных пациентов с различной степенью выраженности фиброза, включая пациентов с хроническим гепатитом (ХГ), было выявлено достоверное повышение время ТСЧ и у 40,7% (57/140) — снижение частоты восприятия мерцания ВЗП (аппарат Hepatonorm-

анализатор, Германия) [18]. Получена отрицательная корреляционная взаимосвязь ($r = -0,53$; $p < 0,01$) между показателями восприятия частоты мерцания ВЗП и временем выполнения ТСЧ, а также их изменениями по мере нарастания выраженности ПЭ. Применение спектрофотометрического метода определения аммиака позволило зафиксировать его повышенное содержание в венозной крови (до 89 мкг/дл) у 57/78 (78,1%) пациентов с ХЗП на доцирротической стадии (ХГ), что может быть причиной развития МПЭ в этой группе.

Коррекцию гипераммониемии у пациентов с ХЗП на доцирротической стадии осуществляли с помощью L-орнитина-L-аспартата (LOLA) в дозе 15 г гранулята в сутки в течение 2 недель. Получена нормализация уровня аммиака, улучшение выполнения психометрических тестов [18].

Отражением наличия МПЭ у пациентов с ХГС могут стать когнитивные нарушения, которые проявляются снижением концентрации внимания при управлении автомобилем [21].

С целью установления связи между частотой нарушений Правил дорожного движения (ПДД) и наличием минимальных признаков поражения печени проведено исследование «Смарт Радар». Было обследовано 60 мужчин с наличием МПЭ и ХГС низкой степени активности. Все пациенты регулярно занимались вождением автомобиля. Проводился ТСЧ, определялись КЧСМ и содержание NH_4^+ в плазме крови, анализировались данные о частоте нарушений ПДД. Все пациенты с ХГС получали LOLA в дозе 12 г/сут каждые 2 месяца с последующим перерывом в 2 месяца. Длительность исследования составила 12 месяцев. В результате проведенной терапии у пациентов с ХГС улучшилась концентрация внимания при управлении транспортными средствами — достоверно уменьшилась частота нарушений ПДД, время выполнения ТСЧ, отмечено увеличение КЧСМ в сравнении со здоровыми лицами контрольной группы. Кроме того в плазме крови снизилась средняя концентрация NH_4^+ (с $141,8 \pm 35,8$ μM до $91,8 \pm 32,6$ μM ; $p < 0,003$) [21].

Таким образом, при дробном методе терапии LOLA получено снижение содержания аммиака, улучшение когнитивных функций и, как следствие, уменьшение частоты нарушений ПДД — одного из ведущих проявлений МПЭ.

В другом исследовании у 37 пациентов с НАЖБП и ХГС, имеющих 1-2 стадии фиброза, оценивали при гипераммониемии эффективность разных вариантов лечения с применением пероральной формы LOLA [20]. Через 6 месяцев после первого курса терапии (9 г/сут. в течение 4 недель) уровень аммиака в венозной крови, определяемый энзиматическим методом, сохранялся в пределах референсных значений у 25 пациентов. У 12 (32,4%) больных с вновь выявленной гипераммониемией проводили второй курс лечения препаратом в той же суточной дозе по

10 дней каждого месяца в течение 12 недель. После завершения терапии в этой группе пациентов уровень аммиака в крови снизился до $25,4 \pm 1,9$ мкмоль/л, что соответствовало показателям контрольной группы здоровых лиц [20].

Были сделаны важные выводы о том, что гипераммониемия встречается у больных с ХЗП (НАЖБП и ХГС) на доцирротической стадии; наблюдается рецидивирующее течение гипераммониемии и применение пероральной формы LOLA эффективно снижает уровень аммиака в крови при разных вариантах курсового лечения.

Прогрессирование фиброза является ключевым механизмом, приводящим к развитию ЦП и его осложнений, определяющим увеличение смертности у пациентов с НАЖБП. В связи с этим снижение уровня аммиака, как гепатотоксина, может стать новой мишенью в лечении неалкогольного стеатогепатита [22].

«Гепатопротективные» свойства LOLA

Препарат LOLA обладает рядом положительных свойств, позволяющих отнести его к препаратам, обладающим гепатопротективными свойствами (достаточно полная абсорбция, наличие, эффекта «первого прохождения» через печень, подавление фиброгенеза, естественный метаболизм при патологии печени, отсутствие токсичности и др.) [23].

В гепатоцитах орнитин-аспартат способствует увеличению синтеза НАДН (никотинамидадениндинуклеотида) и препятствует снижению содержания АТФ (аденозинтрифосфата) в результате уменьшения цитолиза под влиянием аланина, который синтезируется при метаболизме аспартата. Кроме того, вследствие трансаминирования с α -кетоглутаратом орнитин приобретает антиоксидантные свойства [24].

В многочисленных исследованиях были установлены гепатопротективные свойства препарата LOLA, что позволяет его эффективно применять у пациентов с ХЗП различной этиологии [25-31].

Данные многоцентрового нерандомизированного проспективного когортного исследования, проведенного в Германии в 2001 г., с участием 1 167 пациентов с ХЗП, включая 648 больных НАСГ и 253 — с ХГ, продемонстрировали высокую эффективность (снижение активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы на 40-50%) и хорошую переносимость LOLA [25].

В ходе клинических исследований у пациентов со стеатозом, стеатогепатитом различной этиологии получено уменьшение астенического, диспепсического и болевого синдромов, нормализация повышенной массы тела, что позволило расширить по-

казания к применению препарата LOLA [32]. Была продемонстрирована терапевтическая эффективность пероральной формы LOLA, что проявлялось в улучшении функционального состояния печени, позитивном влиянии на липидный обмен, уменьшении когнитивных нарушений и улучшении качества жизни [27-31].

В процессе орнитинового цикла LOLA участвует в синтезе аргинина, при стимуляции которого увеличивается продукция оксида азота (NO), под влиянием которого улучшается кровоток в печени, мышцах, головном мозге и др.

Таким образом, LOLA, воздействуя на портопеченочную гемодинамику, способствует улучшению внутрипеченочного кровотока, что было получено при выполнении полигепатографии у пациентов с ХГ различной этиологии, включая НАСГ [33].

Коррекция нарушений портопеченочного кровотока — это важный аспект патогенетической терапии, ее эффективность позволит улучшить процессы регенерации клеток печени, уменьшить прогрессирование ХЗП.

Новые возможности определения аммиака

Аммиак относится к важнейшим нейротоксинам, однако в реальной клинической практике отсутствуют методы его определения в головном мозге. Для оценки его содержания в крови разработаны различные методы — ионометрический, спектрофотометрический, ферментативный и др. Однако большинство методов количественного определения аммиака достаточно трудоемки, поскольку необходимо соблюдать режим охлаждения, технику забора образца крови. Так длительное применение жгута или сжатие кулака может привести к повышению его концентрации и ложнопозитивному результату. Кроме того, измерение должно проводиться в максимально короткие сроки после забора крови, поскольку концентрация аммиака увеличивается прямо пропорционально периоду хранения образца. Следует также учитывать наличие некоторой артериовенозной разницы в содержании аммиака в сосудах, которая в покое в венозной крови ниже, чем в артериальной. Это обусловлено связыванием аммиака в мышечной ткани.

Идеальным для количественного определения аммиака является экспресс-тест у постели пациента. С этой целью разработан портативный анализатор PocketChem BA, позволяющий определить уровень аммиака в цельной крови методом микродиффузии. Ионы аммиака из образца крови (20 мкл) при нанесении на индикаторную полоску, пропитанную солью борной кислоты, переходят в газообразное состояние и, попадая на индикатор (бромкрезоловый зеленый) изменяют его цвет. Степень изменения цвета пропорциональна концентрации образовавшегося

аммиака (диапазон измерения — 8-285 мкмоль/л, время выполнения теста — 180 с). Аппарат имеет минимальные размеры — уменьшается на ладони взрослого человека, прост в работе и может использоваться самим пациентом [34].

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

- Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J. Hepatol.* 2014; 60: 715-735.
- Hadjihambi A., Arias N., Mohammed Sh., Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol. Int.* 2018; 2018; 2: 135-147.
- Tranah T.H., Paolino A., Shawcross D.L. Pathophysiological Mechanisms of Hepatic Encephalopathy. *Clinical Liver Disease.* 2015; 5: doi: 10.1002/cld.445.
- Kornerup L.S., Gluud L.L., Vilstrup H., Dam G. Update on the Therapeutic Management of Hepatic Encephalopathy. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2018; 20(5): 21. doi: 10.1007/s11894-018-0627-8.
- Lockwood A.H. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2004; 19: 345-349.
- Северин Е.С. Биохимия, ГЭОТАР-Медиа: 2004; 784 с. Severin E.S. Biochemistry, GEOTAR-Media: 2004; 784 p. [in Russian].
- Kaiser S., Gerok W., Haussinger D. Ammonia and glutamine metabolism in human liver slices: new aspects on the pathogenesis of hyperammonaemia in chronic liver disease. *European Journal of Clinical Investigation.* 1988; 18: 535-542.
- Hassinger D., Steeb R., Gerok W. Ammonium and bicarbonate homeostasis in chronic liver disease. *Klin. Wochenschr.* 1990; 68: 175-182.
- Walker V. Severe hyperammonaemia in adults not explained by liver disease. *Annals of Clin. Biochemistry.* 2012; 49: 214-228.
- Jalan R., De Chiara F., Balasubramanian V. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol.* 2016; 64(4): 823-833. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.019. Epub 2015 Dec 2.
- Ghallab A., Cellière G., Henkel S.G. et al. Model-guided identification of a therapeutic strategy to reduce hyperammonemia in liver diseases. *Hepatology.* 2016; 64: 860-871.
- Suraweera C., Anandakumar D., Dahanayake D. et al. Validation of the Sinhala version of the Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). *Ceylon Med. J.* 2016; 61(4): 167-170.
- Shura R.D., Brearly T.W., Rowland J.A. et al. Send to RBANS validity indices: a systematic review and Meta-Analysis. *Neuropsychol. Rev.* 2018 May 16. doi: 10.1007/s11065-018-9377-5.
- Jepsen P., Ott P., Andersen P.K., Sorensen H.T., Vilstrup H. The clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010; 51: 1675-1682.
- Romero-Gomez M., Cordoba J., Jover R. et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45: 879-885.
- Bajaj J.S. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 2: 785-790.
- Ильченко Л.Ю., Шапошникова Н.А., Винницкая Е.В. и др. Ранняя диагностика и лечение печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени. *Гепатология.* 2005; 5: 4-9. Ilchenko L.Yu., Shaposhnikova NA, Vinnitskaya E.V. et al. Early diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver diseases. *Hepatology.* 2005; 5: 4-9 [in Russian].
- Ильченко Л.Ю., Топчиева О.Н., Винницкая Е.В. и др. Клинические аспекты печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени. *Consilium medicum.* 2007; 1: 23-28. Ilchenko L.Yu., Topcheeva O.N., Vinnitskaya E.V et al. Clinical aspects of hepatic encephalopathy in patients with chronic liver diseases. *Consilium medicum.* 2007; 1: 23-28 [in Russian].
- Агеева Е.А., Алексеенко С.А. Опыт применения пероральной формы препарата «L-орнитин-L-аспартат» при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии. *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* 2015; 6: 24-26. Ageyeva Ye.A., Alekseyenko S.A. Application of the oral «L-ornithine-L-aspartate» at hyperammonemia at chronic liver diseases at precirrhotic stage. *Clinical prospects of gastroenterol., hepatol.* 2015; 6: 24-26 [in Russian].
- Агеева Е.А., Алексеенко С.А. Применение пероральной формы L-орнитин-L-аспартата при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями и печени на доцирротической стадии. *Эффективная фармакотерапия.* 2017; 16: 6-9. Ageyeva Ye.A., Alekseyenko S.A. Use of oral L-ornithine-L-aspartate (LOLA) in the treatment of hyperammonemia in patients with chronic liver disease in the pre-cirrhotic stage. *Effect. Pharmacother.* 2017; 16: 6-9 [in Russian].
- Буеверов А.О., Мациевич М.В., Богомолов П.О., Уварова О.В. Последствия когнитивных нарушений и возможности их коррекции при минимальной печеночной энцефалопатии у больных хроническим гепатитом С генотипом 1. *РЖГГК;* 2017; 1: Приложение № 49: 57. Buyeverov A.O., Bogomolov P.O., Matsievich M.V., Uranova O.V. Implications of mental disorders and correction of minimal hepatic encephalopathy in patients with chronic hepatitis C, genotype 1. *RJGHC;* 2017: Appliation N 49: 111 [in Russian].
- De Chiara F., Habiesion A., Davies N. et al. Early increase in ammonia is a feature of Non-Alcogolic Fatty Liver Disease and the ammonia lowering drug, Ornithine Phenylacetate (OP-OCRO02) prevents progression of fibrosis in a rodent model. Presented at: International Liver Congress 52nd Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-the-Liver, Amsterdam, Netherlands, 2017.
- Preisig R. Supplements to the editorial «Liver protection therapy». *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 2007; 59: 1559-1560.
- Necam K. Effect of in vivo treatment with ornitin-aspartate heparmerz on the activity and expression of superoxidizedismutase SOD in patients with cirrhosis of the liver. *Hepatol.* 1991; 11: 75-81.
- Grüngreiff K., Lambert-Baumann J. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate granules in the treatment of chronic liver disease. *Med. Welt.* 2001; 52: 219-226.
- Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H., Chen Y.P. L-Ornithine-l-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 24: 9-14.
- Осипенко М.Ф., Редькина А.В., Бикбулатова Е.К. и др. Оценка L-орнитин-L-аспартата (Гена-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита. *Consilium Medicum.* 2010; 1: 35-38.

Osipenko M.F., Redkina A.V., Bikbulatova E.K. et al. Evaluation of L-ornithine-L-aspartate in the treatment of NASH. *Consilium Medicum*. 2010; 1: 35-38 [in Russian].

28. Соловьева Г.А., Кваченюк Е.Л. Гепат-Мерц в лечении алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. *Ліки України*. 2011; 7: 64-70. Solovyova H.A., Kvacheniuk E.L. Hepa-Merz in treatment of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *Drugs of Ukraine*. 2011; 7: 64-70 [in Russian].

29. Дворкина Н.В., Холина И.М., Ермолова Т.В. т др. Эффективность применения L-орнитина-L-аспартата у больных стеатогепатитом. *Современная гастроэнтерология и гепатология*. 2012; 1: 1-5. Dvorkina N.V., Holina I.M., Ermolova T.V. et al. The effectiveness of L-ornithine-L-aspartate in patients with steatohepatitis. *Modern Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 1: 1-5 [in Russian].

30. Ткач С.М. Орнитин-аспартат как универсальный гепатопротектор-детоксикант с плейотропными эффектами. *Здоров'я України*. 2013; 3: 60-61. Tkach S.M. Ornithine-aspartate as a universal hepatoprotector-detoxicant with pleiotropic effects. *Health of Ukraine*. 2013; 3: 60-61 [in Russian].

31. Ильченко Л.Ю., Мельникова Л.И., Журавлева М.В. Опыт применения орнитина аспартата и пробиотика Биофлорум форте в лечении нетяжелых форм алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени. *Архивъ внутренней медицины*. 2016; 5: 45-52. Ilchenko L.Y., Melnikova L.I., Zhuravleva M.V. Experience of ornithine aspartate (Hepa-Merz) and probiotics bioflorum forte in the treatment of non-severe forms of alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016; 5: 45-52 [in Russian].

32. URL: www.merz.ru (Дата обращения: 05.05. 2018). URL: www.merz.ru (Date of circulation: 05.05. 2018).

33. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сорлогуб Т.В. и др. Нарушения портопеченочной гемодинамики при хронических заболеваниях печени на начальных стадиях фиброза и их коррекция. *Фарматека*. 2016; 15: 58-66. Ermolova T.V., Ermolov S.Yu., Sologub T.V. et al. Portohepatic hemodynamic disturbances in patients with chronic liver disease at the initial stages of fibrosis and their correction. *Pharmateca*. 2016; 15: 58-66 [in Russian].

34. URL: http://lab-medica.ru/biohimicheskie-analizatory/pocketchem_ba (Дата обращения: 05.05. 2018). URL: http://lab-medica.ru/biohimicheskie-analizatory/pocketchem_ba (Date of circulation: 05.05. 2018).

Ⓐ

Статья получена/Article received 03.05.2018 г.
 Принята к публикации/ Adopted for publication 21.05.2018 г.

Критерии West-Haven и клиническое описание*

Критерии WestHaven, включая МПЭ	ISHEN	Описание	Предлагаемые критерии	Комментарий
Без нарушений		Без каких-либо признаков энцефалопатии, без ПЭ в анамнезе	На исследованиях норма	
С минимальными нарушениями (минимальная)	Латентная	Психометрические или нейропсихологические изменения, выявленные при тестировании скорости психомоторной реакции/исполнительных функций, или нейрофизиологические изменения без клинических признаков изменений психики	Отклонения, полученные в результате проведения стандартных психометрических или нейропсихологических тестов среди пациентов, не имеющих клинических проявлений ПЭ	Нет универсальных критериев для диагностики. Используются местные стандарты медицинской помощи и опыт лечащего врача
Стадия I		<ul style="list-style-type: none"> Небольшие нарушения ориентирования Эйфория или тревога Снижение концентрации внимания Сложность выполнения операций по арифметическому сложению или вычитанию Изменения ритма сна 	Несмотря на удовлетворительную ориентированность во времени и пространстве (см. ниже), при клиническом осмотре пациентов или при их осмотре опекунами выявляются некоторые нарушения когнитивных/поведенческих функций	Клиническая картина различается от случая к случаю
Стадия II	Явная	<ul style="list-style-type: none"> Летаргия или апатия Дезориентация во времени Очевидные изменения личности Неадекватное поведение Диспраксия Астериксис 	Дезориентация во времени (по крайней мере, три из нижеперечисленных временных параметров пациенты указывают неправильно: дата, день недели, месяц, время года или год) ± другие упомянутые симптомы	Клиническая картина различна, но в определенной степени воспроизводима
Стадия III		<ul style="list-style-type: none"> Сонливость, вплоть до ступора Реакция на раздражители Спутанность сознания Выраженная дезориентация Неадекватность поведения 	Дезориентация также в пространстве (по крайней мере, три из нижеперечисленных места пациенты указывают неправильно: страна, штат [или регион], город или место пребывания) ± другие упомянутые симптомы	Клиническая картина в определенной степени воспроизводима
Стадия IV		Кома	Пациент не реагирует даже на болевые раздражители	Коматозное состояние, как правило, воспроизводимо

Примечание: все патологические состояния должны иметь связь с печеночной недостаточностью и/или портосистемным шунтом

* ПЕЧЕНОЧНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ: ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ И АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ. *J. Hepatol* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.042>

С.А. Солонин*¹, О.Б. Шахова¹, М.В. Белова^{1,2,3}, М.А. Годков^{1,3}

¹ — ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, Москва, Россия

² — ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

³ — ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ И ВОЗРАСТНО-ПОЛОВАЯ СТРУКТУРА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОСТУПАЮЩИХ В СТАЦИОНАР СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

S.A. Solonin*¹, O.B. Shakhova¹, M.V. Belova^{1,2,3}, M.A. Godkov^{1,3}

¹ — Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

² — Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ — Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

MEDICAL CONDITIONS, AGE AND SEX STRUCTURE OF PATIENTS INFECTED WITH HIV AT EMERGENCY HOSPITAL

Резюме

Проведен ретроспективный анализ возрастно-половой структуры и нозологических особенностей неотложной и экстренной патологии у пациентов, инфицированных ВИЧ, в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. За период с 2008 по 2015 гг., зафиксировано увеличение числа госпитализаций пациентов с ВИЧ в стационар скорой медицинской помощи в 1,5 раза как среди мужчин ($R^2=0,63$, $p=0,0188$), так и женщин ($R^2=0,84$, $p=0,0013$). Наибольшее количество ВИЧ-инфицированных поступило в отделения реанимационного профиля ($R^2=0,57$, $p=0,03$). Наибольшую долю поражённых ВИЧ-инфекцией составили граждане в возрастных группах 18-30 и 31-40 лет. При этом выявлены разнонаправленные тенденции, связанные с уменьшением числа поступлений пациентов в возрастной группе 18-30 лет ($R^2=0,51$, $p=0,04$) и ростом в группах 31-40 ($R^2=0,71$, $p=0,008$) и 41-50 лет ($R^2=0,89$, $p=0,0004$). Установлено снижение удельного веса ВИЧ-инфицированных мужчин с 68,1 до 65,1% и увеличение у женщин — с 31,9 до 34,9%. Выявлена дифференциация эпидемического процесса по ВИЧ-инфекции среди пациентов в различных специализированных отделениях стационара.

Ключевые слова: ВИЧ, ВИЧ-инфекция, распространенность, стационар скорой медицинской помощи, реанимация, ретроспективное исследование

Для цитирования: Солонин С.А., Шахова О.Б., Белова М.В., Годков М.А. НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ И ВОЗРАСТНО-ПОЛОВАЯ СТРУКТУРА ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПОСТУПАЮЩИХ В СТАЦИОНАР СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. Архив внутренней медицины. 2018; 8(3): 194-203. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-194-203

Abstract

We retrospectively studied the age, sex structure and medical conditions of urgent pathology among HIV-infected persons at Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. For the period from 2008 to 2015, the number of patient's hospitalizations with HIV to the emergency hospital increased in 1,5 times as among men ($R^2=0,63$, $p=0,0188$), and women ($R^2 = 0,84$, $p=0,0013$). The greatest number of admissions HIV-infected persons registered at the emergency departments ($R^2=0,57$, $p=0,03$). The main share of people with HIV infection were citizens in the age groups 18-30 and 31-40 years old. At the same time, we were revealed multidirectional trends connected with decreasing number of hospitalized patients in the age group of 18-30 years ($R^2 = 0,51$, $p = 0,04$) and increasing in groups of 31-40 ($R^2 = 0,71$, $p = 0,008$) and 41-50 years ($R^2 = 0,89$, $p = 0,0004$). The share of HIV-infected men decreased from 68,1 to 65,1% while women have increased from 31,9 to 34,9%. The differentiation of the epidemic process for HIV-infection among patients in different clinical departments noticed.

Key words: HIV, HIV-infection, prevalence, hospital, emergency room, retrospective study

For citation: Solonin S.A., Shakhova O.B., Belova M.V., Godkov M.A. MEDICAL CONDITIONS, AGE AND SEX STRUCTURE OF PATIENTS INFECTED WITH HIV AT EMERGENCY HOSPITAL. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 194-203. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-194-203

*Контакты/Contacts. E-mail: solonin@yahoo.com

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-194-203

UNAIDS — объединённая программа Организации Объединённых Наций по ВИЧ/СПИД, МГЦ СПИД — Московский городской центр борьбы со СПИД, НИИ СП — НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, ПАВ — психоактивные вещества, ССМП — стационары скорой медицинской помощи

Введение

По данным Объединённой программы Организации Объединённых Наций по ВИЧ/СПИД (UNAIDS), РФ наряду с Украиной, Эстонией и Молдовой являются лидерами по росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией в мире. В 2015 году среди стран, входящих в Европейское региональное бюро ВОЗ, на долю нашей страны пришлось 80% всех новых случаев инфицирования ВИЧ [1]. Территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИД сообщено о 95475 новых случаях инфекции, а общее число ВИЧ-инфицированных граждан РФ превысило 1 млн. В настоящее время в большинстве регионов фиксируется рост заболеваемости и поражённости населения ВИЧ-инфекцией [2]. Основная причина большой поражённости населения ВИЧ-инфекцией связана с высоким уровнем распространения вируса среди наркопотребителей. По оценке Министерства внутренних дел РФ, количество лиц, употребляющих психоактивные вещества (ПАВ) с разной степенью периодичности, составляет свыше 2,2 млн. человек [3]. Вносят свой вклад в развитие эпидемического процесса и резко возросшие миграционные процессы [4].

Ранее считалось, что ВИЧ-инфекция концентрируется преимущественно среди социально-маргинализированных групп населения, людей, чей образ жизни подвергается социальной стигматизации или связан с нарушением закона [5]. Последние данные свидетельствуют о выходе эпидемии ВИЧ-инфекции из уязвимых групп в общую популяцию [2]. Отмечается активное распространение ВИЧ среди социально-благополучных слоев населения [6, 7]. Особую настороженность вызывает увеличение поражённости ВИЧ женщин: в 2016 года выявлено более 39 тыс. новых случаев инфицирования, а их общее количество превысило 410 тысяч [2]. Основная причина этого связана с активной реализацией полового пути передачи вируса. Важным свидетельством активации полового пути передачи ВИЧ является рост числа случаев инфекции, выявленных у беременных [8].

Одним из ключевых приоритетов противодействия эпидемии ВИЧ в РФ является обеспечение высокого охвата населения тестированием с целью своевременного выявления инфекции и назначения противовирусной терапии [4]. Однако при оценке заболеваемости чрезвычайно важно учитывать не только объем выполняемого тестирования, но и структуру обследованного населения. В нашей стране ежегодный рост числа выполненных исследований на ВИЧ

связан с низким уровнем тестирования в уязвимых группах [9]. К таким группам традиционно относят потребителей инъекционных наркотиков, мужчин, практикующих секс с мужчинами, работников коммерческого секса, лиц без определенного места жительства, заключенных и нелегальных трудовых мигрантов [4]. Представители данных групп избегают обращений в амбулаторно-поликлинические учреждения или не указывают свою принадлежность к определенной когорте, опасаясь социальной дискриминации и стигматизации [10]. Затрудняют получение необходимой медицинской помощи по диагностике, профилактике и лечению ВИЧ-инфекции правила и нормы, действующие в учреждениях амбулаторно-поликлинического звена [11]. По оценке специалистов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), до трети зараженных россиян не знают о своём ВИЧ-статусе [12]. В такой ситуации высокий процент уязвимого ВИЧ-инфекцией населения остается вне системы существующего эпидемиологического надзора.

Одним из способов оценки распространённости ВИЧ-инфекции среди таких когорт является анализ результатов скринингового обследования пациентов, обратившихся за специализированной помощью в стационары скорой медицинской помощи (ССМП). Актуальность такого подхода обусловлена, в частности, повышенным травматизмом у граждан, страдающих медико-социальными девиациями (алкоголизм, наркомания и др.), то есть среди лиц в наибольшей степени подверженных риску заражения ВИЧ.

Цель: изучить нозологическую и возрастно-половую структуру ВИЧ-инфицированных пациентов, поступающих в стационар скорой медицинской помощи.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ структуры обращений пациентов с ВИЧ-инфекцией в специализированные подразделения ССМП. Освидетельствование на ВИЧ-инфекцию осуществляли с информированного согласия пациента или его законного представителя. Тестирование на ВИЧ выполняли в Отделе лабораторной диагностики НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (НИИ СП). Использовали метод иммуноферментного анализа и тест-системы, разрешенные к применению на территории РФ в установленном порядке. Подтверждение результатов скринингового исследования осуществляли ме-

тодом иммуноблотинга в лаборатории Московского городского центра борьбы со СПИД (МГЦ СПИД). Частоту встречаемости ВИЧ оценивали в абсолютных величинах и по показателю выявляемости в процентах. Количество выявленных образцов сывороток крови с маркерами ВИЧ-инфекции расценивалось как количество обращений инфицированных пациентов в ССМП. Эпидемиологическую оценку проводили в зависимости от специализации подразделения, а также с учётом данных возрастного-полового состава пациентов за 2008-2015 гг. Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программы Graph Pad Prism 7 (Graph Pad Software, США). Парное сравнение распределения частот выявляемости ВИЧ-инфекции в группах осуществляли с использованием точного теста Фишера (Fisher's exact test, two-tailed P values). Для определения тенденций использовали регрессионный анализ — метод наименьших квадратов. С целью оценки информативности и значимости уравнения регрессии рассчитывали коэффициент детерминации — R^2 . Различия оценивали как статистически значимые при вероятности 95% ($p < 0,05$) и выше.

Результаты

За период с 2008 по 2015 гг. в клинических и реанимационных отделениях НИИ СП на ВИЧ-инфекцию освидетельствовано 191 564 пациента. Выявлено 2946 случаев госпитализации пациентов, инфицированных ВИЧ, что составило 1,5% от общего числа всех обследованных. За семь лет количество обращений ВИЧ-инфицированных пациентов в стационар возросло в 1,5 раза ($p = 0,0068$) — с 273 до 410 человек, показатель выявляемости увеличился на 0,3% (с 1,2 до 1,5%) (Рис. 1). Динамика выявляемости ВИЧ-инфекции у пациентов НИИ СП в течение анализируемого периода имела волнообразный характер — линейный рост в 2008-2013 гг. ($R^2 = 0,87$, $p = 0,005$) с максимальными пиками в 2012-13 гг., сменился постепенным снижением в 2014-15 гг. Причины изменений динамики поступлений в НИИ СП пациентов с ВИЧ требуют дальнейшего пристального изучения.

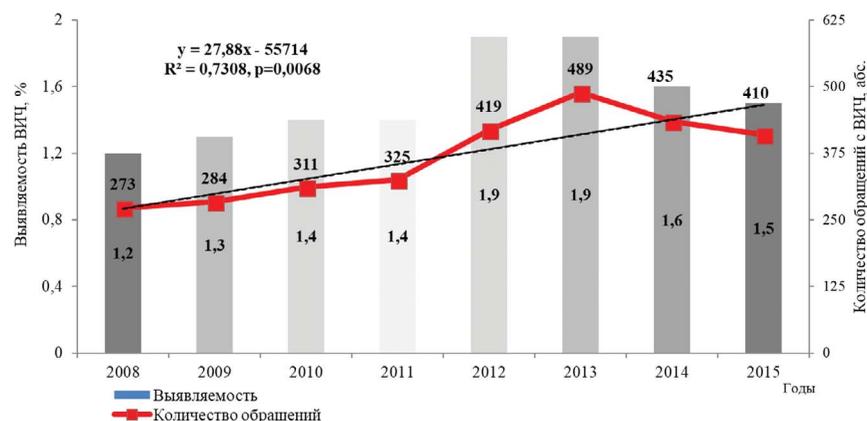


Рисунок 1. Динамика обращений и выявляемость ВИЧ-инфекции у пациентов НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в 2008-2015 гг.

Figure 1. Number of cases and prevalence HIV-infection in patients of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in 2008-2015

Необходимо отметить, что выявляемость ВИЧ-инфекции у пациентов института превышает аналогичные показатели для других стационаров г. Москвы неинфекционного профиля в среднем в два раза [13]. Высокая частота выявления ВИЧ-инфекции у пациентов НИИ СП может быть связана с наличием в структуре ССМП специализированных подразделений, оказывающих экстренную и неотложную помощь пострадавшим с травмами и экстренными заболеваниями различного генеза, включая передозировку ПАВ. Кроме того, это обусловлено особенностями контингентов больных, нуждающихся в экстренной и неотложной медицинской помощи. Показано, что среди пациентов НИИ СП высока доля граждан, страдающих различными медико-социальными девиациями, образ жизни которых связан с повышенным травматизмом различного характера [14].

Представленные данные на рисунке 1 характеризуют ситуацию с ВИЧ в стационаре в очень обобщенном виде. При оценке эпидемиологической ситуации в НИИ СП важно знать не только динамику обращений и выявляемость, но также и профиль (специализацию) подразделений, в которых они выявлены.

Ретроспективное изучение структуры обращений за медицинской помощью ВИЧ-инфицированных в специализированные подразделения ССМП выявило статистически значимую тенденцию к росту числа госпитализаций в реанимационные отделения института ($R^2 = 0,57$, $p = 0,03$). За анализируемый период количество инфицированных больных, поступивших в реанимацию НИИ СП, увеличилось в 1,8 раза ($p = 0,0004$) (с 126 чел. в 2008 году до 224 — в 2015 г.), что составило 46 и 55% от числа всех пациентов, госпитализированных с ВИЧ в стационар (Табл. 1, 2).

Выявляемость ВИЧ-инфекции существенно варьировала в зависимости от профиля и специализации отделений, а, следовательно, и вида неотложной патологии, с которой поступали пациенты. Из отделений реанимационного профиля наибольшая выявляемость ВИЧ-инфекции зафиксирована в токсикологической (4,8-11,8%), общей (1,1-2,4%), ожоговой (0,0-2,1%) и кардиологической (0,2-1,1%) реанимациях.

Таблица 1. Выявляемость и профиль госпитализации пациентов с ВИЧ в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в 2008-2011 гг.

Table 1. Prevalence and admission profile patients with HIV to Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in 2008-2011

Профиль/год/ Profile/year	2008			2009			2010			2011		
	КОП*/ NTP	Абс./ n	%	КОП/ NTP	Абс./ n	%	КОП/ NTP	Абс./ n	%	КОП/ NTP	Абс./ n	%
Токсикореанимация / Toxicological resuscitation	1903	91	4,8	1697	100	5,9	1515	119	7,9	1618	143	8,8
1-е ОЛОО / 1 st Unit of acute poisoning treatment	1477	22	1,5	1385	26	1,9	1329	32	2,4	1296	22	1,7
2-е ОЛОО / 2 nd Unit of acute poisoning treatment	858	27	3,1	853	23	2,7	834	28	3,4	788	34	4,3
Соматопсихиатрия / Mental health unit	777	20	2,6	708	21	3,0	674	23	3,4	627	23	3,7
Нейрохирургическая реанимация / Neurosurgical intensive care unit	89	0	0,0	72	2	2,8	87	0	0,0	123	0	0,0
Нейрохирургия / Neurosurgery	1806	16	0,9	1679	11	0,6	1608	6	0,4	1631	9	0,6
Ожоговое отделение / Burn unit	459	3	0,7	443	5	1,1	443	1	0,2	375	3	0,8
Ожоговая реанимация / Burn resuscitation	312	6	1,9	283	6	2,1	269	4	1,7	306	3	1,0
Общая реанимация / General intensive care unit	1165	20	1,7	1050	15	1,4	1209	13	1,1	1218	22	1,8
Хирургическая реанимация / Surgical intensive care unit	595	7	1,2	626	9	1,0	500	3	0,6	442	4	0,9
Травматология / Traumatology	3003	19	0,6	2975	19	0,6	2814	19	0,7	2648	11	0,4
Хирургия / Surgery	4807	32	0,7	4377	32	0,7	4314	26	0,6	4260	22	0,5
Кардиологическая реанимация / Cardiac resuscitation	933	2	0,2	971	10	1,0	804	9	1,1	876	8	0,5
Кардиология / Cardiology	550	0	0,0	575	1	0,2	1236	8	0,6	1530	6	0,4
Гинекология / Gynecology	1891	3	0,2	1929	2	0,1	1904	8	0,4	2135	12	0,6
Другие отделения / Other units	2529	5	0,2	2372	2	0,1	2218	12	0,5	2746	3	0,1
Всего / Total	23154	273	1,2	21995	284	1,3	21919	311	1,4	22619	325	1,4

* КОП / NTP — количество обследованных пациентов / the number of tested patients

Таблица 2. Выявляемость и профиль госпитализации пациентов с ВИЧ в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в 2012-2015 гг.

Table 2. Prevalence and admission profile patients with HIV to Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in 2012-2015

Профиль/год/ Profile/year	2012			2013			2014			2015		
	КОП*/ NTP	Абс./ n	%	КОП/ NTP	Абс./ n	%	КОП/ NTP	Абс./ n	%	КОП/ NTP	Абс./ n	%
Токсикореанимация / Toxicological resuscitation	1932	223	11,5	2253	266	11,8	1969	183	9,3	1839	173	9,4
1-е ОЛОО / 1 st Unit of acute poisoning treatment	1320	31	2,3	1408	27	1,9	1471	32	2,2	1205**	42**	3,5**
2-е ОЛОО / 2 nd Unit of acute poisoning treatment	900	35	3,7	1004	47	4,7	1049	50	4,8			
Соматопсихиатрия / Mental health unit	609	31	5,1	591	16	2,7	622	20	3,2	841	33	3,9
Нейрохирургическая реанимация / Neurosurgical intensive care unit	134	3	2,2	65	0	0,0	77	0	0,0	129	4	3,1
Нейрохирургия / Neurosurgery	1544	9	0,6	1717	9	0,5	1438	5	0,3	1572	3	0,2
Ожоговое отделение / Burn unit	439	5	1,1	429	5	1,2	413	10	2,4	411	4	1,0
Ожоговая реанимация / Burn resuscitation	268	0	0,0	305	5	1,6	337	5	1,5	327	5	1,5
Общая реанимация / General intensive care unit	1230	15	1,2	1391	33	2,4	1283	28	2,2	1301	20	1,5
Хирургическая реанимация / Surgical intensive care unit	500	3	0,6	543	8	1,5	503	8	1,6	633	10	1,6
Травматология / Traumatology	1730	9	0,5	2157	12	0,6	2569	17	0,7	2928	18	0,6
Хирургия / Surgery	4086	30	0,7	4874	31	0,6	5083	35	0,7	5865	50	0,9
Кардиологическая реанимация / Cardiac resuscitation	925	4	0,4	1172	7	0,6	1197	10	0,8	1181	8	0,7
Кардиология / Cardiology	1371	3	0,2	1627	3	0,2	1676	4	0,2	1610	2	0,1
Гинекология / Gynecology	2093	7	0,3	2461	5	0,2	2672	8	0,3	2829	12	0,4
Другие отделения / Other units	4563	13	0,3	5484	15	0,3	5798	20	0,3	5111	26	0,5
Всего / Total	22273	419	1,9	25341	489	1,9	26481	435	1,6	27782	410	1,5

** В 2015 году 1-е и 2-е отделение острых отравлений для психических больных объединены в отделение лечения острых отравлений / In 2015, the 1st and 2nd Units of acute poisoning were merged into the Department of acute poisoning treatment

Из отделений клинического профиля — в 1-м (1,5-2,4%) и 2-м отделениях лечения острых отравлений для психических больных (ОЛОО) — 2,7-4,8%, в отделении кризисных состояний и психосоматических расстройств (далее соматопсихиатрия) — 2,6-5,1%, в отделениях хирургии (0,5-0,9%), травматологии (0,4-0,7%) и гинекологии (0,1-0,6%) (Табл. 1, 2). Требуется особо пристального внимания тот факт, что среди отделений реанимационного профиля на долю токсикологической реанимации в разные годы приходилось от 70 до 90% всех госпитализаций ВИЧ-инфицированных пациентов.

Основываясь на данных числа обращений и выявляемости ВИЧ-инфекции у пациентов, отделения НИИ СП можно разделить на несколько подгрупп:

- с высокой выявляемостью ВИЧ, имеющей статистически значимую тенденцию к росту, — токсикологическая реанимация ($R^2=0,51$, $\rho=0,04$), 2-е ОЛОО ($R^2=0,77$, $\rho=0,004$);
- с высокой выявляемостью ВИЧ, не имеющей статистически значимой тенденции к росту — 1-е ОЛОО, соматопсихиатрия, ожоговое отделение, общая, хирургическая, нейрохирургическая и ожоговая реанимации;
- с низкой выявляемостью ВИЧ, имеющей статистически значимую тенденцию к снижению — отделение нейрохирургии ($R^2=0,67$, $\rho=0,04$);
- с выявляемостью ВИЧ, колеблющейся в относительно узком диапазоне значений, — кардиологическая реанимация, хирургия, травматология, кардиология, гинекология.

Таким образом, в НИИ СП наблюдаются отчётливые различия в динамике и тенденциях частоты обращений пациентов с ВИЧ за медицинской помощью в зависимости от специализации подразделения ССМП. Среди пациентов токсикологической реанимации, 2-го ОЛОО, соматопсихиатрии, общей и хирургической реанимаций наблюдается рост выявляемости и числа госпитализаций ВИЧ-инфицированных. В группе других специализированных отделений, напротив, установлено либо снижение, либо сохранение числа и доли инфицированных пациентов на прежнем уровне. Однако в группе специализированных отделений с низкой выявляемостью ВИЧ-инфекции, например, гинекологии, также имеют место свои особенности, требующие, по нашему

мнению, изменений в подходах к организации оказания медицинской помощи ВИЧ-положительным пациенткам. Это, в частности, касается пациенток с осложнениями беременности ранних сроков, особенно с прогрессирующей маточной беременностью и ВИЧ-инфекцией, на долю которых приходится более 40% ВИЧ-положительных больных с осложнениями беременности. Для профилактики вертикального пути передачи инфекции у данной группы больных необходим комплексный подход, направленный на консультирование пациенток и формирование их приверженности к лечению [15].

Нами проведен анализ возрастнo-половых характеристик пациентов, нуждающихся в оказании экстренной и неотложной медицинской помощи, госпитализированных с ВИЧ. Среди этой группы больных частота встречаемости ВИЧ-инфекции у мужчин в течение всего периода наблюдений превышала аналогичные показатели у женщин ($\rho<0,05$) (Табл. 3, 4). При этом, отмечены статистически значимые тенденции к увеличению числа обращений в ССМП как среди ВИЧ-инфицированных мужчин ($R^2=0,63$, $\rho=0,0188$), так и женщин ($R^2=0,84$, $\rho=0,0013$). Однако, за семь лет наблюдений доля госпитализированных мужчин, поражённых ВИЧ, сократилась с 68,1 до 65,1%, женщин, напротив, возросла — с 31,9 до 34,9% (Рис. 2). Увеличение удельного веса женщин наблюдалось во всех возрастных группах: 18-30 лет — с 38,9 до 44,8%, 31-40 лет — с 24,7 до 29,6%, 41-50 лет — с 11,8 до 34,8%, 51-60 лет — с 0,0 до 44,5% и старше 61 года — с 33,3 до 66,7%, соответственно (Табл. 5).

Следует отметить, что максимальное увеличение доли мужчин среди ВИЧ-инфицированных (2012-14 гг.) практически полностью совпадает с пиками увеличения общего числа госпитализированных с ВИЧ и выявляемостью ВИЧ-инфекции в стационаре.

Ранжирование пациентов по возрасту показало, что наибольшая доля поражённых ВИЧ-инфекцией граждан отмечена в группах 18-30 и 31-40 лет (Табл. 6). Следует обратить внимание, что в возрастной группе 18-30 лет отмечалось снижение числа обращений ($R^2=0,51$, $\rho=0,04$), в возрастных группах 31-40 ($R^2=0,71$, $\rho=0,008$) и 41-50 лет ($R^2=0,89$, $\rho=0,0004$), напротив, зафиксирован рост (Табл. 3, 4).

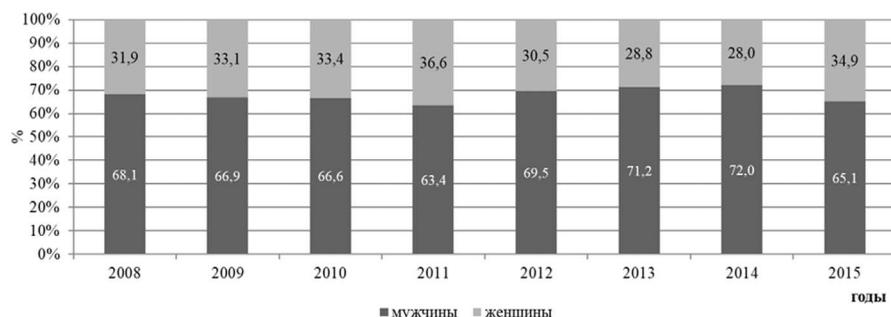


Рисунок 2. Распределение ВИЧ-положительных пациентов по половому признаку за период 2008-2015 гг.

Figure 2. The distribution of HIV-positive patients by sex for the period from 2008 to 2015

Таблица 3. Распределение ВИЧ положительных пациентов НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в возрастных группах по полу в 2008-2011 гг., в %

Table 3. The distribution of HIV positive patients of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in age groups by sex, in 2008-2011, per cent

Возраст, пол/год/ Age, gender/ year	2008				2009				2010				2011			
	м/male		ж/female		м/male		ж/female		м/male		ж/female		м/male		ж/female	
	абс./n	%	абс./n	%	абс./n	%	абс./n	%	абс./n	%	абс./n	%	абс./n	%	абс./n	%
18-30 лет/years	96	51,6	61	70,2	75	39,5	57	60,6	64	30,9	53	51,0	56	27,2	55	46,2
31-40 лет/years	70	37,6	23	26,4	89	46,8	27	28,7	110	53,1	40	38,5	118	57,3	51	42,9
41-50 лет/years	15	8,1	2	2,3	17	9,0	6	6,4	23	11,1	6	5,8	21	10,2	8	6,7
51-60 лет/years	3	1,6	0	0,0	9	4,7	3	3,2	10	4,8	3	2,9	8	3,9	3	2,5
> 61 года/years	2	1,1	1	1,1	0	0,0	1	1,1	0	0,0	2	1,9	3	1,5	2	1,7
Σ	186	100,0	87	100,0	190	100,0	94	100,0	207	100,0	104	100,0	206	100,0	119	100,0

Таблица 4. Распределение ВИЧ положительных пациентов НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в возрастных группах по полу в 2012-2015 гг., в %

Table 4. The distribution of HIV positive patients of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in age groups by sex, in 2012-2015, per cent

Возраст, пол/год/ Age, gender/ year	2012				2013				2014				2015			
	м/male		ж/female		м/male		ж/female		м/male		ж/female		м/male		ж/female	
	абс./n	%														
18-30 лет/years	62	21,3	47	56,7	91	26,1	42	29,8	77	24,6	43	35,2	48	18,0	39	27,3
31-40 лет/years	189	64,9	74	57,8	204	58,6	86	61,0	176	56,2	60	49,2	162	60,7	68	47,6
41-50 лет/years	30	10,3	5	3,9	39	11,2	10	7,1	41	13,1	14	11,5	45	16,9	24	16,8
51-60 лет/years	10	3,4	1	0,8	11	3,2	3	2,1	15	4,8	3	2,5	10	3,7	8	5,6
> 61 года/years	0	0,0	1	0,8	3	0,9	0	0,0	4	1,3	2	1,6	2	0,7	4	2,8
Σ	291	100,0	128	100,0	348	100,0	141	100,0	313	100,0	122	100,0	267	100,0	143	100,0

Таблица 5. Удельный вес ВИЧ положительных мужчин и женщин среди пациентов НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в разных возрастных группах в 2008-2015 гг., в %

Table 5. The share of HIV-infected men and women in patients of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in different age groups in 2008-2015

Возраст/ Age	2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015	
	м/male	ж/female														
18-30 лет/years	61,1	38,9	56,8	43,2	54,7	45,3	50,5	49,5	56,9	43,1	68,4	31,6	64,2	35,8	55,2	44,8
31-40 лет/years	75,3	24,7	76,7	23,3	73,3	26,7	69,8	30,2	71,8	28,2	70,3	29,7	74,6	25,4	70,4	29,6
41-50 лет/years	88,2	11,8	73,9	26,1	79,3	20,7	72,4	27,6	85,7	14,3	79,6	20,4	74,5	25,5	65,2	34,8
51-60 лет/years	100,0	0,0	75,0	25,0	76,9	23,1	72,7	27,3	90,9	9,1	78,6	21,4	83,3	16,7	55,5	44,5
> 61 года/years	66,7	33,3	0,0	100,0	0,0	100,0	60,0	40,0	0,0	100,0	100,0	0,0	66,7	33,3	33,3	66,7

Таблица 6. Удельный вес ВИЧ-инфицированных пациентов НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в разных возрастных группах, 2008-2015 гг., %

Table 6. The share of HIV-infected patients of Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in different age groups in 2008-2015

Возраст/год/ Age/years	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
18-30 лет/years	57,5	46,5	37,7	34,2	26,0	27,1	27,6	21,2
31-40 лет/years	34,1	40,8	48,2	52,0	62,7	59,3	54,3	56,1
41-50 лет/years	6,2	8,1	9,3	8,9	8,4	10,0	12,6	16,8
51-60 лет/years	1,1	4,2	4,2	3,4	2,6	3,0	4,1	4,4
> 61 года/years	1,1	0,4	0,6	1,5	0,3	0,6	1,4	1,5
Всего/Total	100,0							

Необходимо особо подчеркнуть, что значительный вклад в сокращение выявляемости ВИЧ-инфекции в ССМП в возрастной группе 18-30 лет связан преимущественно с резким снижением числа инфицированных женщин ($R^2=0,94$, $p<0,0001$), нежели мужчин ($R^2=0,17$, $p=0,3$).

Выявляемость ВИЧ у пациентов, госпитализируемых в отделения реанимации, в течение всего периода наблюдений была выше, чем в клинических подразделениях. Подобные различия, по-видимому, обусловлены медико-социальными особенностями граждан. Чаще всего это лица с девиантным типом поведения. Отступление от принятых в обществе норм поведения у таких контингентов связано с крайне высоким уровнем несчастных случаев, отравлений и травм, в том числе в результате употребления алкоголя и ПАВ.

Обсуждение

Согласно докладу UNAIDS, РФ входит в первую двадцатку стран по числу новых случаев заражения ВИЧ [4]. Ключевыми причинами ухудшения эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в нашей стране являются высокий уровень наркопотребления, активная реализация полового пути передачи и низкий охват антиретровирусной терапией поражённого населения [16]. В настоящее время в большинстве субъектов РФ отмечен рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией. В 2016 году в пяти регионах, входящих в состав Уральского Федерального округа, специалистами Роспотребнадзора зафиксирован переход эпидемии ВИЧ-инфекции из концентрированной в генерализованную стадию [17]. Вместе с тем, на протяжении последних десяти лет в г. Москве уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией удалось стабилизировать. В 2014 году данный показатель оказался в 3,8 раза ниже, чем в среднем по РФ [9].

На распространение ВИЧ-инфекции существенно влияют социально-экономические условия жизни. Их ухудшение проявляется в неконтролируемом росте наркомании, алкоголизации населения, негативными изменениями поведенческих привычек людей и социально-психологического статуса. ВИЧ-инфицированные нуждаются в оказании специализированной психологической помощи, поскольку они часто находятся в состоянии социальной дезадаптации и склонны к суициду [18].

По данным Министерства внутренних дел Российской Федерации, в России происходят изменения в структуре изымаемых и потребляемых ПАВ [3, 19]. На смену «классическим» опиоидным наркотикам, таким как героин, приходят «дизайнерские» ПАВ — синтетические каннабиноиды, мефедрон, метилон,

метилендиоксиметамфетамин, метилендиоксипировалерон и др. [20]. Диагностика отравлений такими препаратами нередко вызывает трудности у врачей из-за схожей клинической симптоматики с общесоматическими заболеваниями со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем [21]. Синтетические ПАВ обладают выраженным эмпатогенным действием, их употребление провоцирует рискованное сексуальное поведение и сопряжено с крайне высоким риском передачи ВИЧ при половых контактах [22].

Часто получение тяжелых травм обусловлено особенностями социальной модели поведения граждан, которая не соответствует официально установленным или фактически сложившимся в нашем обществе правилам и нормам. Такой вид отклоняющегося поведения социологи расценивают как девиантный (от лат. *deviatio* — отклонение) [23]. Лица с девиантным поведением склонны как к асоциальному (алкоголизм, наркомания, проституция, бродяжничество, мелкое хулиганство и др.), так и рискованному (занятия высокотравматичными видами спорта, сексуальные перверсии и др.) поведению. Нередко девиантное поведение наблюдается среди выходцев из социально-незащищенных слоев населения. Указанные особенности обычно удается выявить при анализе медико-социальных характеристик у пострадавших [14, 24]. Часто в основе получения травм лежит хроническая интоксикация алкоголем и ПАВ, а также наличие психических расстройств [25]. Лица, находящиеся в состоянии алкогольного опьянения или страдающие алкоголизмом, относятся к группе повышенного виктимного риска, то есть чаще становятся жертвами различных преступлений и дорожно-транспортных происшествий [23].

По данным Багненко С.Ф., в стационары скорой медицинской помощи по поводу неотложных состояний ежегодно обращается каждый третий житель России; каждый десятый пациент госпитализируется по экстренным показаниям; более 60% объемов стационарной помощи оказывается в неотложном порядке [26]. Многопрофильные стационары общесоматического профиля все чаще становятся подразделениями «первой линии» диагностики ВИЧ-инфекции. У части пациентов ВИЧ-инфекция выявляется случайно при обращении за экстренной и неотложной специализированной помощью [15, 27, 28].

ВИЧ-инфекция оказывает негативное влияние на клиническое течение соматических заболеваний и увеличивает сроки пребывания в стационаре [29]. У ВИЧ-инфицированных значительно чаще возникают осложнения в виде нозокомиальных пневмоний, рецидивирующих гнойно-воспалительных заболеваний и сепсиса [30]. Частота выделения антибиотикорезистентных изолятов условно-

патогенных микроорганизмов у пациентов с ВИЧ также оказывается существенно выше, чем в группах сравнения [31].

Данные о выявляемости ВИЧ-инфекции у пациентов в клинических и реанимационных отделениях НИИ СП отражают перемены, происходящие в контингентах риска распространения ВИЧ-инфекции. С одной стороны, мы наблюдали стабильно высокую частоту встречаемости ВИЧ-инфекции у пациентов с отравлениями различного генеза. С другой стороны, отмечены изменения в структуре поступлений в НИИ СП, преимущественно за счёт увеличения экстренной и неотложной хирургической патологии. Это может быть связано с ухудшением общесоматического состояния на фоне прогрессирующей ВИЧ-инфекции.

Необходимо обратить внимание на устойчивую тенденция к увеличению числа инфицированных женщин, поступающих в ССМП, и их доли в структуре всех госпитализаций с ВИЧ (феминизации эпидемии), а также динамичное распространение вируса среди пациентов мужского и женского пола в возрастных группах 31-40, 41-50 лет.

Возросшая частота выявления ВИЧ-инфекции в указанных возрастных группах может быть обусловлена как старением потребителей ПАВ, так и активной реализацией полового пути передачи среди разных слоев населения мегаполиса, а также увеличением продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных граждан за счёт эффекта от применяемой антиретровирусной терапии.

Высокая выявляемость ВИЧ в ССМП позволяет рассматривать пациентов, нуждающихся в оказании экстренной и неотложной помощи, как группу риска распространения ВИЧ как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи [32]. Оказание ургентной помощи таким пациентам сопряжено с высоким риском профессионального заражения. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, в 2014 году в РФ зарегистрирован 151 новый случай ВИЧ-инфекции среди медперсонала (код 115) [33]. Инфицирование медперсонала может происходить при возникновении аварийных ситуаций, связанных с получением травм колюще-режущим медицинским инструментарием вследствие возникновения сложной клинической ситуации, дефицита времени и длительном контакте с большим объёмом инфицированного биологического материала; неправильном использовании сотрудниками средств индивидуальной защиты; несоблюдении санитарно-эпидемиологических правил при сборе и утилизации медицинских отходов, а также при несвоевременном проведении постконтактной профилактики [34, 35].

Лечение заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции требует комплексного междисциплинарного подхода. В этой ситуации чрезвычайно важно постоянно повышать уровень знаний специалистов, оказывающих экстренную и неотложную помощь, по вопросам оказания лечебно-диагностического процесса пациентам с ВИЧ с учётом нозологических особенностей.

Изучение динамики госпитализаций инфицированных пациентов в стационары ССМП имеет большую эпидемиологическую значимость, позволяя объективно оценивать распространённость ВИЧ-инфекции и особенности экстренной патологии среди разных слоев населения, особенно в уязвимых и социально-дезадаптированных группах населения. На основе полученных данных возможна разработка организационных рекомендаций и технологий оказания экстренной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам в стационаре. Выявленные возрастно-половые различия и особенности травматизма ВИЧ-инфицированных граждан требуют дальнейшего изучения и анализа с целью разработки, и внедрения программ по предотвращению распространения ВИЧ среди разных слоёв населения.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. UNAIDS. Gap Report. Geneva: UNAIDS, 2016. [Электронный ресурс]. URL: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-prevention-gap-report_en.pdf (дата обращения: 22.01.2018).
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016: 200.
About the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2015: state report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2016: 200 [In Russian]
3. Более 1,5% населения России употребляет наркотики: интервью начальника управления МВД Андрея Храпова о реформе Госнарконоконтроля [Электронный ресурс]. URL: http://narkotiki.ru/5_86615.htm (дата обращения: 22.01.2018).
More than 1,5% of the Russian population uses drugs: interview with the head of the interior Ministry Andrei Khrapov on the reform of state drug control [In Russian].
4. Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в России на период до 2020 года и дальнейшую перспективу. Распоряжение от 20 октября 2016 года № 2203-р. [Электронный ресурс]. URL: <http://government.ru/docs/24983/> (дата обращения: 22.01.2018).

- About the approval of the State strategy of counteraction of distribution of HIV infection in Russia for the period till 2020 and the further prospect. Order No. 2203-R of 20 October 2016 [In Russian].
5. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2015. Stockholm: ECDC; 2016.
 6. Беляков Н.А., Виноградова Т.Н. Половой путь передачи ВИЧ в развитии эпидемии. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011; (4): 7-19.
Belyakov N.A., Vinogradova T.N. The role of the sexual route of HIV transmission in epidemic spread. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2011; (4): 7-19 [In Russian].
 7. Науменко В.В., Сологуб Т.В., Цветков В.В. и др. Характеристика эпидемического процесса и ведущих факторов риска распространения ВИЧ-инфекции в условиях крупного мегаполиса. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; (6):15-18.
Naumenko V.V., Sologub T.V., Tsvetkov V.V. et al. Characteristics of the epidemic process and the leading risk factors for HIV infection in conditions of a large metropolis. Epidemiology and Infectious Diseases. 2015; (6):15-18 [In Russian].
 8. Латышева И.Б., Воронин Е.Е. Профилактика, диагностика и лечение перинатальной ВИЧ-инфекции в РФ. В кн.: Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ: материалы Международной научно-практической конференции, (г. Санкт-Петербург, 5-6 июня 2017г.). СПб.: Человек и его здоровье, 2017; 9-14 [Электронный ресурс]. URL: http://congress-ph.ru/istorija_1_1/2017/hiv2017/tezis (дата обращения: 22.01.2018).
Latysheva I.B., Voronin E.E. Prevention, diagnostics and treatment of perinatal HIV infection in the Russian Federation. Materials International Scientific-Practical Conference Actual problems of HIV. Women and HIV. (S. Peterburg, 05-06 June 2017). S-Pb. Publ.: 'Man and his health', 2017; 9-14 [In Russian].
 9. О результатах эпидемиологического надзора за мероприятиями по профилактике ВИЧ-инфекции в Москве. Решение Коллегии Управления Роспотребнадзора по г. Москве от 05.05.2015 [Электронный ресурс]. URL: <http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/doc/kollegiya/3059-2015-05-05-12-08-01> (дата обращения: 22.01.2018).
About results of epidemiological surveillance of actions for prevention of HIV infection in Moscow. The decision of the Board of Management of Rospotrebnadzor for Moscow from 05.05.2015 [In Russian].
 10. Незнанов Н.Г., Халезова Н.Б., Кольцова О.В. и др. О проблеме стигматизации больных с ВИЧ-инфекцией со стороны медицинских работников. Доктор.ру. 2016; (4): 49-54.
Neznanov N.G., Khalezova N.B., Koltsova O.V. et al. Stigmatization of patients with HIV by medical professionals. Doktor.ru. 2016; (4): 49-54 [In Russian].
 11. Зубков Д.С. Право пациента на выбор медицинской организации: путь к здоровью выбирает идущий. Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2015; (3-4): 4-5.
Zubkov D.S. The patient's right to choose medical organization: the way to health selects by the person walking. Ambulatory surgery. Inpatient-Care-Replacing technologies. 2015; (3-4): 4-5 [In Russian].
 12. Роспотребнадзор: около 30% зараженных ВИЧ россиян не знают об этом: репортаж с пресс-конференции ТАСС. [Электронный ресурс]. URL: <http://tass.ru/obschestvo/2487331> (дата обращения: 22.01.2018).
Rospotrebnadzor: about 30% of HIV-infected Russians do not know about it: report from TASS press conference [In Russian].
 13. Годков М.А. Гемоконтактные инфекции в стационаре. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2016; (1): 6-9.
Godkov M.A. Haemocontact infection in hospitals. Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care». 2016; (1): 6-9 [In Russian].
 14. Даниелян Ш.Н., Годков М.А., Абакумов М.М. и др. Медико-социальная характеристика пострадавших с гнойными осложнениями после закрытой травмы груди. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013; (5): 19-25.
Danielian Sh.N., Godkov M.A., Abakumov M.M. et al. Medical and social characteristics of patients with septic complications of the closed thoracic injury. Khirurgiia (Mosk). 2013; (5): 19-25 [In Russian].
 15. Шахова О.Б., Саттарова З.И., Солонин С.А. Выявляемость ВИЧ-инфекции у пациентов с осложнениями беременности ранних сроков. Журнал инфектологии. 2017; 9(4). Прил.: II Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции: современные аспекты профилактики, диагностики и лечения (г. Санкт-Петербург, 5-6 октября 2017 г.): 105-106.
Shakhova O.B., Sattarova Z.I., Solonin S.A. Detection of HIV infection in patients with complications of early pregnancy. Journal Infectology. 2017; 9(4). Suppl.: II Saint-Petersburg forum on HIV infection: modern aspects of prevention, diagnostics and treatment (S. Peterburg, 05-06 October 2017): 105-106 [In Russian].
 16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальный отчет о мерах по борьбе с ВИЧ/СПИД за 2014 год. [Электронный ресурс]. URL: http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/RUS_narrative_report_2015.pdf (дата обращения: 22.01.2018).
Ministry of health of the Russian Federation. National report on the measures to combat HIV/AIDS in 2014 [In Russian].
 17. Алимов А.В., Новоселов А.В., Смирнов Г.В. Приоритетные задачи эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в условиях генерализованной стадии эпидемии в Уральском федеральном округе. Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2016; (3): 12-18.
Alimov A.V., Novoselov A.V., Smirnov G.V. Principal goals of surveillance for generalized HIV epidemic in the Ural Federal district. Vestnik SMUS74. 2016; (3): 12-18 [In Russian].
 18. Schlebusch L., Govender R.D. Elevated Risk of Suicidal Ideation in HIV-Positive Persons Depress Res Treat. 2015; 2015: 609172. doi: 10.1155/2015/609172
 19. Доклад о результатах и основных направлениях деятельности Министерства внутренних дел Российской Федерации в 2014 году. М., 2015. [Электронный ресурс]. URL: https://mvd.ru/upload/site1/folder_page/001/869/963/1_Tekstovaya_chast.docx (дата обращения: 22.01.2018).
Report on the results and main activities of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in 2014. M., 2015 [In Russian].
 20. Остапенко Ю.Н., Белова М.В., Ключев А.Е. и др. Острые отравления психоактивными веществами из группы каннабимиметиков. Клиническая картина, диагностика, лечение [Электронный ресурс]. Биомедицинский журнал Medline.ru. 2015; 16: 176-186. URL: <http://www.medline.ru/public/art/tom16/art15.html> (дата обращения: 22.01.2018).
Ostapenko Y.N., Belova M.V., Kluev A.E. et al. Acute poisoning with psychoactive cannabimimetic substances. Clinical picture, diagnostics, treatment. Biomedical journal Medline.ru. 2015; 16: 176-186 [In Russian].

21. Брусин К.М., Забродин О.В., Уразаев Т.Х. и др. Острые отравления новыми синтетическими наркотиками психостимулирующего действия: информационное письмо для врачей. Екатеринбург; 2011. [Электронный ресурс] URL: <https://vrachirf.ru/storage/0f/2d/24/7f/ee/34/3b/ac/46ee-20aa89-96af46.pdf> (дата обращения: 22.01.2018).
Brusin K.M., Zabrodin O.V., Urazayev T.Kh. et al. Acute poisoning with new synthetic drugs psychostimulantt action. Information letter for doctors. Ekaterinburg; 2011. [In Russian]
22. Красносельских Т.В., Шаболтас А.В., Веревочкин С.В. и др. Поведенческие детерминанты риска заражения ВИЧ и инфекциями, передаваемыми половым путем, у потребителей инъекционных наркотиков. Вестник СПбГУ. Серия 12. Социология. 2011; (1): 255-267.
Krasnoselskikh T.V., Shaboltas A.V., Verevochkin S.V. et al. Behavioral factors associated with risk of STI/HIV acquisition among injection drug users. Vestnik SPbSU. Sociology. 2011; (1): 255-267 [In Russian].
23. Гилинский Я. Девиантология: социология преступности, наркотизма, проституции, самоубийств и других «отклонений». СПб.: Юридический центр Пресс. 2004; 520 с.
Guilinsky Ya. Deviantology: Sociology of Crime, Narcotism, Prostitution, Suicide, and other «Deviations». St. Petersburg: Yuridichesky Center Press. 2004; 520 p. [In Russian]
24. Черепкова Е.В., Чухрова М.Г., Кушнарев А.П. Психоэмоциональные нарушения и склонность к криминальному поведению, сопутствующие наркотической зависимости. Мир науки, культуры, образования. 2014; (5): 222-224.
Cherapkova E.V., Chukhrova M.G., Kushnarev A.P. Psychoemotional disturbances and a tendency toward criminal behavior, comorbid drug dependence. The world of science, culture and education. 2014; (5): 222-224 [In Russian].
25. Зубарева О.В., Панова А.Г., Годков М.А. Психопатологическая характеристика пациентов, совершивших суицидальные действия на фоне гемоконтактных вирусных инфекций. Психическое здоровье. 2014; (12): 27-33.
Zubareva O.V., Panova A.G., Godkov M.A. Psychopathological characteristics of patients, committed suicide actions against the background of haemocontact viral infections. Mental health. 2014; (12): 27-33 [In Russian].
26. Багненко С.Ф. Основные положения концепции развития скорой медицинской помощи в Российской Федерации. Скорая медицинская помощь. 2009; (2): 50-54.
Bagnenko S.F. Strategic concept of the development of emergency medical care in Russian Federation. Emergency medical care. 2009; (2): 50-54 [In Russian].
27. Солонин С.А., Мазус А.И., Ольшанский А.Я. и др. Медико-социальные особенности и характер неотложной патологии у пациентов с впервые установленными случаями ВИЧ-инфекции в стационаре скорой медицинской помощи Москвы. Лабораторная служба. 2017; 6(4): 31-41.
Solonin S.A., Mazus A.I., Olshanskiy A.Ya. et al. Medical and social characteristics and the character of the urgent pathology among patients with newly diagnosed cases of HIV infection in Moscow emergency hospital. Laboratory service. 2017; 6(4): 31-41 [In Russian].
28. Pizarro Portillo A., Del Arco Galán C., de Los Santos Gil I. et al. Prevalence of undiagnosed human immunodeficiency virus infection in an emergency department and the characteristics of newly diagnosed patients. Emergencias. 2016; 28(5): 313-319.
29. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Дубикайтис П.А. и др. Результаты десятилетнего выявления ВИЧ-инфекции в стационаре скорой медицинской помощи. Медицинский академический журнал. 2014; (2): 48-54.
Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Dubikaytis P.A. et al. Prevalence of HIV in a multidisciplinary hospital. Medical Academic Journal. 2014; (2): 48-54 [In Russian].
30. Гришаев С.Л., Шарова Н.В., Буланьков Ю.И., Орлова Е.С. Патология органов дыхания среди причин госпитализации и смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов при оказании им неотложной медицинской помощи в многопрофильном лечебном учреждении. Живые и биокосные системы. 2014; (9S): 5. URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-9/article-5> (дата обращения: 22.01.2018).
Grishaev S.L., Sharova N.V., Bulankov Y.I., Orlova E.S. Broncho-Pulmonary Pathology as Leading Cause of Hospitalization and Death of HIV-Patients in Providing Urgent Medical Care at Multifield Medical Prophylactic Institution. Zhivye i biokosnye sistemy. 2014; (9S): 5 [In Russian].
31. Круглова Е.А., Коган Г.Ю., Карноухова О.Г. и др. Лекарственная резистентность условно-патогенных бактерий, выделенных от пациентов с ВИЧ-инфекцией. Сибирский медицинский журнал. 2013; (5): 103-105.
Kruglova E.A., Kogan G.Yu., Karnoukhova O.G. et al. Drug resistance of opportunistic bacteria, isolated from the patients with HIV-infection. Siberian Medical Journal. 2013; (5): 103-105 [In Russian].
32. Коза Н.М. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Эпидемиология и профилактика (обзорная лекция). Пермский медицинский журнал. 2013; (4): 135-143.
Kozha N.M. Infections connected with rendering medical care. Epidemiology and prevention (Review lecture). Perm Medical Journal. 2013; (4): 135-143 [In Russian].
33. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Тушина О.И., Буравцова Е.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень № 40. [Электронный ресурс] URL: http://hivrusia.ru/files/bul_40.pdf (дата обращения: 22.01.2018).
Pokrovskij V.V., Ladnaja N.N., Tushina O.I. Buravcova E.V. HIV-infection. Information bulletin № 40 [In Russian].
34. Хасанова Г.Р., Аглиуллина С.Т., Галаятдинов Ф.Ш. и др. Соблюдение алгоритма экстренной профилактики профессионального заражения гемоконтактными инфекциями персоналом хирургических отделений. Медицинский альманах. 2016; (3): 75-78.
Khasanova G.R., Agliullina S.T., Galyautdinov F.Sh. et al. Compliance with the algorithm of urgent prophylaxis of occupational infection with hemocontact infections in the case of surgical departments staff. Medical Almanac. 2016; (3): 75-78 [In Russian].
35. Храпунова И.А. Методы неспецифической профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и нормативная санитарно-эпидемиологическая база. Медицинский альманах. 2014; 4(34): 80-83.
Khrapunova I.A. Methods of non-specific prophylaxis of infections connected with providing medical assistance and regulatory sanitary and epidemiological basis. Medical Almanac. 2014; 4 (34): 80-83 [In Russian].

A

Статья получена/Article received 26.03.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
21.05.2018 г.

**О.К. Сивожелезова*^{1,2}, К.М. Иванов¹,
И.В. Мирошниченко¹, А.К. Кунарбаева¹**

¹— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения РФ, кафедра пропедевтики внутренних болезней, лаборатория физиологии и патологии дыхания, Оренбург, Россия

²— Негосударственное учреждение здравоохранения «Отделенческая клиническая больница на ст. Оренбург ОАО «РЖД», Оренбург, Россия

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СИЛЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

O.K. Sivozhelezova^{1,2}, K.M. Ivanov¹, I.V. Miroshnichenko¹, A.K. Kunarbaeva¹

¹— Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Orenburg State Medical University» of Health Ministry of Russia, Propaedeutics of internal diseases department, Laboratory of physiology and pathology of the respiration, Orenburg, Russia

²— Orenburg Departmental Clinical Hospital, Orenburg, Russia

PECULIARITIES OF THE CHANGE IN THE RESPIRATORY MUSCLES STRENGTH IN PATIENTS WITH 2 TYPE OF DIABETES MELLITUS COMPLICATED BY THE DIABETIC FOOT SYNDROME

Резюме

Взаимосвязь кардио-респираторных расстройств и синдрома диабетической стопы изучена недостаточно. В частности, нет информации о силе дыхательных мышц у этой категории пациентов. **Цель исследования:** определить наличие слабости дыхательной мускулатуры у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным синдромом диабетической стопы. **Материалы и методы.** Обследованы 72 пациента, из них 16 больных с сахарным диабетом 2 типа, осложненным нейроишемическим типом синдрома диабетической стопы I-IV ст. по Wagner составили первую (основную) группу. Во вторую группу (сравнения) были включены 29 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не осложненным синдромом диабетической стопы. Третью группу (сравнения) составили 27 пациентов без диабета. Группы были рандомизированы по полу и критериям исключения. Определение силы дыхательных мышц проводилось путем измерения максимальных статичных уровней давления на уровне рта, которые пациент создавал во время максимального вдоха и максимального выдоха при закрытых дыхательных путях. **Полученные результаты.** Сила дыхательных мышц при инспираторном усилии у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным синдромом диабетической стопы, была снижена на 18,5 см водного столба ($p < 0,01$) по сравнению с больными сахарным диабетом без синдрома диабетической стопы и на 17,3 см водного столба ($p < 0,01$) по сравнению с больными без диабета. Экспираторное усилие показало снижение силы дыхательных мышц у больных первой группы на 49,4 см водного столба ($p < 0,01$) по сравнению с больными второй группы и на 27,4 см водного столба ($p < 0,05$) по сравнению с больными третьей группы. У женщин с синдромом диабетической стопы показатель силы инспираторной мускулатуры снижен по сравнению с пациентками без синдрома диабетической стопы и без диабета соответственно на 27,1 ($p < 0,01$) и на 23,3 ($p < 0,05$) см водного столба. У мужчин с синдромом диабетической стопы аналогичный показатель снижен по сравнению со второй и третьей группами соответственно на 13,9 ($p > 0,05$) и 17,7 ($p < 0,05$) см водного столба. Экспираторное усилие выявило снижение силы дыхательных мышц у мужчин во всех группах приблизительно в одинаковом диапазоне, без достоверной разницы между группами. У женщин с синдромом диабетической стопы отмечается выраженное снижение силы экспираторных мышц: на 48,4 см водного столба ($p < 0,01$) по сравнению с женщинами второй группы и на 20,6 см водного столба ($p < 0,05$) — с пациентками третьей группы. **Выводы.**

*Контакты/Contacts. E-mail: siv.olga@mail.ru

У больных сахарным диабетом, осложненным синдромом диабетической стопы, выявлено уменьшение силы инспираторных и экспираторных мышц. У женщин с синдромом диабетической стопы наблюдается более выраженное снижение силы дыхательных мышц на выдохе по сравнению с мужчинами с данной патологией.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, сила дыхательных мышц

Для цитирования: Сивожелезова О.К., Иванов К.М., Мирошниченко И.В., Кунарбаева А.К. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ СИЛЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ОСЛОЖНЕННЫМ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(3): 204-208. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-204-208

Abstract

The relationship between cardiorespiratory disorders and diabetic foot syndrome has not been adequately studied. In particular, there is no information on the strength of the respiratory muscles in this category of patients. The purpose of the study: to determine the presence of respiratory muscles weakness in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic foot syndrome. **Materials and methods.** 72 patients were examined, 16 of them with type 2 diabetes mellitus complicated by the neuroischemic type of diabetic foot syndrome I-IV st. Wagner made up the first (main) group. The second group (comparisons) included 29 patients with type 2 diabetes mellitus not complicated by diabetic foot syndrome. The third group (comparisons) were 27 patients without diabetes. The groups were randomized by sex and exclusion criteria. Determination of the strength of the respiratory muscles was carried out by measuring the maximum static pressure levels at the mouth level that the patient created during maximum inspiration and maximum expiration in closed airways. **Results.** The forces of the respiratory muscles with inspiratory effort in patients with type 2 diabetes mellitus complicated by diabetic foot syndrome was reduced by 18.5 cm of water column ($p < 0.01$) compared with diabetic patients without diabetic foot syndrome and by 17.3 cm water column ($p < 0.01$) compared with patients without diabetes. The expiratory effort showed a decrease in the forces of the respiratory muscles in the patients of the first group by 49.4 cm of water column ($p < 0.01$) compared to patients of the second group and by 27.4 cm of water column ($p < 0.05$) compared to patients third group. In women with diabetic foot syndrome, the inspiratory muscular forces was reduced in comparison with patients without diabetic foot and without diabetes syndrome by 27.1 ($p < 0.01$) and by 23.3 ($p < 0.05$) cm of water column, respectively. In men with diabetic foot syndrome, the same index was lowered by 13.9 ($p > 0.05$) and 17.7 ($p < 0.05$) cm of water column, respectively, compared to the second and third groups, respectively. The expiratory effort revealed a decrease in the forces of the respiratory muscles in men in all groups in approximately the same range, without a significant difference between the groups. In women with diabetic foot syndrome, there is a marked decrease in the strength of the expiratory muscles: by 48.4 cm of water column ($p < 0.01$), compared to women of the second group and by 20.6 cm of water column ($p < 0.05$) patients of the third group. **Conclusions.** Patients with diabetes mellitus complicated by diabetic foot syndrome showed a decrease in the strength of inspiratory and expiratory muscle. In women with diabetic foot syndrome, there is a more pronounced decrease in the strength of the respiratory muscles during exhalation compared to men with this pathology.

Key words: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, respiratory muscles strength

For citation: Sivozhelezova O.K., Ivanov K.M., Miroshnichenko I.V., Kunarbaeva A.K. PECULIARITIES OF THE CHANGE IN THE RESPIRATORY MUSCLES STRENGTH IN PATIENTS WITH 2 TYPE OF DIABETES MELLITUS COMPLICATED BY THE DIABETIC FOOT SYNDROME. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 204-208. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-204-208

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-204-208

ДМ — дыхательные мышцы, СД — сахарный диабет, СДС — синдром диабетической стопы

Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее актуальных медико-социальных и экономических проблем здравоохранения не только в России, но и во многих странах мира в связи с ростом заболеваемости и частотой диабетических осложнений [1]. Синдром диабетической стопы (СДС) является самым распространенным и социально значимым поздним осложнением СД, ухудшающим качество жизни пациентов [2, 3].

Имеются данные о различных нарушениях функции внешнего дыхания у больных СД при отсутствии поражения дыхательной и сердечно-сосудистой систем [4, 5]. Снижение индекса Тиффно и $ОФВ_1$ позволило авторам сделать вывод о наличии обструктивных изменений функции внешнего дыхания у больных с СД [5, 6]. Напротив, данные Е.И. Соколова говорят в пользу рестриктивного паттерна дыхания при СД [7], особенно при наличии выраженных осложнений [8]. При этом остается неясным, предшеству-

ют ли функциональные изменения в легких возникновению СД или развиваются позднее.

В литературе описывается взаимосвязь респираторной дисфункции с диабетическими осложнениями: ретинопатией и нефропатией [9]. В то же время M.S. Boulbou с соавт. не выявили никакой связи между ухудшением функционального состояния респираторной системы и наличием других осложнений диабета [10]. Взаимосвязь кардио-респираторных расстройств с развитием СДС на сегодняшний день изучена недостаточно, в частности, нет информации об изменениях силы дыхательных мышц (ДМ) у этой категории пациентов. Нарушение функции ДМ в настоящее время условно подразделяют на утомление и слабость. Утомление ДМ — это процесс, при котором происходит снижение силы и скорости сокращения ДМ в результате их чрезмерной работы. Утомление — процесс обратимый, восстановление функции дыхательных мышц возможно после отдыха. Под слабостью ДМ понимают состояние, при котором их сила снижена в условиях покоя. Наиболее

частой причиной слабости ДМ являются метаболические, воспалительные и дегенеративные изменения, приводящие к нарушению функции, собственно ДМ, нервов или нервно-мышечных соединений [11]. Следует предполагать, что при СД возможно развитие утомления или слабости ДМ.

Цель исследования: на основании изменений силы дыхательных мышц определить наличие слабости дыхательной мускулатуры у больных с сахарным диабетом 2 типа, осложненным синдромом диабетической стопы.

Материалы и методы

Обследованы 72 пациента, находившихся на лечении в хирургическом и терапевтическом отделениях Негосударственного учреждения здравоохранения «Отделенческая клиническая больница на ст. Оренбург ОАО «РЖД». Больные были разделены на 3 группы. Первую (основную) группу составили 16 больных с СД 2 типа, осложненным нейроишемическим типом СДС I-IV ст. по Wagner (классификация Международной рабочей группы по диабетической стопе, 2000г.). Во вторую группу (сравнения) были включены 29 пациентов с СД 2 типа, не осложненным СДС. На момент обследования все больные СД 2 типа находились в состоянии субкомпенсации и декомпенсации. Условия включения в исследование: подтвержденный диагноз сахарного диабета 2 типа; отсутствие сопутствующих бронхолегочных заболеваний, других заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации; способность больных выполнять дыхательные маневры при исследовании респираторной системы. Критерии исключения: синдром диабетической стопы V ст. по Wagner, выраженное органическое поражение центральной нервной системы, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ампутация нижней конечности в анамнезе, ожирение 3 степени (ИМТ >40 кг/м²), ХСН IIБ-III ст., анемия средней и тяжелой степени (гемоглобин <90 г/л), выраженное нарушение функции печени и почек, не синусовый ритм, прием психотропных препаратов. Третью группу (сравнения) составили 27 пациентов без диабета.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов
Table 1. Initial characteristics of patients

Показатели/Indicators	Группы исследованных больных		
	I группа/I group n=16	II группа/II group n=29	III группа/III group n=27
Средний возраст, лет/Middle age, years old	62,6±0,9	61,5±1,2	60,8±0,7
Мужчины/женщины, абсолютное число/ Male/female, absolute number	7/9	15/14	13/14
Артериальная гипертензия, доля больных/ Arterial hypertension, percentage of patients, %	100	100	100
ИБС, доля больных/CHD, percentage of patients, %	56	50	65

Определение силы ДМ проводилось путем измерения максимальных статичных уровней давления на уровне рта, которые пациент создавал во время максимального вдоха и максимального выдоха при закрытых дыхательных путях. С этой целью применялся прибор для измерения силы дыхательных мышц MicroRPM фирмы «Micro Medical Ltd.» (Великобритания) с определением MIP (maximal inspiratory pressure) — максимального инспираторного давления, и MEP (maximal expiratory pressure) — максимального экспираторного давления в сантиметрах водного столба (см H₂O). Осуществлялось не менее 3 маневров с периодами отдыха 1 минуту с регистрацией лучшего результата. Пациенты находились в положении сидя, для предотвращения утечки воздуха использовался носовой зажим. Условием регистрации максимального инспираторного и экспираторного давлений являлось поддержание их не менее 1 секунды. Нормальными значениями MIP считались: у мужчин >100 см H₂O, у женщин >70 см H₂O. Нормальными значениями MEP считались: у мужчин >140 см H₂O, у женщин >90 см H₂O.

Исследование одобрено этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка проводилась в программе Statistica 7.0 с использованием непараметрических методов (критерий Вилкоксона-Манна-Уитни). Различия показателей между группами обследованных больных считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Пациенты были рандомизированы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), наличию артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС) (таблица 1).

Сила дыхательной мускулатуры была снижена по сравнению с нормальными показателями у всех обследованных больных, однако показатели в значительной степени различались между группами (таблица 2).

Таблица 2. Сила дыхательных мышц в исследованных группах больных ($M \pm m$)
Chart 2. The strength of the respiratory muscles in the studied groups of patients ($M \pm m$)

Группы исследованных больных/ Groups of investigated patients	Показатели силы дыхательных мышц/ Indicators of the strength of the respiratory muscles	
	МIP, см H ₂ O	МЕР, см H ₂ O
I группа, n=16/I group, n = 16	53,9±6,9	59,4±7,4
II группа, n=29/II group, n = 29	72,4±4,8	108,8±6,4
III группа, n=27/III group, n = 27	71,7±7,3	86,8±5,3
ρ	ρ _{I-II} <0,01 ρ _{I-III} <0,01 ρ _{II-III} >0,05	ρ _{I-II} <0,01 ρ _{I-III} <0,05 ρ _{II-III} <0,05

Примечание/Note: ρ — достоверность различий показателей между группами больных/ρ — the reliability of the difference between the test groups

Сила дыхательных мышц при инспираторном усилии была снижена в обеих группах сравнения, но без достоверной разницы между показателями. У больных основной группы, с СД и СДС, было выявлено значительное достоверное снижение показателя МIP на 18,5 см водн. ст. (на 34%) по сравнению с данными у больных с неосложненным СД ($\rho_{I-II} < 0,01$) и на 17,3 см водн. ст. (на 33%) по сравнению с показателями у пациентов без СД ($\rho_{I-III} < 0,01$).

Экспираторное усилие выявило более высокие показатели силы ДМ у больных СД по сравнению с третьей группой на 22,0 см водн. ст. (на 25%) ($\rho_{II-III} < 0,05$). У больных СД, осложненным СДС, показатель МЕР был на 49,4 см водн. ст. (на 83%) меньше, чем у больных с неосложненным СД ($\rho_{I-II} < 0,01$) и на 27,4 см водн. ст. (на 46%) по сравнению с больными без СД ($\rho_{I-III} < 0,05$).

Анализ изменений силы дыхательных мышц выявил различные показатели МIP и МЕР в группах больных в зависимости от пола. Во всех группах показатели МIP и МЕР у мужчин были достоверно больше, чем у женщин. Средние показатели МIP были ниже нормы во всех группах у мужчин и женщин.

Показатель МЕР определялся в пределах нормы только у женщин II группы (97,9±6,4 см H₂O).

Среди женщин показатель МIP наименьший в группе больных с синдромом диабетической стопы: по сравнению со второй группой — на 27,1 см водн. ст. (на 66%) ($\rho_{I-II} < 0,01$), по сравнению с третьей — на 23,3 см водн. ст. (на 55%) ($\rho_{I-III} < 0,05$). Среди мужчин сила инспираторных мышц снижена у больных основной группы на 13,9 см водн. ст. (на 20%) по сравнению с больными СД ($\rho_{I-II} > 0,05$) и на 17,7 см водн. ст. (на 26%) по сравнению с пациентами без диабета ($\rho_{I-III} < 0,05$).

При оценке силы экспираторных мышц среди мужчин не выявлено достоверных различий между группами, в отличие от женщин. МЕР у пациенток с СДС снижен на 20,6 см водн. ст. (на 41%) по сравнению с пациентками без диабета ($\rho_{I-III} < 0,05$) и на 48,4 см водн. ст. (на 98%) по сравнению с пациентками с СД без диабетической стопы ($\rho_{I-II} < 0,01$).

На рисунке 1 показано отклонение от нормы показателей силы дыхательных мышц на вдохе и на выдохе в исследованных группах больных в зависимости от пола (рис. 1).

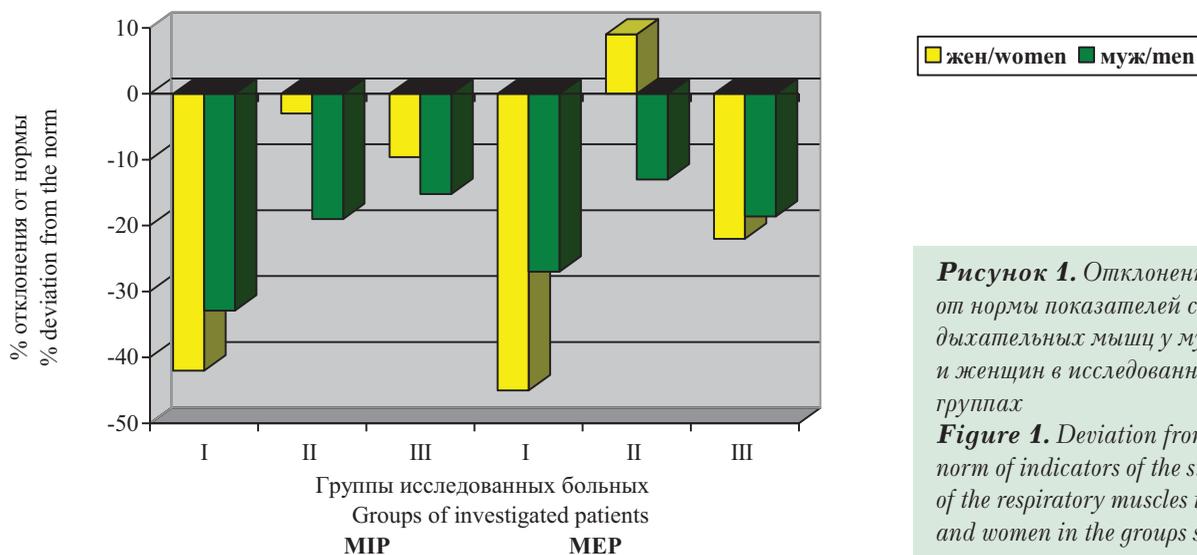


Рисунок 1. Отклонение от нормы показателей силы дыхательных мышц у мужчин и женщин в исследованных группах
Figure 1. Deviation from the norm of indicators of the strength of the respiratory muscles in men and women in the groups studied

Очевидно, что наиболее выраженное снижение относительно нормальных значений силы дыхательных мышц отмечается на вдохе у женщин и у мужчин в группе больных с синдромом диабетической стопы. На выдохе сила дыхательных мышц более значительно снижена в первой группе у женщин.

Таким образом, для больных СД, осложненным СДС, характерно значительное снижение силы ДМ в состоянии «покоя», что подтверждает наличие слабости дыхательной мускулатуры. Можно предположить, что причины этих изменений многофакторные, связанные с нарушением функции, собственно ДМ из-за происходящих в них метаболических и дегенеративных процессов, с нарушением нервно-мышечной передачи, ухудшением кровообращения и особенностями морфофункционального состояния дыхательных путей, и дыхательной недостаточностью [41]. При наличии сахарного диабета, до развития поздних осложнений, необходимо контролировать силу ДМ для выявления слабости с сопутствующим проведением лечебно-реабилитационных мероприятий.

Выводы:

1. У больных сахарным диабетом, осложненным синдромом диабетической стопы, выявлена слабость дыхательной мускулатуры с уменьшением силы инспираторных и экспираторных мышц.
2. У женщин с синдромом диабетической стопы наблюдается более выраженное снижение силы дыхательных мышц при экспираторном усилии по сравнению с мужчинами с данной патологией.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017; 20 (1): 13-41. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Diabetes Mellitus. 2017; 20 (1): 13-41 [In Russian].
2. Рисман Б.В., Чмырев И.В., Гамолин С.В. Качество жизни и функция стоп пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011; 2(34): 87-96. Risman B.V., Chmyrev I.V., Gamolin S.V. Quality of life and function of feet patients with purulent-necrotic complications of diabetic foot. Vestnik VMA. 2011; 2(34): 87-96 [In Russian].
3. Сивожелезова О.К., Иванов К.М. Качество жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и деструктивными формами синдрома диабетической стопы. Вестник ОГУ. 2014; 6 (167): 229-232. Sivozhelezova O.K., Ivanov K.M. The quality of the life of the patients with the chronic heart insufficiency and the destructive forms of the syndrome of the diabetic foot. Vestnik OSU. 2014; 6 (167): 229-232 [In Russian].
4. Hsia C.C.W. Lung function changes related to Diabetes Mellitus. C.C.W. Hsia, Ph. Raskin. Diabetes Technology & Therapeutics. 2007; 2(1): 73-82.
5. Жаутикова С.Б., Сейсембеков Т.З., Кенжина З.З. Состояние органов дыхания при внелегочной патологии. Клиническая медицина Казахстана. 2013; 2 (28): 79-80. Zhautikova S.B., Sejsembekov T.Z., Kenzhina Z.Z. The state of respiratory organs in extrapulmonary diseases. J. Clin. Med. Kaz. 2013; 2 (28): 79-80 [In Russian].
6. Светлакова Н.В. Состояние вентилиционной функции легких и гемодинамики малого круга кровообращения у больных сахарным диабетом типа 1 в процессе интенсифицированной инсулинотерапии. Пермский медицинский журнал. 2008; 4(25): 47-53. Svetlakova N.V. State of ventilatory function of lungs and hemodynamics of lesser circulation in patients with type I diabetes mellitus during intensive insulin therapy. Perm Medical Journal. 2008; 4(25): 47-53 [In Russian].
7. Соколов Е.И., Демидов Ю.И., Дудаев В.А. Состояние механики внешнего дыхания у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Клиническая медицина. 2007; 9: 54-58. Sokolov E.I., Demidov Yu.I., Dudayev V.A. The condition of external respiratory mechanics in patients with type I diabetes. Clinical Medicine. 2007; 9: 54-58 [In Russian].
8. Соколов Е.И., Демидов Ю.И. Газообменная функция легких. Терапевтический архив. 2008; 3: 63-66. Sokolov E.I., Demidov Yu.I. Gas exchange function of the lungs in patients with type I diabetes mellitus. Therapeutic archive. 2008; 3: 63-66 [In Russian].
9. Оспанова Т.С., Заозерская Н.В. Клинико-патогенетические особенности респираторных нарушений у больных диабетической нефропатией и ожирением. Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2014; 11 (182): 62-67. Ospanova T.S., Zaozerskaya N.V. Clinical and pathogenetic features of respiratory disorders in patients with diabetic nephropathy and obesity. Belgorod State University Scientific Bulletin. 2014; 11 (182): 62-67 [In Russian].
10. Boulbou M. Diabetes mellitus and lung function. M. Boulbou, K. Gourgoulanis, V. Klisiaris [et al.] Med. Princ. Pract. 2003; 12(2): 87-91.
11. Авдеев С.Н. Оценка силы дыхательных мышц в клинической практике. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008; 4: 12-17. Avdeev S.N. Assessment of the strength of the respiratory muscles in clinical practice. Atmosphere. Pulmonology and Allergology. 2008; 4: 12-17 [In Russian].

Статья получена/Article received 15.01.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication 11.05.2018 г.

Л.Ж. Миндубаева¹, О.А. Алексеева¹, Г.М. Каримова^{1,3},
Д.Ю. Каримова², А.Р. Абашев^{3,4}

¹— Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, рефлексотерапии и остеопатии, Казань, Россия

²— ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Институт последипломного профессионального образования, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, Москва, Россия

³— Казанский федеральный университет, медико-санитарная часть, Университетская клиника, Казань, Россия

⁴— Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и мануальной терапии, Казань, Россия

РОЛЬ МИОФАСЦИАЛЬНОГО СИНДРОМА В ГЕНЕЗЕ НОЧНЫХ БОЛЕЗНЕННЫХ ПАРЕСТЕЗИЙ

L.G. Mindubaeva¹, O.A. Alekseeva¹, G.M. Karimova^{1,3}, D.J. Karimova², A.R. Abashev^{3,4}

¹— Department of Neurology, acupuncture and osteopathy KSMA-branch Federal ministry of health of the Russian Federation Russian medical academy of continuous professional education; Kazan, Russia

²— Institute of postgraduate professional education, Federal state budgetary institution state research center «Federal medical biophysical center named after A.I. Burnazan» Federal medical-biological Agency of Russia, Moscow, Russia

³— Kazan Federal University, University Clinic, Kazan, Russia

⁴— Department of Neurology and Manual Therapy, KSMA-branch Federal ministry of health of the Russian Federation Russian medical academy of continuous professional education, Kazan, Russia

THE ROLE OF MYOFASCIAL SYNDROME IN THE GENESIS OF NOCTURNAL PAINFUL PARESTHESIAS

Резюме

Целью нашего исследования явилось изучение клинических и нейрофизиологических особенностей ночных болезненных парестезий в верхних конечностях. **Материал и методы.** В статье представлены результаты обследования 107 пациентов, страдающих болями и ночными парестезиями в руках. Выявлено, что синдром ночных болезненных парестезий является смешанным по этиологии и имеет в качестве начального звена миофасциальный болевой синдром. Описана клиническая симптоматология ночных болей и парестезий в руках у больных с миофасциальным болевым синдромом плечевого пояса и верхних конечностей. **Результаты.** Показано, что активные миофасциальные триггерные пункты являются ключевым звеном в формировании клинической картины синдрома ночных болезненных парестезий у пациентов с миофасциальным болевым синдромом. При исследовании коротколатентных соматосенсорных вызванных потенциалов с верхних конечностей описан патологический пик Rх в отведении CVII-Fpz, являющийся маркером наличия генератора патологически усиленного возбуждения в надсегментарных структурах. **Заключение.** Синдром ночных болезненных парестезий является смешанным по этиологии и имеет в качестве начального звена миофасциальный болевой синдром. Выявление генератора патологически усиленного возбуждения в надсегментарных отделах чувствительного пути при регистрации коротколатентных соматосенсорных вызванных потенциалов является адекватным методом диагностики болезненных парестезий.

Ключевые слова: *ночные болезненные парестезии, миофасциальная боль, соматосенсорные вызванные потенциалы*

Для цитирования: Миндубаева Л.Ж., Алексеева О.А., Каримова Г.М., Каримова Д.Ю., Абашев А.Р. РОЛЬ МИОФАСЦИАЛЬНОГО СИНДРОМА В ГЕНЕЗЕ НОЧНЫХ БОЛЕЗНЕННЫХ ПАРЕСТЕЗИЙ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(3): 209-214. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-209-214

Abstract

The aim of the article. The purpose of our study was to study the clinical and neurophysiological features of nocturnal painful paresthesias in the upper limbs. **Material and methods.** The article presents the results of a survey of 107 patients with pain and night paresthesias in their hands. It was revealed that the syndrome of nocturnal painful paresthesias is mixed in etiology and has myofascial pain syndrome as an initial part. The clinical symptomatology of nocturnal pains and paresthesias in the hands of patients with myofascial pain syndrome of the shoulder girdle and upper limbs was described. **Results.** It is shown that active myofascial trigger points are the key link in the clinical picture formation of the syndrome of nocturnal painful paresthesias in patients with myofascial pain syndrome. In the study of short-latency somatosensory evoked potentials from the upper extremities, the pathological peak Px in the CVII-Fpz lead is described, which is the marker for the presence of a pathologically enhanced excitation generator in the supragmentary structures. **Conclusions.** The syndrome of nocturnal painful paresthesias is mixed in etiology and has, as an initial link, myofascial pain syndrome. Detection of a pathologically enhanced excitation generator in the subsegmental sections of the sensitive pathway in the registration of short-latency somatosensory evoked potentials is an adequate method for diagnosing painful paresthesias.

Key words: *nocturnal painful paresthesias, myofascial pain, somatosensory evoked potentials*

For citation: Mindubaeba L.G., Alekseeva O.A., Karimova G.M., Karimova D.J., Abashev A.R. THE ROLE OF MYOFASCIAL SYNDROME IN THE GENESIS OF NOCTURNAL PAINFUL PARESTHESIAS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 209-214. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-209-214

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-209-214

МФБС — миофасциальный болевой синдром, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, МФТП — миофасциальные триггерные пункты, СРВ — скорость распространения волокон, ПД — потенциал действия, ССВП — соматосенсорные вызванные потенциалы

Введение

Парестезии в руках — частый симптом соматических, неврологических и психических заболеваний, с которыми пациенты обращаются к врачам разных специальностей [4]. По данным S. Marshall, C. Murray от 7,4 до 45% взрослого населения испытывают боли и ночные парестезии в руках [2]. В медицинской литературе происхождению парестезий в ночное время большое значение придается миофасциальным болевым феноменам [3, 4, 5]. Это связано с тем, что важнейшими проявлениями миофасциального болевого синдрома (МФБС) являются боли, психовегетативные, диссомнические и двигательные расстройства [6, 7].

В патогенезе миофасциального болевого синдрома большое значение имеют дисфункция афферентных систем головного и спинного мозга. В то же время известно, что анализ соматосенсорных вызванных потенциалов позволяет уточнить соотношение центральных и периферических механизмов в генезе миофасциального болевого синдрома. Однако несмотря на множество публикаций, систематизация клинических проявлений и физиологических механизмов ночных болезненных парестезий до сих пор не проводилась. Не изучалась роль миофасциального болевого синдрома в патогенезе этого заболевания. Не оценивалось состояние афферентных систем головного и спинного мозга при синдроме ночных болезненных парестезий.

Целью нашего исследования явилось изучение клинических и нейрофизиологических особенностей ночных болезненных парестезий в верхних конечностях.

Задачами исследования явились:

- 1) Изучение клинической симптоматики ночных болей и парестезий в руках.
- 2) Изучение роли миофасциального синдрома в формировании ночных болезненных парестезий в дистальных и проксимальных отделах верхних конечностей.

зий в дистальных и проксимальных отделах верхних конечностей.

- 3) Проведение нейрофизиологической оценки функционального состояния периферических и центральных отделов соматосенсорного анализатора у пациентов с ночными болезненными парестезиями.

Материал и методы

Материал исследования получен в результате клинического и нейрофизиологического обследования 107 человек с жалобами на ночные болезненные парестезии рук в возрасте от 17 до 63 лет и продолжительностью жалоб, начиная с первых клинических проявлений, от нескольких дней до 12 лет. Пациенты отбирались на основании комплексного обследования среди лиц, обратившихся к неврологу по поводу ощущения парестезий в руках в ночное время.

Критериями включения в исследование явились:

- жалобы на ощущения «ползания мурашек» в руках, преимущественно ночного характера;
- наличие активных миофасциальных триггерных пунктов с выраженной болезненностью мышц плечевого пояса и верхних конечностей;

Критериями исключения из исследования явилось:

- тяжелая соматическая патология (диабет, алкоголизм, почечная недостаточность, эндокринные, системные заболевания и болезни крови);
- органическое поражение центральной нервной системы;
- воспалительные поражения суставов верхних конечностей;
- психические заболевания и умственная отсталость.

Пациентам проводилось клиническое вертебрoneврологическое обследование и мануальная диагнос-

тика [7, 8, 9, 10]. Выраженность парестезий и боли оценивалось по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Для оценки функционального состояния периферических и центральных отделов соматосенсорного анализатора исследовались соматосенсорные вызванные потенциалы. Исследования проводились с применением многофункционального компьютерного комплекса «Нейро — МВП» фирмы «НейроСофт» Россия. Для оценки сохранности периферических нервов и для подтверждения невралгии проводили исследование потенциала действия чувствительного нерва в ответ на электрическую стимуляцию.

По результатам клинико-нейрофизиологических исследований все пациенты были подразделены на три группы: первая ($n = 40$) — больные с поражением периферического звена нервной системы (туннельные мононевралгии верхних конечностей); вторая ($n = 37$) — больные с поражением межпозвоночного диска с радикулопатией, цервикалгией, цервикобрахиалгией и с клиническими проявлениями фибромиалгии, МФБС, активными миофасциальными триггерными пунктами мышц плечевого пояса и верхних конечностей; третья ($n = 20$) — больные с выраженными клиническими проявлениями фибромиалгии, МФБС мышц плечевого пояса и верхних конечностей. Контрольную, четвертую группу (10 человек) составили больные с травматическими повреждениями периферического звена, которые постоянно испытывали ощущения парестезий в руках. Распределение пациентов исследуемых групп по полу представлено в таблице 1.

В исследованных группах преобладали женщины — 83,2% (мужчин — 16,8%).

Для проведения и сравнения анализов ССВП, помимо пациентов из групп исследования (с патологией) было обследовано 12 пациентов без патологии верхней конечности (здоровые добровольцы, которые не предъявляли жалоб на «ощущения ползания мурашек» (группа сравнения).

Для статистической обработки клинического и нейрофизиологического материала использовались критерии Стьюдента (для сравнения количественных признаков двух групп), критерий Ньюмена-Кейлса

Таблица 1. Распределение пациентов по полу
Table 1. Distribution of patients by gender

Группы/ Groups	Женщины/ Women		Мужчины/ Men's	
	Абс./Abs.	%	Абс./Abs.	%
I	32	80,0	8	20,0
II	32	86,5	5	13,5
III	20	100,0	0	0,0
IV	5	50,0	5	50,0
В целом/ Total	89	83,3	18	16,8

(для сравнения количественных признаков 3 и более групп) и критерий Стьюдента для долей (для сравнения качественных признаков). Расчеты проводились с помощью программы «Биостатистика».

Результаты

В результате анализа было выявлено, что 99,0% пациентов жаловались на парестезии в верхней конечности ночью. В первой, второй и контрольной группах на ночные парестезии жаловались все пациенты (100%). В 3-ей группе — 97,3%. Стационарный тип жалоб встречается чаще (57,8%), чем нарастание (33,3%) и убывание (8,8%).

Важным моментом являлась локализация парестезий. На парестезии в области кисти жаловались 69,6% пациентов. Первая группа — в 62,5% случаев ($P_{I-III} < 0,05$), во второй — в 64,9% ($P_{II-III} < 0,05$), в третьей — в 90,0%. Локализация парестезий в пальцах (одном или нескольких) выявлялась в 51,0% случаев. В первой группе в 52,5% случаев, во второй — в 62,2%, в третьей — в 25,0%. Таким образом, при повреждении периферического нерва парестезии имели тенденцию к более дистальному распространению, в то время как наличие миофасциальных триггерных пунктов (МФТП) приводило к появлению парестезий в кисти и в меньшей степени в пальцах. Наличие активных МФТП характеризовалось, преимущественно, проксимальным распространением парестезий и дистальным распространением боли. Отмечалось практически идентичное распространение парестезий и боли у пациентов первой и второй групп. Этот факт можно расценить как главенствующую роль повреждения нервной ткани в формировании болевых ощущений и парестезий над МФТП.

Длительность заболевания у пациентов первой группы — $2,6 \pm 0,3$ года ($P_{I-III} < 0,05$), второй — $4,0 \pm 0,3$ года ($P_{I-II} < 0,05$, $P_{II-III} < 0,001$, $P_{II-IV} < 0,01$), третьей — $1,3 \pm 0,2$ года. Самый длительный стаж наблюдался у пациентов второй группы. Это объяснялось наличием сочетания повреждения периферических нервов и активных МФТП. Меньший стаж заболевания выявлен у пациентов первой группы (без активных МФТП), что позволяло судить о времени необходимом для формирования МФТП на фоне повреждения периферических нервов.

На нарушения ночного сна в 83,8% случаев жаловались пациенты второй группы. Степень выраженности болевых парестезий: в 56,8% случаев выраженную степень имели пациенты второй группы; пациенты третьей группы вообще не имели выраженную степень. У пациентов первой группы выраженность ночных парестезий по ВАШ $7,7 \pm 0,3$, $P < 0,05$), второй по ВАШ $9,2 \pm 0,4$, $P < 0,05$, в третьей по ВАШ $4,2 \pm 0,4$, $P < 0,05$).

Нами выявлено, что наиболее часто МФТП во второй и третьей группах встречались в трапециевидной, большой и малой грудной мышцах. В третьей группе чаще, чем во второй встречались пациенты с МФТП в плечелучевой мышце и круглом пронаторе запястья. МФТП в плечелучевой мышце вызывало боль и парестезии в запястье и кожной складке между большим и указательным пальцем кисти. МФТП в круглом пронаторе запястья вызывало отраженную боль в предплечье и глубине ладонной поверхности запястья. Практически одинаковая встречаемость МФТП у пациентов второй и третьей групп ставило под сомнение роль повреждений периферических нервов в их формировании.

Исследование проводимости сенсорных волокон нервов верхних конечностей методом электрической стимуляции позволяло подтвердить поражение нервов у пациентов первой и второй групп, в которых выявлялось замедление скорости распространения волокон (СРВ) по дистальным участкам нервов и снижение амплитуды потенциала действия (ПД) нерва. При этом замедление СРВ по чувствительным волокнам преобладало над снижением амплитуды, что свидетельствовало о преимущественной демиелинизации нерва, характерной для туннельных синдромов. У пациентов третьей группы исследование сенсорных волокон не выявляло их поражения, что позволило рассматривать имевшиеся у них симптомы выпадения как проявления миофасциального болевого синдрома.

В таблице 2 представлены результаты исследования СРВ по чувствительным волокнам у пациентов исследованных групп.

Анализ полученных результатов свидетельствовал об относительном снижении амплитуды ответа на болевой стороне у пациентов первой и второй групп. Амплитуда сенсорного потенциала у пациентов третьей группы на болевой стороне превышало показатели первой и второй групп ($P_{I-III} < 0,05$, $P_{II-III} < 0,05$). Таким образом, при исследовании проводимости сенсорных волокон нервов верхних конечностей было получено нейрофизиологическое подтвержде-

Таблица 2. Результаты исследования СРВ у пациентов с ночными болезненными парестезиями м/с ($M \pm SD$)

Table 2. Results of the study of fibers propagation velocity in patients with nocturnal painful paresthesia m / s ($M \pm SD$)

Группы/ Groups	Сторона/Side	
	Больная/ Sick	Здоровая/ Healthy
Первая/First (n= 12)	33,93±3,14	52,06±6,54
Вторая/Second (n=14)	40,02±3,84	55,81±5,66
Третья/ Third (n= 40)	49,33±4,18	53,12±6,21

ние поражения нервов у пациентов первой и второй групп. У пациентов третьей группы нейрофизиологических признаков патологии сенсорных волокон нервов верхних конечностей на болевой и здоровой сторонах не наблюдалось.

Исследование коротколатентных соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) позволило сделать заключение о сохранности проводящей функции центральных отделов путей глубокой чувствительности у пациентов первой, второй и третьей групп.

Амплитудные характеристики пиков ССВП отражали как условия проведения импульса, так и возбудимость структур, генерирующих соответствующие пики. В первой, второй и третьей группах выявлялось увеличение амплитуды пика N20 по сравнению с группой сравнения, в которую вошли здоровые добровольцы. Амплитуда пика N20 у пациентов первой группы составляла $2,70 \pm 0,36$ мкВ, второй — $2,79 \pm 0,40$ мкВ, третьей — $3,1 \pm 0,37$ мкВ. У пациентов контрольной группы амплитуда пика N20 была равна $1,81 \pm 0,44$ мкс, а у пациентов группы сравнения — $2,40 \pm 0,38$ мкВ (рис. 1в). Увеличение амплитуды корковых пиков описано в клинических и экспериментальных исследованиях как следствие острой и хронической боли.

Выявлено нарастание амплитуды таламического пика P17 у пациентов третьей группы по сравнению с остальными группами (рисунок 1 б). Амплитуда пика P17 составляла у пациентов первой группы — $2,92 \pm 0,24$ мкВ, второй — $3,69 \pm 0,23$ мкВ, третьей — $4,75 \pm 0,57$ мкВ.

В контрольной группе амплитуда пика P17 была $2,72 \pm 0,26$ мкВ, что достоверно меньше, чем у пациентов второй и третьей групп, и не отличалась от среднего значения у пациентов первой группы. У пациентов группы сравнения среднее значение амплитуды пика P17 было равно $2,37 \pm 0,26$ мкВ. У пациентов третьей группы амплитуда пика P17 превышала амплитуду у пациентов других групп. Полученные данные позволяли предположить, что боль и парестезии, вызванные туннельной и травматической невропатией, отличались по патогенезу и локусу формирования генератора патологически усиленного возбуждения.

В ходе анализа пиков ССВП у пациентов первой, второй, третьей и четвертой групп в отведении CVI-Fpz выявлялся пик Rx с латентностью от 21 до 35 мс (рисунок 2).

При анализе ССВП здоровых добровольцев данный пик не выделялся, несмотря на одинаковые условия исследования. При анализе параметров пика Rx были получены следующие данные: амплитуда пика Rx составляла у пациентов первой группы — $4,28 \pm 0,56$ мкВ, второй — $4,47 \pm 0,68$ мкВ, третьей — $8,65 \pm 1,54$ мкВ,

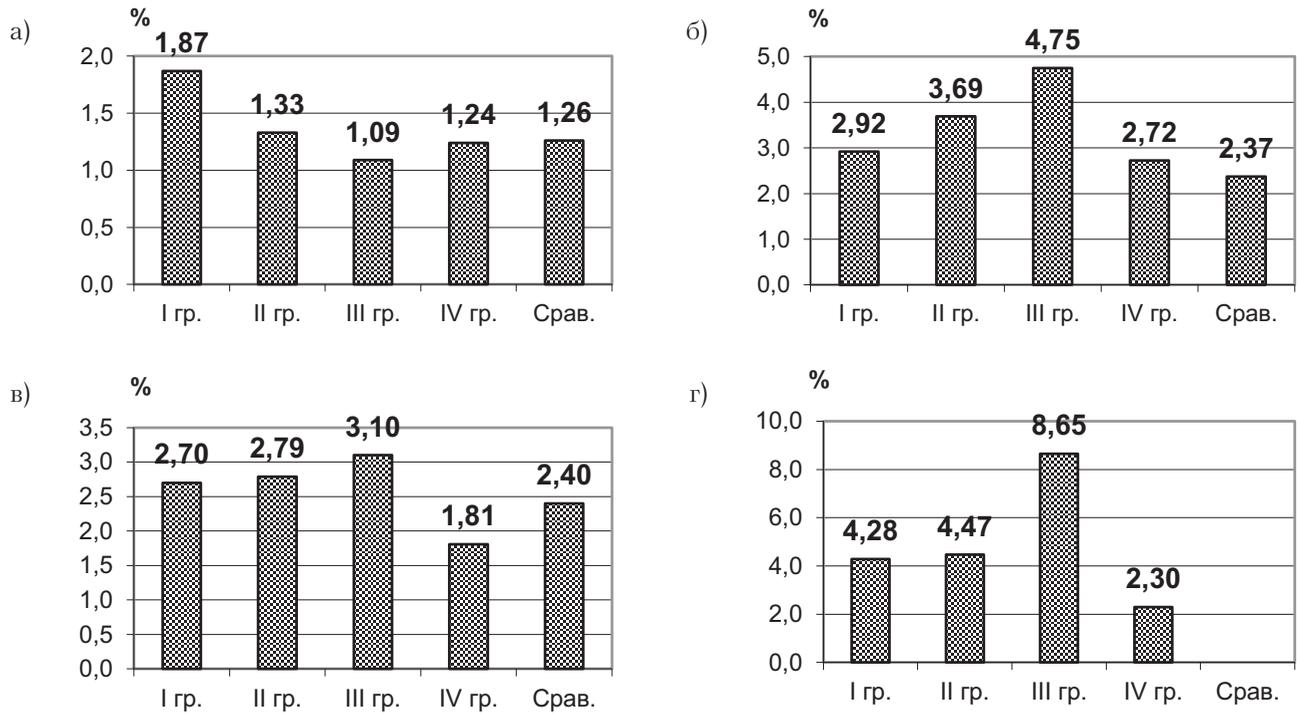


Рисунок 1. Диаграммы амплитуды пиков коротколатентных ССВП, мс: а – пик N13, б – пик P17, в – пик N20, г – пик Px

Figure 1. Diagrams of peak amplitude of short-latency somatosensory evoked potentials (SSEP), ms: а – peak N13, б – peak P17, в – peak N20, г – peak Px

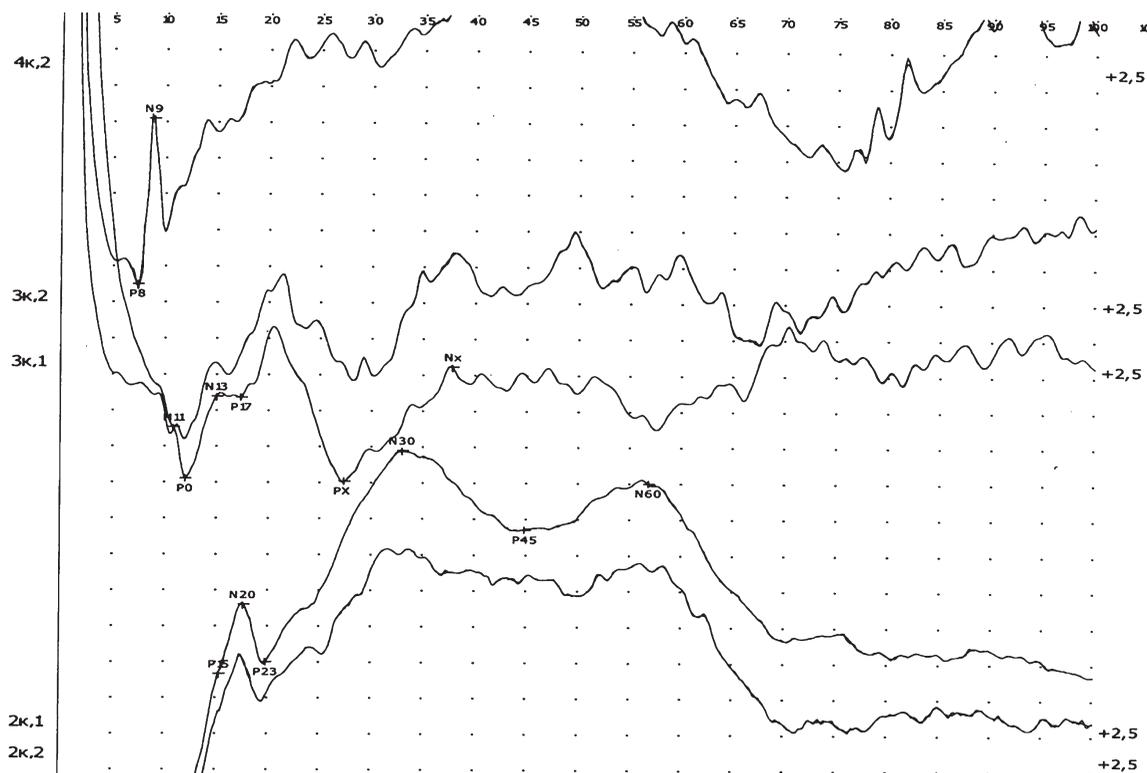


Рисунок 2. Коротколатентные ССВП при стимуляции правого срединного нерва у пациента с синдромом запястного канала и активными МФТП в плечелучевой мышце и круглом пронаторе плеча

Figure 2. Short-latency SSEP with stimulation of right median nerve in a patient with carpal tunnel syndrome and active myofascial trigger points (MFTP) in the pleural muscle and round shoulder pronator

контрольной группы — $2,30 \pm 0,85$ мкВ. У пациентов группы сравнения пики Rх кривых ССВП не обнаруживались. Можно заметить, что у пациентов III группы амплитуда пика Rх больше, чем у пациентов других групп ($P_{I-III} < 0,01$, $P_{II-III} < 0,05$, $P_{III-IV} < 0,01$).

На графике видно, что на 3 канале (CVII-Fpz) регистрировался пик Rх с латентностью 26,8 мс. Латентность пика Rх у пациентов групп сравнения имела следующие значения. Пациенты первой группы — $21,98 \pm 1,31$ мс, второй — $27,46 \pm 1,04$ мс, третьей — $26,49 \pm 1,14$ мс, контрольной — $22,63 \pm 1,49$ мс. Как видно из полученных данных латентность пика Rх у пациентов второй и третьей групп была больше, чем у пациентов первой и контрольной групп ($P_{I-II} < 0,01$, $P_{I-IV} < 0,05$, $P_{I-III} < 0,01$).

Невозможно было точно оценить источник его генерации, однако, регистрация в отведении CVI-Fpz и позитивность пика позволяли предполагать таламическую природу этого пика. Известно, что повреждение таламуса при кровоизлиянии или ишемии может служить причиной мучительных жгучих болей — каузальных в определенном участке тела. Это свидетельствовало о возможности генерации болевых импульсов в таламусе.

Появление ранее не описанного пика может означать формирование выраженного генератора патологически усиленного возбуждения, лежащего в основе болезненных парестезий. Возможна связь данного пика как с болевым синдромом, так и с феноменом парестезий, которые наблюдались у обследованных пациентов.

Выводы

Активные миофасциальные триггерные пункты являлись основной причиной ночных болезненных парестезий у больных с миофасциальным болевым синдромом плечевого пояса и верхних конечностей. У пациентов с болезненными парестезиями рук, вызванными туннельными мононевропатиями верхних конечностей, миофасциальные триггерные пункты не влияли на клиническую картину. Интенсивность болезненных парестезий была выше у пациентов с туннельными невропатиями по сравнению с пациентами с миофасциальным болевым синдромом.

Таким образом, синдром ночных болезненных парестезий являлся смешанным по этиологии и имел в качестве начального звена миофасциальный болевой синдром. Выявление генератора патологически усиленного возбуждения в надсегментарных отделах чувствительного пути при регистрации коротколатентных соматосенсорных вызванных потенциалов являлся адекватным методом диагностики болезненных парестезий.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Табеева Г.Р. Фибромиалгия. В кн.: Избранные лекции по неврологии. Под ред. В.Л. Голубева. Эйдос Медиа, 2006; 23-27. Tabeeva G.R. Fibromyalgia. In: Selected Lectures on Neurology. Edited by Golubeva V.L. Eidos Media. 2006; 23-27 [in Russian].
2. Dommerholt J., Grieve R., Hooks T., Layton M.A. A Critical Overview of the Current Myofascial Pain Literature. J. Bodyw Mov. Ther. 2015; 19 (4): 736-746.
3. Рыбак В.А., Курушина О.В., и др. Психофизиологические аспекты формирования хронических болевых синдромов. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010; 2: 52-54. Rybak V.A., Kurushina O.V., Barulin A.E., Saranov A.A. Psychophysiological Aspects of the Formation of Chronic Pain Syndromes. Volgograd State Medical University Journal. 2010; 2: 52-54 [in Russian].
4. Иваничев Г.А. Мануальная медицина. –ОАО ПИК Идель Пресс, 2008; 488 с. Ivanichev G.A. Manual Medicine. OJSC PIC Idel Press. 2008; 488 p. [in Russian].
5. Симонс Д.Г. Миофасциальные боли и дисфункции. Руководство по триггерным точкам. В 2 томах. Т. 1. Симонс Д.Г., Трэвелл Д.Г., Симонс Л.С.: Пер. с англ. — 2-е изд., переработанное и дополненное. — М.: Медицина, 2005; 1192 с. Simons D.G. Myofascial Pain and Dysfunction. Trigger Point Guide. In 2 Volumes. V.1. Simons D.G., Travell D.G., Simons L.S. Trans. from English. — 2nd. edition, revised and enlarged. — М.: Medicine. 2005; 1192 p. [in Russian].
6. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. М.: «Медицинское информационное агентство», 2003; 752 с. Vein A.M. Autonomic Disorders: Clinic, Diagnosis, Treatment. Edited by Vein A.M. M. Medical News Agency. 2003; 752 p. [in Russian].
7. Иваничев Г.А. Мануальная медицина. М.: МЕДпресс — информ, 2003; 486 с. Ivanichev G.A. Manual Medicine. M. MEDpress inform. 2003; 486 p. [in Russian].
8. Дуус П. Топический диагноз в неврологии. Дуус П. Перевод О. Пылаевой. Практическая медицина, Москва, 2014; 584 с. Duus P. Topical Diagnosis in Neurology. Duus P. Translated by Pilayeva O. Practical medicine. M. 2014; 584 p. [in Russian].
9. Хабиров, Ф.А. Руководство по клинической неврологии Клиническая неврология позвоночника. Казань, 2003; 472 с. Habirov F.A. Guide to Clinical Neurology. Clinical Neurology of the Spine. Kazan. 2003; 472 p. [in Russian].
10. Воробьева О.В. Скелетная мускулатура как причина локальных болевых синдромов. Consilium Medicum. 2012; 14(2): 39–42. Vorob'eva O.V. Skeletal musculature as the cause of local pain syndromes. Consilium Medicum. 2012; 14(2): 39–42 [in Russian].

Ⓐ

Статья получена/Article received 03.04.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
11.05.2018 г.

Л.Н. Комарова*^{1,2}, Р.Н. Ряхин², Ф.Ш. Алиев^{1,2}, С.А. Звезда¹

¹ — ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Тюмень, Россия

² — НУЗ «Отделенческая больница на ст. Тюмень ОАО «РЖД», Тюмень, Россия

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ЗА 10 ЛЕТ

L.N. Komarova*^{1,2}, R.N. Ryakhin², F.S. Aliev^{1,2}, S.A. Zvezda¹

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tyumen State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia

² — «NGHCl the branch hospital, Tyumen Station OJSC «Russian Railways», Tyumen, Russia

TREATMENT RESULTS OF PATIENTS WITH VARICOSE VEINS DISEASE FOR TEN YEARS

Резюме

Цель: изучить качество жизни больных варикозной болезнью нижних конечностей, пролеченных за период с 2007 по 2016 годы оперативным путём, включая метод РЧА. **Материалы и методы.** В работе были использованы следующие материалы: истории болезни большого хирургического отделения, сводные данные из отдела статистики НУЗ «Отделенческая больница на ст. Тюмень ОАО «РЖД», данные ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей. Использованные методы исследования: статистический метод, клинический, экспертный анализ и системный подход. Степень хронической венозной недостаточности нижних конечностей определяли с использованием клинического раздела международной классификации CEAP (1995). **Результаты и обсуждение.** Проанализировано качество жизни пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей после оперативного лечения за период с 2007 по 2016 годы. Установлено, что у подавляющего большинства пациентов (83%) из этиологических факторов заболевания присутствовал наследственный фактор, в 57% случаев — ожирение, у 44% — длительные статические нагрузки (44%), у 5% — приём гормональных контрацептивов. Дана субъективная оценка результатов хирургического лечения классическим методом (флебэктомия) и методом радиочастотной облитерации вен. Средняя продолжительность временной утраты трудоспособности железнодорожников после кроссектомии, флебэктомии составила ($18 \pm 2,5$) дня, в то время как после РЧА большинство пациентов (70,5%) вернулись к привычной жизни в день операции, 23,5% — через 2 дня после операции, 8,8% — спустя 3 дня после операции. Показано, что своевременно проведённое оперативное лечение в плановом порядке, не дожидаясь развития осложнений варикозной болезни, значительно улучшает некоторые разделы качества жизни пациента. **Заключение:** процесс реабилитации больных в послеоперационном периоде в 3 раза сокращается, если оперативное вмешательство при варикозной болезни нижних конечностей проведено методом эндовенозной поsegmentной радиочастотной облитерации вен.

Ключевые слова: варикоз, качество жизни, радиочастотная облитерация вен

Для цитирования: Комарова Л.Н., Ряхин Р.Н., Алиев Ф.Ш., Звезда С.А. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ЗА 10 ЛЕТ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(3): 215-218. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-215-218

Abstract

The aim: to study the quality of life of patients with varicose disease of lower extremities, treated for the period from 2007 to 2016 in an operational way, including the RFA method. **Materials and methods.** We used the following materials in our work: medical histories of the patient of the surgical department, summary data from the department of statistics Departmental Hospital at the station Tyumen JSC «Russian Railways», data of ultrasonic angioscanization of veins of lower extremities. We used the research methods: statistical method, clinical, expert analysis and system approach. The degree of chronic venous insufficiency of lower extremities was determined using the clinical section of the international classification of CEAP (1995). **Results and discussion.** We analyzed the quality of life of patients with varicose disease of lower extremities after surgical treatment for the period from 2007 to 2016. It was found that the overwhelming majority of patients (83%) had a hereditary factor from the etiologic factors of the disease, obesity in 57% of cases, long-term static loads in 44%, and hormonal contraceptives in 5% of cases. We gave a subjective evaluation of the results of surgical treatment with the classical method (phlebectomy) and the method of radiofrequency obliteration of veins. The average duration of temporary disability of railwaymen after crossectomy and phlebectomy was ($18 \pm 2,5$) days, while after the RFO the majority of patients

*Контакты/Contacts. E-mail: lnkomarova@mail.ru

(70.5%) returned to their usual life on the day of the operation, 23.5% after 2 days after surgery, 8.8% — after 3 days after the operation. It is shown that the promptly conducted operative treatment in a planned manner, without waiting for the development of complications of varicose veins, significantly improves some sections of the patient's quality of life. **Conclusion:** the process of rehabilitation of patients in the postoperative period is reduced 3 times if surgical intervention with varicose disease of lower extremities is performed by the method of endovenous segmental radiofrequency obliteration of veins.

Key words: varices, quality of life, radiofrequency obliteration of the veins

For citation: Komarova L.N., Ryakhin R.N., Aliev F.S., Zvezda S.A. TREATMENT RESULTS OF PATIENTS WITH VARICOSE VEINS DISEASE FOR TEN YEARS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 215-218. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-215-218

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-215-218

БПВ — большая подкожная вена, РЧО — радиочастотная облитерация, ТН — трофические нарушения, ТЯ — трофические язвы, ХВН — хроническая венозная недостаточность, ЭПРЧО — эндовенозная посегментная радиочастотная облитерация

Актуальность

Хроническим заболеванием вен нижних конечностей страдает более 20% населения мира. В России (по данным М.Д. Ханевич, 2003 г.) — более 35 миллионов, из них — до 35% — трудоспособное население, более 50% людей пожилого и старческого возраста. Распространенность трофических нарушений (ТН) и трофических язв (ТЯ) при ХВН составляет 5—8%, при этом частота венозных трофических язв с возрастом увеличивается и достигает максимума после 60 лет (Кириенко А.И., 2007). Наиболее радикальным и эффективным методом лечения варикозной болезни по праву считается хирургическое вмешательство (Лосев Р.З., 2005). В настоящее время разнообразие методик хирургического лечения остаются одним из эффективных инструментов в борьбе с варикозным расширением вен. Своевременно выполненная операция позволяет не только устранить все проявления варикоза, но и предупредить развитие опасных осложнений этого заболевания. Хирургические методики лечения варикозной болезни, которые мы использовали на базе НУЗ «Отделенческой больницы на ст. Тюмень ОАО «РЖД» — это комбинированная флебэктомия, инвагинационная венэктомия, ЭХО-склерооблитерация магистральных подкожных вен, а также — эндовенозная посегментная радиочастотная облитерация (РЧО) вен. Последний метод используется наиболее активно с 2016 года, и уже зарекомендовал себя как альтернатива кроссэктомии и стриппингу. Радиочастотную облитерацию вен выполняют исключительно под ультразвуковым контролем от момента пункции вены до завершения процедуры. Под действием радиоволн происходит нагревание варикозной вены, она спадается и впоследствии замещается соединительной тканью. Данная процедура имеет много достоинств: проводится под местной анестезией, не требует длительного нахождения в стационаре, малотравматична, оставляет косметический эффект.

Цель исследования: изучить качество жизни больных варикозной болезнью нижних конечностей, пролеченных за период с 2007 по 2016 годы оперативным путём, включая метод РЧО.

Материал и методы исследования

В работе были использованы следующие методы исследования: статистический метод, клинический, экспертный анализ и системный подход. Степень хронической венозной недостаточности нижних конечностей определяли с использованием клинического раздела международной классификации СЕАР (1995). Следует отметить, что у подавляющего большинства (77,8%) пациентов была выявлена II степень ХВН (СЕАР: С3, Ер, As, р, Pr, 2,18, LII); у 20% — III степень.

Результаты и обсуждение

Нами проведён ретроспективный анализ историй болезни 861 больного (из них 378 железнодорожников и 483 не являются железнодорожниками). Из всех пролеченных пациентов работники железнодорожного транспорта составили 44,7%, подавляющее большинство из которых — женщины (206 — 52,7%); процент мужчин составил 47,3. По профессиональному статусу распределение варикозной болезни среди мужчин-железнодорожников было следующим: в 20% случаях — разнорабочие, 13% (51 человек) — слесари по ремонту подвижного состава. Группа машинистов, водителей и их помощников составили 14,3%. Среди женщин — работников железнодорожного транспорта распределение по социально-профессиональному статусу было следующим: диспетчерско-операторская группа (20%), группа, обслуживающая поезда в пути следования (проводник пассажирского поезда, проводник по сопровождению грузов и спецвагонов и др.) — 18%, остальную часть составили работники группы пути.

Средний возраст прооперированных больных — 51,4 год, при этом минимальный возраст — 22 года, максимальный — 83. Количество проведенных операций на одной нижней конечности — 605 (70,3%), на двух — 256 (29,7%). Из этиологических факторов у подавляющего большинства пациентов выявлен наследственный фактор (83%), далее по частоте

встречаемости: ожирение (57%), длительные статические нагрузки (44%), приём гормональных контрацептивов (5%). Длительность заболевания в среднем составила 11,8 лет. По данным ультразвукового сканирования вен максимальный диаметр большой подкожной вены (БПВ) был 27 мм, минимальный диаметр БПВ — 12 мм.

Основным методом инструментальной диагностики, выполненным во всех случаях для уточнения локализации, характера и протяженности патологии в венозной системе, было ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей. Количество сопутствующих заболеваний, а также их выраженность обуславливали тяжесть общего состояния пациента. Оценку степени риска операции и анестезии проводили с использованием классификации Американского общества анестезиологов (ASA) по тяжести соматического состояния. Оперативное лечение у 2/3 больных проводилось под спинномозговой анестезией и под внутривенным наркозом. Эндовенозная посегментная радиочастотная облитерация (ЭПРЧО) варикозно-расширенных вен нижних конечностей проведена у 68 пациентов преимущественно под местной анестезией (создавалась «паравазальная тумесцентная подушка» с использованием специальных интродьюсеров компании VNUS и под контролем УЗИ). Коагуляция вены осуществлялась с помощью радиочастотного катетера, с отступом 2 см от сафено-фemorального и/или сафено-попliteального соустья. В 36% случаев оперативных вмешательств РЧО дополнялась диссекцией несостоятельных перфорантных вен из мини-доступа. Объем вмешательства определяли с учетом степени хронической венозной недостаточности пораженной нижней конечности и тяжести общего состояния пациента, а также учитывая выраженность воспалительного инфильтрата в зоне тромбированных варикозных вен. Противопоказанием к хирургическому вмешательству был крайне высокий операционно-анестезиологический риск, обусловленный декомпенсацией сахарного диабета и выявленный у двоих пациентов старческого возраста.

Следует отметить, что превалирующими операциями до внедрения метода ЭПРЧО в клинику хирургического отделения были: кроссэктомия, инвагинационная венэктомия подкожной вены бедра с последующей окклюзией большой подкожной вены голени; перевязка перфорантных вен из минидоступа по Мюллеру, лигатурная диссекция подкожных и перфорантных вен голени и бедра. С 2016 года в протоколах операций преобладает ЭПРЧО в комбинации с минифлебэктомией и склеротерапией.

Из общего числа прооперированных больных в ближайшем послеоперационном периоде со стороны вмешательства у 29 человек была определена послеоперационная паховая гематома, в отдаленном

периоде 11% пациентов стали отмечать нарушение тактильной чувствительности. Средняя продолжительность временной утраты трудоспособности железнодорожников после оперативного лечения по поводу варикозной болезни составила ($18 \pm 2,5$) дня, в то время как после РЧО большинство пациентов (70,5%) вернулись к привычной жизни в день операции, 23,5% — через 2 дня после операции, 8,8% — спустя 3 дня после операции.

Оценивая качество жизни больных после проведенной операции на венах, мы использовали в своей работе опросник CIVIQ, включающий такие критерии, как выраженность болевых ощущений, ограничение в работе или в повседневной жизни, нарушение сна, ограничение физического и социального функционирования. В результате оказалось, что 17% больных после классической флебэктомии испытывают ограничения в физическом и социальном функционировании, 12% — подавление психоэмоционального фона, в то время как после оперативного вмешательства методом РЧО 53% прооперированных больных не испытывают никаких ограничений в физическом и социальном функционировании, 73% уверяют, что «даже не поняли, что перенесли операцию», абсолютно никаких ухудшений в психоэмоциональном фоне. Одновременно всем пациентам было предложено дать собственную оценку результатов хирургического лечения, ориентируясь на успешность устранения варикозного и отёчного синдромов, а также динамику таких признаков ХВН, как боль, тяжесть, утомляемость в ногах, ночные судороги. Подавляющее большинство больных после ЭПРЧО (65,0%) оценили эффект выполненной операции, на «отлично», отметив устранение варикозного синдрома, уменьшение отёков, ночных судорог, болевого синдрома, исчезновение (или уменьшение) трофических расстройств на голени. Ни один пациент не оценил результаты повторного хирургического лечения как неудовлетворительные.

Выводы

Таким образом, эндовенозная посегментная радиочастотная облитерация (ЭПРЧО) вен нижних конечностей является наиболее современным и малоинвазивным методом, значительно снижающим периоперационный стресс в предоперационном периоде и повышающим качество жизни у подавляющего числа пациентов.

Конфликт интересов и финансовое обеспечение/Conflict of interest and financial security

Статья подготовлена при поддержке компании МЕДТРОНИК, которая не оказывала влияние на обработку и конечные результаты работы/The article was prepared with the support of MEDTRONIK, which did not influence the processing and final results of the work

Список литературы/ References:

1. Кириенко, А.И. Хронические заболевания вен нижних конечностей у работников промышленных предприятий Москвы (результаты 130 эпидемиологических исследований). *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2004; 10(10): 77 — 86.
Kirienko A.I. Chronic diseases of veins of lower extremities in workers of industrial enterprises in Moscow (the results of 130 epidemiological studies). *Angiology and vascular Surgery*. 2004; 10(10): 77 — 86 [In Russian].
2. Комарова Л.Н., Долгинцев В.И., Алиев Ф.Ш. Медико-социальные аспекты долгожительства и диспансеризация больных хирургическими заболеваниями старческого возраста и долгожителей. (Монография). Тюмень. 2012; 86 с.
Komarova L.N., Dolgintsev V.I., Aliev F.Sh. Medical and social aspects of longevity and clinical examination of patients with surgical diseases of senile age and long-livers. (Monograph). Tyumen. 2012; 86 p. [In Russian].
3. Комарова Л.Н. и др. Некоторые результаты лечения гериатрических больных с хроническим заболеванием вен нижних конечностей. *Академический журнал Западной Сибири*. 2012; 1: 29.
Komarova L.N. Some results of treatment of geriatric patients with chronic venous disease of lower extremities. *Academic Journal of Western Siberia*. 2012; 1: 29 [In Russian].
4. Комарова Л.Н. Варикозная болезнь вен нижних конечностей у работников железнодорожного транспорта ст. Тюмень. Материалы XI научно-практической конференции Ассоциации флебологов России. Новосибирск. Флебология. 2016; 10(2):19.
Komarova L.N. Varicose veins of lower extremities in workers of railway transport of Tyumen station. [Materials of the 11th scientific and practical conference of the Russian phlebology association]. Novosibirsk. Phlebology. 2016; 10(2):19 [In Russian].
5. Комарова Л.Н. Острый варикотромбофлебит у железнодорожников станции Тюмень. Материалы XI научно-практической конференции Ассоциации флебологов России. Новосибирск. Флебология. 2016; 10(2): 59.
Komarova L.N. Acute varicothrombophlebitis in railwaymen of Tyumen station. [Materials of the 11th scientific and practical conference of the Russian phlebology association]. Novosibirsk. Phlebology. 2016; 10(2):59 [In Russian].
6. Практикум по лечению варикозной болезни /под ред. Г.Д. Константиновой. М.: ПРОФИЛЬ. 2006; 250 с.
Practical studies of the treatment of varicose veins (Russ. ed.: Constantinova G.D.) M.: PROFILE. 2006; 250 p. [In Russian].
7. Комарова Л.Н. Современные проблемы в гериатрической хирургии и пути их решения. Тюмень. Университетская медицина Урала. 2016; 2(4): 13-15.
Komarova L.N. Modern problems in geriatric surgery and ways of their solution. Tyumen. University medicine of the Urals. 2016; 2(4): 13-15 [In Russian].

A

Статья получена/Article received 05.02.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
20.03.2018 г.



Нет на свете профессии более благородной и важной, чем профессия доктора.
Уважаемые врачи и все сотрудники больниц и поликлиник,
примите искренние поздравления с профессиональным праздником —
с Днем медицинского работника! Пусть ваш опыт, знания и умение возвращают
пациентам самую большую ценность — здоровье!
Желаем вам только позитивных эмоций и радостных событий в жизни!

Редколлегия журнала

М.И. Чиниева*

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, кафедра Гистологии, патологической анатомии, Ташкент, Республика Узбекистан

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУР КАНАЛЬЦЕВОЙ И СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ ПОЧЕК ПРИ БЕЛКОВОЙ НАГРУЗКЕ

M.I. Chinieva*

Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Histology and Pathological Anatomy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

MORPHOLOGICAL CHANGES OF STRUCTURES OF CANALS AND VASCULAR KIDNEY SYSTEMS WITH PROTEIN LOAD

Резюме

Цель. Белок является важной составляющей в процессе функционирования организма. Но для тех, кто имеет заболевание почек, чрезмерное употребление белка, приводит к обратному действию. Поскольку клубочки кровеносных сосудов не могут в полной мере фильтровать кровь, в организме накапливаются токсические вещества. Это приводит к заболеванию других органов. Поэтому тема является важной для исследования. Основная цель работы заключается в изучении морфологических изменений структур канальцевой и сосудистой систем почек при белковой нагрузке. Регуляция белкового гомеостаза обеспечивается структурно-функциональными системами, и может сопровождаться протеинурией. **Материалы и методы.** Поэтому автором с целью исследования структурных основ интеграции функциональных систем почек при регуляции белкового гомеостаза в эксперименте была создана на крысах модель нарушения белкового гомеостаза в крови. Для экспериментов были использованы половозрелые беспородные белые крысы массой 140-160 г, которые были разделены на три группы. **Результаты.** После проведенного эксперимента, за первые сутки, было видно расширение афферентной и сужение эфферентной артериол, увеличение доли клубочков. Структура клеток проксимальных канальцев не изменилась. На третьи сутки, степень открытия кровеносных капилляров, поверхностных и юкстамедуллярных нефронов, превышает показатели контрольных животных. В результате морфологического исследования почки установлено, что при разных физиологических состояниях происходят закономерные изменения клеток ЮГА и капилляров клубочков поверхностных и юкстамедуллярных нефронов, которые направлены на увеличение функционального резерва почек при регуляции белкового гомеостаза. **Заключение.** Установлено, что однократная белковая нагрузка сопровождается активацией юктагломерулярного комплекса, изменением функционирования нефронов.

Ключевые слова: белковые нагрузки, почки, скорость клубочковой фильтрации, артериолы, юкстамедуллярные нефроны

Для цитирования: Чиниева М.И. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУР КАНАЛЬЦЕВОЙ И СОСУДИСТОЙ СИСТЕМ ПОЧЕК ПРИ БЕЛКОВОЙ НАГРУЗКЕ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(3): 219-222. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-219-222

Abstract

Objective. Protein is an important component in the process of functioning of the body. But for those who have kidney disease, excessive consumption of protein, leads to the opposite effect. Since the glomeruli of blood vessels can not completely filter blood, toxic substances accumulate in the body. This leads to the disease of other organs. Therefore, the topic is important for research. The main goal of the work is to study the morphological changes in the structures of the tubular and vascular systems of the kidneys under protein loading. Regulation of protein homeostasis is provided by structural and functional systems and can be accompanied by proteinuria. **Material and methods.** Therefore, in order to study the structural bases of integration of functional kidney systems in the regulation of protein homeostasis, the author created a model for the disturbance of protein homeostasis in blood in rats. For the experiments, mature non-native white rats weighing 140-160 g were used, which were divided into three groups. **Results.** After the experiment, during the first day, the afferent and widening of the efferent arterioles, an increase in the percentage of glomeruli, was seen. The structure of the proximal tubule cells did not change. On the third day, the degree of opening of the blood capillaries, surface and juxtamedullary nephrons, exceeds the parameters of the control animals. As a result of the morphological study of the kidney, it was established that, under different physiological conditions, there are regular changes in the cells of the SOUTH and capillaries of the glomeruli of superficial and juxtamedullary nephrons, which are aimed at increasing the functional reserve of the kidneys in regulating protein homeostasis. **Conclusion.** It was established that a single protein load is accompanied by activation of the juxtaglomerular complex, a change in the functioning of the nephrons.

Key words: protein loads, kidneys, glomerular filtration rate, arterioles, juxtamedullary nephrons

*Контакты/Contacts. E-mail: M.Chinieva@i.ua

For citation: Chinieva M.I. MORPHOLOGICAL CHANGES OF STRUCTURES OF CANALS AND VASCULAR KIDNEY SYSTEMS WITH PROTEIN LOAD. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 219-222. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-219-222

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-219-222

СГ — секреторные гранулы, СОКК — степень открытия кровеносных капилляров, ЮГА — юкстагломерулярный аппарат

Введение

Жизнь организма представляет собой широкий спектр генетически запрограммированных непрерывно перестроек в ответ на действие различных факторов внешней и внутренней сред, изменения параметров гомеостаза, возникающих вследствие динамичности постоянно идущих метаболических процессов. Сформировавшись в результате эволюции, адаптивные реакции реализуются в онтогенезе как генетически запрограммированные, и при всем их многообразии подразделяются на реализуемые относительно быстро (доли секунды, секунды) и медленно (сутки, месяцы, годы) [1, с.54].

В силу своей гомеостатической роли в организме почки чрезвычайно чувствительны к изменениям рациона питания. Кроме того, почки осуществляют не только экскреторную, но ряд важнейших функций, в частности — метаболическую и гомеостатическую. Несмотря на то, что почки очень чувствительны даже к малейшим колебаниям содержания различных ингредиентов в рационе, для полного становления ренального ответа на изменения поступления конкретного вещества может понадобиться разное время. Для расшифровки механизмов гомеостатических функций почки, интеграции функциональных систем, обеспечивающих ее работу, была создана модель белковой нагрузки в различные возрастные периоды. Вместе с тем, структурные механизмы взаимодействия разных функциональных систем почек при разных физиологических состояниях остаются недостаточно выясненными [2, с.14].

Целью данной работы было выявление структурных основ интеграции некоторых функциональных систем почек при регуляции белкового гомеостаза.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на половозрелых беспородных белых крысах массой 140-160 г. Первой группе крыс (15) осуществлена белковая нагрузка на почки парентеральным однократным и многократным введением белка альбумин. Вторая группа крыс (15) подверглись белковому голоданию, без ограничения доступа к воде. Третья группа крыс (15) служила контролем.

Во всех сериях эксперимента правая почка разрезалась через середину от выпуклой поверхности к области ворот. Затем параллельно плоскости разреза

вырезалась пластинка толщиной 1,5 мм и корковая часть почки разрезалась на три равные части: внутреннюю, промежуточную и поверхностную. Ткань почки, соответствующая поверхностным и юкстамедулярным нефронам, фиксировали в 2,5% забуферном растворе глутаральдегидовой кислоты. Процесс изготовления срезов исследуемой ткани выполняли на ультрамикротоме по общему методу, применяемого в электронной микроскопии. Срезы монтировали на предметное стекло, высушивали их при комнатной температуре и окрашивали двумя основными красителями — метиленовым синим и основным фуксином. Микроскопические фотографии выполнялись на световом микроскопе, обобранном цифровым фотокамерой.

Ткань почек на 1, 3, 7 сутки опытов изучали с помощью морфометрических и электронно-микроскопических методов.

Результаты и дискуссия

Результаты показали, что на первые сутки белковой нагрузки наблюдается расширение афферентной и сужение эфферентной артериол, увеличение доли клубочков с большей степенью открытия кровеносных капилляров (СОКК) и активация клеток юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) [3, с.79-80].

Не изменилась структура клеток проксимальных канальцев. Она характеризуется светлой гомогенной цитоплазмой с базально-расположенными ядрами. Мезангиальный матрикс представлен в незначительном количестве, в котором выявляли только единичные мезангиоциты (рис. 1).

Через трое суток при нормализации структуры ЮГА, степень СОКК как поверхностных, так и юкстамедулярных нефронов превышает показатели контрольных животных.

Клетки плотного пятна просветлены, протяженность базальной и латеральной частей их внешней мембраны увеличена. Юкставаскулярные клетки гипертрофированы и содержат секреторные гранулы. Мезангиоциты при белковой нагрузке становятся крупнее, приобретают неправильную форму (рис. 2).

При голодании через 3 суток степень СОКК увеличена, однако, активация ЮГА не наблюдается [4, с. 147].

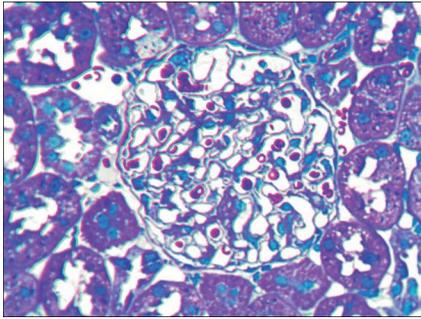


Рисунок 1. Окраска: метиленовой-синью. Ув. Ув.40×10
Figure 1. Coloring: methylene blue.
Inc. Inc. 40×10

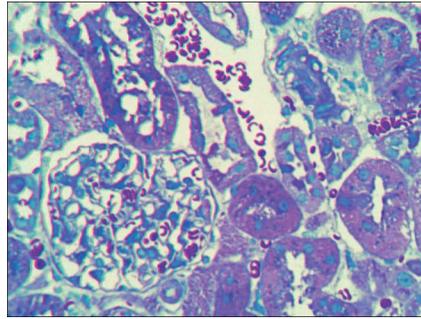


Рисунок 2. Окраска: метиленовой-синью. Ув. Ув.40×10
Figure 2. Coloring: methylene blue.
Inc. Inc. 40×10

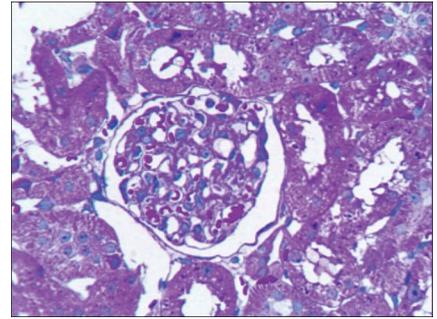


Рисунок 3. Окраска: метиленовой-синью. Ув. Ув.40×10
Figure 3. Coloring: methylene blue.
Inc. Inc. 40×10

Через 7 суток СОКК остается высокой только в юкстамедуллярных нефронах [5, с. 53].

Светооптически были обнаружены закономерные морфологические изменения в различных отделах нефрона. Наблюдается увеличение размера клубочков с расширением мочевого пространства Боуеновой капсулы, расширение мезангиального матрикса с умеренным увеличением количества мезангиоцитов, спайки капиллярных петель со стенками капсулы, а также сдавление капиллярных петель. Кроме этого в отдельных клубочках выявляли очаговый склероз капсулы и склероз капиллярных петель. Существенные изменения обнаружены в проксимальных канальцах. Среди них можно отметить увеличение содержания в цитоплазме клеток секреторных гранул, выбухание апикальной части цитоплазматической мембраны клеток канальцев в просвет, а также апикальное и интермедиарное положение ядер у значительного числа клеток (рис. 3).

Таким образом, при разных физиологических состояниях происходят закономерные изменения клеток ЮГА и капилляров клубочков, канальцев поверхностных и юкстамедуллярных нефронов, которые направлены на увеличение функционального резерва почек [6, с. 54-55].

У контрольных животных юктагломерулярные клетки афферентной артериолы являются основным ренин-продуцирующим компонентом юктагломерулярного аппарата почек [7, с. 84; 8, с. 102; 9, с. 91-92]. Они полигональной формы, содержат многочисленные органеллы: профили шероховатого ретикулума, которые равномерно распределены по всей цитоплазме, тесно взаимодействуют с округлыми, умеренной величины митохондриями; комплекс Гольджи локализуется около ядра. Секреторные гранулы (СГ) в умеренном количестве, округлые, высокой электронной плотности, равномерно распределены по всей цитоплазме. Эти данные свидетельствуют об их умеренной функциональной активности [10, с.8-12; 11, с. 8-82-85].

В стенке эфферентной артериолы юкстамедуллярные клетки более мелкие и содержат СГ в меньшем количестве, чем в стенке афферентной артериолы. Клетки плотного пятна цилиндрической формы, базальные складки единичные, невысокие, не контактируют с митохондриями, диффузно распределены по цитоплазме. В участках контакта плазмолеммы клеток базальная мембрана тонка, прерывиста [12, с. 49].

Юктаваскулярные клетки, расположенные между афферентной и эфферентной артериолами, неправильной вытянутой формы, бедны органеллами, богаты рибосомами и полисомами. Мезангиальные клетки располагаются между капиллярами клубочка, по ультраструктуре почти идентичны юктаваскулярным [13, с.23].

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что однократная белковая нагрузка сопровождается активацией юктагломерулярного комплекса, изменением функционирования нефронов.

Морфологические данные характеризуют относительно ранние стадии развития экспериментальной хронической дисфункции почек (почечной дисфункции), поскольку, наряду с явными морфологическими признаками изменений гломерулярной гемодинамики и дистрофическими изменениями канальцев, были обнаружены только начальные свидетельства формирования нефросклероза.

Полученные данные открывают новые перспективы для изучения роли почек в белковом метаболизме при развивающейся почечной недостаточности, включая канальцевую реабсорбцию не только эндогенных, но и экзогенных белков, а также обращают внимание на необходимость изучения нарушений важнейших неэксcretорных функций почек и их последствий при анализе прогрессирования нефропатий.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А., Ермаков Ю.А., Каюков И.Г. Воздействие однократных нагрузок умеренными дозами соевого и мясного белка на деятельность почек у здоровых добровольцев. *Нефрология*. 1998; 2(2): 52–56. Kucher A.G., Yesayan A.M., Nikogosyan Yu.A., Ermakov Yu.A., Kayukov I.G. The effect of single loads of moderate doses of soy and meat protein on the activity of the kidneys in healthy volunteers. *Nephrology*. 1998; 2 (2): 52-56 [in Russian].
2. Кучер А.Г., Каюков И.Г., Есаян А.М., Ермаков Ю.А. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. *Нефрология*, 2004; 8 (2): 14-34. Kucher A.G., Kayukov I.G., Yesayan A.M., Ermakov Yu.A. Influence of the quantity and quality of protein in the diet on the activity of the kidneys. *Nephrology*, 2004; 8 (2): 14-34 [in Russian].
3. Юлдашев А.Ю., Рахманов Р.Р., Юлдашев А.А., Таринова М.В. Гистофизиология сосудистых клубочков и юкстамедуллярного аппарата почек после белковой нагрузки и голодания. *Нефрология*. 2007; 11(2): 68-71. Yuldashev A.Yu., Rakhmanov R.R., Yuldashev A.A., Tarinova M.V. Histophysiology of vascular glomeruli and juxtamedullary apparatus of the kidneys after protein load and fasting. *Nephrology*. 2007; 11 (2): 68-71 [in Russian].
4. Юлдашев А.А., Рахманов Р.Р. Ультраструктура юктагломерулярного аппарата почек при белковой нагрузке. 7 конгресс международной ассоциации морфологов. *Морфология*. 2004; 12(4): 147. Yuldashev A.A., Rakhmanov R.R. Ultrastructure of the juxtglomerular apparatus of the kidneys under protein loading. 7th Congress of the International Association of Morphologists. *Morphology*. 2004; 12 (4): 147 [in Russian].
5. Перевезенцева Б., Смирнова Н.Н., Румянцева И.В., Беляев А.П. Особенности ренальной гемодинамики в условиях функциональной нагрузки. *Нефрология*. 2003; 7(1): 51-57. Perevezentseva B., Smirnova N.N., Romyantseva I.V., Belyaev A.P. Features of renal hemodynamics in conditions of functional load. *Nephrology*. 2003; 7 (1): 51-57 [in Russian].
6. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А., Ермаков Ю.А., Константинова В.А., Куколева Л.Н., Каюков И.Г. Особенности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперfiltrации. *Нефрология*. 2000; 4 (1): 53–58. Kucher A.G., Esayan A.M., Nikogosyan Yu.A., Ermakov Yu.A., Konstantinova V.A., Kukoleva L.N., Kayukov I.G. Features of functioning of kidneys of healthy people in conditions of hyperfiltration. *Nephrology*. 2000; 4 (1): 53-58 [in Russian].
7. Гоженко А.И., Кукусян Н.И., Гоженко Е.А. Методика определения почечного функционального резерва у человека. *Нефрология*. 2001; 5 (4): 70–73. Gozhenko A.I., Kukusan N.I., Gozhenko E.A. Method for determining the renal functional reserve in humans. *Nephrology*. 2001; 5 (4): 70-73 [in Russian].
8. Овсянникова О.А., Карпеева Д.В., Осипенко М.Д. Влияние препарата «Этоксидол» на количество эритробластических островков в условиях воздействия серосодержащего газа на разных этапах постнатального онтогенеза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 1: 99-103. Ovsyannikova O.A., Karpeeva D.V., Osipenko M.D. Effect of the preparation «Ethoxidol» on the number of erythroblastic islets under conditions of exposure to sulfur-containing gas at different stages of postnatal ontogenesis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017; 1: 99-103 [in Russian].
9. Шур В.Ю., Овсянникова О.А., Беднов И.А., Шур Ю.В. Применение серотонина в клинической практике. *Фармацевтические науки: от теории к практике*. Заочная научно-практическая конференция с международным участием. 2016; 91-93. Shur V.Yu., Ovsyannikova O.A., Bednov I.A., Shur Yu.V. The use of serotonin in clinical practice. *Pharmaceutical sciences: from theory to practice*. Correspondence scientific and practical conference with international participation. 2016; 91-93 [in Russian].
10. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А., Ермаков Ю.А., Каюков И.Г. Особенности функционального ответа почек здоровых людей на нагрузки различными видами белка и его дериватов. *Нефрология*. 2004; 4: 81-90. Kucher A.G., Esayan A.M., Nikogosyan Yu.A., Ermakov Yu.A., Kayukov I.G. Features of the functional response of the kidneys of healthy people to loads of various types of protein and its derivatives. *Nephrology*. 2004; 4: 81-90 [in Russian].
11. Селиверстова Е.В., Бурмакин М.В., Шахматова Е.И., Смирнов А.В., Добронравов В.А., Сиповский В.Г., Береснева О.Н., Парастаева М.М., Канашкина Т.А., Мнускина М.М., Наточин Ю.В. Аккумуляция в почке экзогенного белка после его всасывания в кишечнике при развитии экспериментальной почечной недостаточности у крыс. *Нефрология*. 2007; 11(1): 7-15. Seliverstova E.V., Burmakin M.V., Shakhmatova E.I., Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Sipovsky V.G., Beresneva O.N., Parastaeva M.M., Kanashkin T.A., Mnuskina M.M., Natochin Yu.V. Accumulation in the kidney of the exogenous protein after its absorption in the intestine with the development of experimental renal failure in rats. *Nephrology*. 2007; 11 (1): 7-15 [in Russian].
12. Самотруева М.А., Ясневская А.П., Цибилова А.А. и др. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах. *Иммунология*. 2017; 38 (1): 49. Samotroeva M.A., Yasenevskaya A.P., Tsibizova A.A. et al. Neuroimmunoendocrinology: modern ideas about molecular mechanisms. *Immunology*. 2017; 38 (1): 49 [in Russian].
13. Есаян А.М., Кучер А.Г., Каюков И.Г., Ермаков Ю.А., Никогосян Ю.А., Рябов С.И. Влияние белковой нагрузки на функциональное состояние почек у больных хроническим гломерулонефритом. *Терапевтический архив*. 2002; 6: 19-24. Esayan A.M., Kucher A.G., Kayukov I.G., Ermakov Yu.A., Nikogosyan Yu.A., Ryabov S.I. Influence of the protein load on the functional state of the kidneys in patients with chronic glomerulonephritis. *Therapeutic archive*. 2002; 6: 19-24 [in Russian].

A

Статья получена/Article received 07.03.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
13.03.2018 г.

Л.М. Фархутдинова*

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННАЯ ЛУЧЕВЫМ МИЕЛИТОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

L.M. Farkhutdinova*

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

RADIOIODINE THERAPY OF PAPILLARY THYROID CANCER, COMPLICATED BY A RADIAL MYELITIS. CLINICAL CASE

Резюме

Последние десятилетия наблюдается увеличение заболеваемости раком щитовидной железы в большинстве стран мира, при этом наиболее распространенной формой тиреоидной онкопатологии является папиллярный рак. Вопрос о применении радиоiodтерапии при папиллярном раке щитовидной железы решается в зависимости степени послеоперационного риска рецидива заболевания. Радиоактивный йод рекомендуется в случае промежуточного или высокого риска рецидива рака щитовидной железы после радикальной тиреоидэктомии, что уменьшает вероятность прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость. Целью радиоiodтерапии является абляция оставшейся после тиреоидэктомии ткани щитовидной железы и метастазов, накапливающих радиоактивный йод. Рекомендуемая активность препарата для проведения радиоабляции составляет 30 мКи в группе промежуточного риска и от 30 до 150 мКи при высоком риске рецидива, при этом суммарные дозы и кратность курсов широко варьируют. К острым побочным эффектам радиоiodтерапии, вероятность которых повышается при дозе радиоiodа более 100 мКи, относятся аллергические реакции на йод, постлучевые паротит и сиалоаденит, гастрит, цистит, пульмонит (при метастазах в легкие), костномозговая депрессия, транзиторные аменорея и гипоспермия. Перечисленные нарушения носят преходящий характер и длятся от нескольких дней до нескольких месяцев.

В представленной статье рассмотрен клинический случай папиллярного рака щитовидной железы с метастазами в лимфоузлы шеи. Пациенту были выполнены тиреоидэктомия, центральная лимфаденэктомия и проведена радиоiodтерапия. Через год после третьего курса лечения радиоiodом у больного наблюдалось развитие постлучевого гастрита, миелодепрессии, а также миелита, проявившегося выраженным болевым синдромом в шейном отделе позвоночника, чувствительными и двигательными расстройствами в руках и ногах. Пульс-терапия глюкокортикоидами в комплексе со средствами, улучшающими микроциркуляцию, нервно-мышечное проведение и уменьшающими выраженность нейропатических нарушений позволили купировать постлучевые осложнения.

Ключевые слова: щитовидная железа, папиллярный рак, радиоiodтерапия, постлучевые осложнения

Для цитирования: Фархутдинова Л.М. РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ОСЛОЖНЕННАЯ ЛУЧЕВЫМ МИЕЛИТОМ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(3): 223-230. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-223-230

Abstract

Over the past decades, there has been an increase in the incidence of thyroid cancer in most countries, and the most common form of thyroid cancer is papillary thyroid cancer. Application of radioiodine therapy for papillary thyroid cancer depends on the degree of postoperative risk of the disease recurrence. Radioactive iodine is recommended after radical thyroidectomy in case of intermediate or high risk of recurrence, that reduces the probability of disease progression and increases survival. The aim of radioiodine therapy is the ablation of thyroid tissue left after thyroidectomy and metastases, accumulating radioactive iodine. The recommended activity of the drug for radioablation is 30 mCi in the intermediate risk group and 30 to 150 mCi with a high risk of recurrence, but total doses and multiplicity of courses varies widely. The acute side effects of radioiodine therapy, the probability of which increases with a radioiodine dose of more than 100 mCi, include allergic reactions to iodine, post-radiation parotitis and sialadenitis, gastritis, cystitis, pulmonitis (with lung metastases), myelodepression, transient amenorrhea and hypo-spermia. The listed violations are transient and last from several days to several months.

*Контакты/Contacts. E-mail: farkhutdinova@gmail.com

In the presented article the clinical case of papillary thyroid cancer with metastases in the lymph nodes of the neck was examined. The patient underwent thyroidectomy, central lymphadenectomy and radiotherapy. One year after the third course of radioiodine therapy the patient experienced the development of post-radiation gastritis, myelodepression and myelitis, manifested by a marked pain syndrome in the cervical spine and sensory and movement disorder of hands and legs. Pulse therapy with glucocorticoids in combination with drugs that improve microcirculation, neuromuscular conduction and reduce the severity of neuropathic disorders allowed to stop post-radiation complications.

Key words: *thyroid gland, papillary thyroid cancer, radioiodine therapy, post-radiation complications*

For citation: Farkhutdinova L.M. RADIOIODINE THERAPY OF PAPILLARY THYROID CANCER, COMPLICATED BY A RADIAL MYELITIS. CLINICAL CASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 223-230. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-223-230

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-223-230

АТ-ТГ — антитела к тиреоглобулину, КТ — компьютерная томография, РИТ — радиойодтерапия, рчТТГ — рекомбинантный человеческий ТТГ, СВТ — сцинтиграфия всего тела, ТГ — тиреоглобулин, ТТГ — тиреотропный гормон, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЦЛАЭ — центральная лимфаденэктомия, ЩЖ — щитовидная железа

Последние десятилетия наблюдается увеличение заболеваемости раком щитовидной железы (ЩЖ) в большинстве стран мира. В России за 10 лет этот показатель в РФ возрос почти в 2 раза и составляет 6,4 на 100 000 населения, ежегодно регистрируется около 8000 первичных случаев. Вместе с тем злокачественные новообразования ЩЖ редко являются причиной смерти, поскольку 90% случаев составляет высокодифференцированный рак (папиллярный, фолликулярный) с хорошим клиническим прогнозом, и наиболее распространенной формой аденокарциномы является папиллярный рак (около 80%). Высокая степень дифференцированности аденокарцином ЩЖ обуславливает способность клеток продуцировать тиреоглобулин (ТГ) — специфический белок тиреоидной ткани, и концентрировать йод, присоединение которого к молекуле ТГ обеспечивает образование гормонов ЩЖ. На этом основано использование определение уровня ТГ в крови для контроля эффективности лечения — выявления остаточной ткани, а также применение радиойода с диагностической и лечебной целью [1-3, 10, 13].

Принципы лечения больных папиллярным раком

Объем хирургического вмешательства зависит от степени риска заболевания. Так, гемитиреоидэктомия считается адекватной операцией при опухоли до 4 см диаметром без экстратиреоидной инвазии, определяемой клинически или по данным ультразвукового исследования (УЗИ), и/или метастатических лимфоузлов, наследственного фактора и облучения головы и шеи в анамнезе. В тех случаях, когда размер опухоли более 4 см или имеется выраженная экстратиреоидная инвазия, регионарные или отдаленные метастазы, проводится тиреоидэктомия с максимальным удалением опухолевой ткани. При выявлении на дооперационном этапе или интраоперационно метастазов в лимфоузлы центральной

зоны (передние лимфатические узлы) рекомендуется центральная лимфаденэктомия (ЦЛАЭ). Распространенная форма заболевания (опухоль более 4 см диаметром, ограниченная ЩЖ, или любого размера, выходящая за пределы органа) и дооперационно верифицированные метастазы в лимфоузлы боковой клетчатки шеи являются показанием к профилактической ЦЛАЭ.

Вопрос о применении радиойодтерапии (РИТ) при папиллярном раке ЩЖ решается в зависимости степени послеоперационного риска рецидива заболевания, стратификация которого ЩЖ основана на рекомендациях Американской тиреодологической ассоциации 2009 г. в модификации 2015 г. [2, 7, 8, 12].

К группе низкого риска рецидива папиллярного рака относят следующие случаи*:

- макроскопически вся опухолевая ткань удалена, локорегионарные и отдаленные метастазы, экстратиреоидная и сосудистая инвазия отсутствуют, первая сцинтиграфия всего тела (СВТ) с ¹³¹I метастатические очаги не обнаруживает, гистологический вариант является неагрессивным;
- метастазы в регионарные лимфоузлы отсутствуют (сN0, с — клиническая классификация) или поражено не более 5 лимфоузлов (pN1, p — патологоанатомическая классификация), размеры метастазов не превышают 0,2 см в наибольшем измерении (микрочелюсти);
- папиллярная микрокарцинома является интратиреоидной (унифокальной или мультифокальной), в этих случаях мутации BRAFV600E** считаются прогностически не значимыми.

Группа промежуточного риска включает:

- интратиреоидный папиллярный рак менее 4 см в диаметре при наличии мутации BRAFV600E;
- поражение более 5 лимфоузлов (сN1 или pN1), метастазы имеют размер до 3 см в наибольшем измерении (макрочелюсти);

* В данной статье приведена стратификация, относящаяся только к папиллярному раку ЩЖ.

** Мутация гена BRAF ассоциируется с мультифокальным ростом опухоли, метастазированием в лимфоузлы и развитием рецидивов, поэтому рассматривается в качестве маркера стратификации риска.

- микроскопическая экстракореоидная инвазия;
- папиллярный рак с сосудистой инвазией;
- мультифокальная папиллярная микрокарцинома с микроскопической экстракореоидной инвазией и мутацией *BRAFV600E*;
- наличие метастатических очагов на шее, накапливающих радиоактивный йод по данным первой СВТ с ^{131}I .

К группе высокого риска рецидива папиллярного рака относят следующие варианты:

- резидуальная опухоль;
- опухоль в сочетании с мутацией *TERT*±BRAF*;
- поражение лимфоузлов рN1 с любым метастатическим узлом более 3 см в наибольшем измерении;
- макроскопическая экстракореоидная инвазия;
- доказанные отдаленные метастазы;
- высокая концентрация ТГ, характерная для отдаленных метастазов.

Радиоактивный йод применяется в случае промежуточного или высокого риска рецидива рака ЩЖ после радикальной тиреоидэктомии, что уменьшает вероятность прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость. При низком риске РИТ не показана, поскольку не влияет на смертность пациентов данной группы.

Целью РИТ является абляция оставшейся после тиреоидэктомии ткани ЩЖ и метастазов, накапливающих радиоактивный йод. Первый курс РИТ проводится через 3–6 недель после тиреоидэктомии. В тех случаях, когда первоначально выполнялась органосохраняющая операция на ЩЖ, отнесение пациента к группе промежуточного или высокого риска рецидива является показанием к выполнению тиреоидэктомии в радикальном объеме.

Эффективность радиойодабляции зависит от активности поглощения ^{131}I тиреоцитами, которая в свою очередь определяется уровнем тиреотропного гормона (ТТГ). Рекомендуется проводить РИТ до назначения препарата левотироксина, кроме того, в течение 3–4 недель до процедуры РИТ следует придерживаться диеты с низким содержанием йода. Тем пациентам, кто получает левотироксин, этот препарат отменяют за 4 недели до РИТ, альтернативой является введение рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ)**, что позволяет обследовать и лечить пациента с использованием радиойода, не отменяя левотироксин натрия. Целевым считается уровень ТТГ более

30 мЕд/л, вместе с тем оптимальная концентрация этого гормона не определена.

Для оценки накопления радиофармпрепарата проводится СВТ с ^{131}I в дозе от 2–5 (для определения остаточной ткани после тиреоидэктомии) до 10 мКи (для выявления отдаленных метастазов). РИТ проводят в случае высокого захвата препарата опухолью, применяя 30 мКи в группе промежуточного риска и от 30 до 150 мКи в группе высокого риска. Отдаленные метастазы в легкие поддаются лечению радиойодом, однако с увеличением размеров метастатических очагов эффективность РИТ снижается.

Наблюдение за пациентом в динамике нацелено на раннее выявление рецидива или прогрессирования заболевания (метастазирования). Через 2–3 месяца после первичного лечения анализируется тиреоидный статус (ТТГ, свободные фракции тироксина и трийодтиронина) для оценки адекватности заместительной терапии левотироксином натрия. Спустя 6–12 месяцев для подтверждения ремиссии проводится осмотр, УЗИ, компьютерная томография (КТ) по показаниям, СВТ, анализ крови на ТГ на фоне стимуляции*** (отмена левотироксина за 4 недели до анализа или введение рчТТГ) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ).

Послеоперационное ведение пациента подразумевает динамическую стратификацию риска, согласно которой выделяют четыре основные группы в зависимости от результатов лечения.

- I. Биохимическая ремиссия:
 - ✓УЗИ, СВТ, КТ не выявляют патологических очагов;
 - ✓нестимулированный ТГ — менее 0,2 нг/мл;
 - ✓стимулированный ТГ — менее 1,0 нг/мл.

В этой группе пациентов вероятность рецидива составляет 1–4%.

- II. Биохимический рецидив:
 - ✓УЗИ, СВТ, КТ не выявляют патологических очагов;
 - ✓нестимулированный ТГ — более 1,0 нг/мл;
 - ✓стимулированный ТГ — более 10 нг/мл;
 - ✓вираж антител к ТГ (АТ-ТГ).

Примерно в 30% случаев у больных этой группы биохимические показатели спонтанно снижаются, в 20 — наблюдается ремиссия после дополнительной РИТ, в 20% — структурный рецидив. В связи

* Мутация гена *TERT*, кодирующего активность теломеразы, обуславливает способность неограниченного деления клеток.

** Препарат рчТТГ используется с 2005 г. в странах Европейского Союза и с 2007 г. в США. В России препарат рчТТГ не входит в протокол ведения больных дифференцированным раком ЩЖ, поэтому при необходимости пациенты приобретают его самостоятельно. Стоимость — около 1200 евро.

*** Высококчувствительные методы определения ТГ в крови (<0,1 нг/мл) считаются альтернативой проведения стимулирующих тестов.

с этим сохранение стабильной концентрации ТГ или ее снижение позволяет в большинстве случаев ограничиваться наблюдением. При росте ТГ или выраже АТ-ТГ рекомендуется активное обследование и дополнительная РИТ. Смертность от рака ЩЖ не превышает 1%.

III. Неопределенный опухолевый статус:

- ✓ УЗИ, СВТ, КТ не выявляют патологических очагов или результаты являются неспецифичными;
- ✓ нестимулированный ТГ — от 0,2 до 1,0 нг/мл;
- ✓ стимулированный ТГ — от 1,0 до 10,0 нг/мл;
- ✓ титр АТ-ТГ стабильный или снижается.

Вероятность структурного рецидива в этой группе несколько ниже, чем в предыдущей — 15–20% (неспецифические изменения могут быть стабильными или исчезнуть). В большинстве случаев проводится наблюдение (визуализация, ТГ) и биопсия при подозрительных изменениях. Смертность от рака ЩЖ не превышает 1%.

IV. Структурный рецидив:

- ✓ структурные или функциональные признаки опухоли при любом уровне ТГ или АТ-ТГ.

Примерно у 50–60% пациентов этой группы опухоль персистирует, несмотря на дополнительное лечение. Смертность от рака ЩЖ при регионарных метастазах составляет 41%, при отдаленных — 50%.

Степень риска заболевания определяет выбор режима терапии тиреоидными гормонами:

- ✓ заместительной терапии, направленной на коррекцию гипотиреоза, целевой уровень ТТГ — 0,5–2,0 мЕд/л;
- ✓ супрессивной терапии, подавляющей ТТГ-зависимый рост остаточных опухолевых клеток, ТТГ менее 0,1 мЕд/л, свободный тироксин — не превышает верхнюю границу нормы;
- ✓ мягкой супрессии, ТТГ в пределах 0,1–0,5 мЕд/л.

Супрессивная терапия проводится в группе высокого риска и структурного рецидива (за исключением пациентов с фибрилляцией предсердий, которым рекомендуется мягкая супрессия), а также в группе промежуточного риска, биохимического рецидива и неопределенного опухолевого статуса (за исключением случаев тахикардии и периода менопаузы, когда рекомендуется мягкая супрессия, а также лиц старше 60 лет, пациентов с фибрилляцией предсердий и остеопорозом, которым рекомендуется заместительная терапия).

Определение ТГ считается наиболее чувствительным методом динамического наблюдения, поскольку

ку данный показатель является специфическим маркером тиреоцитов и клеток высокодифференцированного рака ЩЖ (папиллярного и фолликулярного). Для проведения данного исследования используются методы с чувствительностью не менее 0,2 нг/мл. Следует учитывать, что наличие в крови АТ-ТГ может обуславливать ложноотрицательный результат исследования ТГ. Вместе с тем ТГ может выявляться в течение нескольких месяцев после первичного лечения, поэтому определять его ранее трех месяцев после проведения последнего лечебного этапа нецелесообразно.

Послеоперационное исследование ТГ и АТ-ТГ на фоне терапии левотироксидом рекомендуется проводить каждые 6–12 месяцев. В группе высокого риска интервалы могут быть меньше, а при биохимической ремиссии — больше — от 12 до 24 месяцев. Повторное определение стимулированного ТГ проводится в группах высокого риска, структурного и биохимического рецидива, неопределенного статуса, в то время как при низком риске и биохимической ремиссии повторное исследование ТГ не рекомендуется. Уровень ТТГ оценивается не реже, чем 1 раз в 12 месяцев.

Проведение УЗИ шеи показано через 6–12 месяцев в зависимости от группы риска и результатов исследования ТГ. В случае обнаружения подозрительных лимфоузлов по данным УЗИ с максимальным размером более 0,8–1,0 см рекомендуется прицельная тонкоигольная биопсия с определением ТГ в смыве из иглы. При меньшем размере лимфоузла возможно динамическое наблюдение. Проведение КТ обосновано при сомнительных результатах УЗИ в отношении распространенности заболевания, подозрении на прорастание органов шеи, а также для выявления метастазов в легкие и лимфоузлы средостения в группе высокого риска с повышенным уровнем ТГ (как, правило, более 10 нг/мл) или выражом АТ-ТГ, независимо от данных СВТ. КТ или МРТ брюшной полости, МРТ головного мозга и скелета рекомендуются пациентам группы высокого риска с повышенной концентрацией ТГ (как правило, более 10 нг/мл) при наличии признаков метастатического поражения данных органов, а также при отсутствии метастазов в легкие, лимфоузлы шеи и средостение [2].

Большинство рецидивов выявляется в первые три года установления диагноза, при этом локальные рецидивы и регионарные метастазы прогноз не ухудшают. В редких случаях возможно развитие рецидива и через 20 лет.

Согласно A.R. Shaha, выживаемость при высокодифференцированном раке ЩЖ в группе низкого риска составляет 99%, среднего — 87, высокого — 57% [5, 6, 11, 14, 15].

Осложнения радиойодтерапии

Для лечения, как и для диагностики, используется радиоактивный ^{131}I с периодом полураспада 8,05 суток. Проникающая способность β -частиц, составляющих 90% излучения, не превышает 2,2 мм, что позволяет избежать повреждения окружающих тканей.

Рекомендуемая активность препарата для проведения радиоабляции составляет, как отмечалось выше, в группе промежуточного риска — 30 мКи, в группе высокого риска — от 30 до 150 мКи, при этом суммарные дозы и кратность курсов широко варьируют. К острым побочным эффектам радиойодтерапии, вероятность которых повышается при дозе радиойода более 100 мКи, относятся аллергические реакции на йод, постлучевые паротит и сиалоаденит, гастрит, цистит, пульмонит (при метастазах в легкие), костномозговая депрессия, транзиторные аменорея и гипоспермия. Перечисленные нарушения носят преходящий характер и длятся от нескольких дней до нескольких месяцев.

Отдаленными последствиями применения радиойода являются раки других локализаций, риск которых возрастает при дозах препарата свыше 600–700 мКи [4].

В доступной литературе авторами не были найдены сведения о возможности развития миелита на фоне радиойодтерапии. В связи с этим приводим собственное наблюдение.

Клинический случай

Пациент 26 лет 13 октября 2016 г. поступил в отделение неврологии Республиканской клинической больницы (РКБ) им. Г.Г. Куватова (Уфа). Жалобы при поступлении: онемение в руках и ногах, снижение чувствительности в руках, слабость в конечностях, затруднение мелкой моторики, периодические боли в кистях, стопах и шейном отделе позвоночника, а также боль в поясничном отделе и ногах при наклоне головы. При неврологическом осмотре диагностирован верхний периферический легкий дистальный парапарез, пирамидная дисфункция в ногах, дистальная парестезия. Ухудшение самочувствия больной отмечает в течение двух месяцев — сначала появились интенсивные боли в шейном отделе позвоночника, затем присоединились онемение, покалывание, слабость в конечностях, стало трудно удерживать инструменты (работает слесарем), писать, появились затруднения при ходьбе, впоследствии онемение распространилось на все тело.

По результатам МРТ шейного отдела позвоночника 5 октября 2016 г. выявлена патологическая зона протяженностью 1,8 см интрамедуллярно на уровне Th1-позвонка, что было интерпретировано как вероятное проявление поперечного миелита. Пациента экстренно госпитализировали в отделение неврологии Центральной городской больницы (г. Учалы), где он получил пульс-терапию (метипред 1000 мг три раза в течение 1 недели). На фоне лечения уменьшились выраженность болевого синдрома и слабость в конечностях, после чего больной направлен в неврологическое отделение в Уфу.

Из анамнеза: 5 лет назад, в январе 2012 г., во время профилактического осмотра обнаружено образование ЩЖ справа. По данным УЗИ очаговое образование 3 см диаметром в нижнем полюсе правой доли ЩЖ характеризовалось изменениями, подозрительными на онкологию: нечеткими неровными контурами и выраженным интранодулярным кровотоком. По результатам ТАБ установлен диагноз папиллярный рак, T3N0M0. В феврале 2012 г. проведена тиреоидэктомия. Гистологическое исследование правой доли — папиллярная карцинома с инвазией капсулы ЩЖ на половину ее толщи, левой доли — узловой макрофолликулярный зоб на фоне аутоиммунного тиреоидита. Рекомендовано наблюдение хирурга-эндокринолога, прием левотироксина 100 мкг в сутки, контроль ТТГ через 2 месяца. Однако больной по семейным обстоятельствам прибыл на контрольное обследование через 14 месяцев, в апреле 2013 г. Обследование обнаружило очаговое образование 9 мм диаметром в ложе левой доли ЩЖ и увеличение регионарных лимфоузлов с обеих сторон. Выполнено удаление опухоли ложа левой доли, гистологическое заключение — узловой токсический зоб, реактивный синусовый гистиоцитоз. Рекомендована консультация радиолога для решения вопроса о необходимости РИТ.

Повторное обследование через 3 месяца, в июле 2013 г., не обнаружило патологических изменений по данным УЗИ ЩЖ, однако уровень ТГ оказался высоким — 81,4 нг/мл, в связи с чем 12 июля 2013 г. проведен курс РИТ (81 мКи) и доза левотироксина увеличена до 275 мкг/сут. Сцинтиграфия всего тела через 3 дня выявила повышенное накопление радиопрепарата в проекции удаленной ЩЖ (10,2% от СВТ), что наряду с высокой концентрацией ТГ стало основанием к планированию второго курса радиойодтерапии через 6 месяцев.

По результатам обследования в феврале 2014 г. ТГ составил 66,87 нг/мл, АТ-ТГ менее 20 МЕ/мл (на фоне отмены левотироксина). УЗИ шеи не выявило патологии в проекции удаленной ЩЖ, однако в области шеи справа в средней трети по ходу сосудистого пучка визуализировало 2 гипоехогенных

узла размером 14*7 и 9*7 мм. Под контролем УЗИ была произведена пункция шейного узла справа, цитологическое исследование обнаружило на фоне лимфоидных клеток группу клеток больше похожих на папиллярный рак ЩЖ. Проведен 2-й курс РИТ (81 мКи). Сцинтиграфия всего тела через 3 дня после лечения определила очаг повышенного накопления радиопрепарата в проекции шеи — 2,8% от СВТ, а тиреосцинтиграфия — очаг повышенного накопления в проекции лимфоузлов шеи, что с учетом результатов УЗИ указывало на метастаз в лимфоузлы шеи.

В том же месяце больному была произведена операция — ЦДАЭ I–V уровня справа. Гистологическое исследование подтвердило метастазы папиллярной карциномы ЩЖ в лимфоузлы IIa–IV уровня с очаговым врастанием в капсулу лимфоузлов, без прорастания в окружающие мягкие ткани. Дозу левотироксина было рекомендовано увеличить до 300 мкг в сутки.

Через 3 месяца, в мае 2014 г., согласно заключению УЗИ ЩЖ — состояние после струмэктомии слева и резекции правой доли и перешейка, правая доля размером 14*18*44 мм, объем 5,3 см³, левая — 7*7*21 мм, объем 0,5 см³, общий объем — 5,8 см³. УЗИ органов брюшной полости, рентгенография грудной клетки также патологии не выявили. В августе 2014 г. ТГ составил 0,75 нг/мл, АТ-ТГ менее 0,9 МЕ/мл (на фоне отмены левотироксина). В том же месяце был проведен 3-й курс РИТ (81 мКи). Проведенное через 3 дня обследование обнаружило в области шеи 2 очага гиперфиксации радиопрепарата — 4% от СВТ. Результат УЗИ шеи — состояние после тиреоидэктомии.

В июле 2015 г. УЗИ ЩЖ левой доли и перешейка не визуализировало, дополнительных образований в их проекции не выявило, в проекции правой доли определило частично сохраненную железистую ткань 13*7*26 мм, объемом 1,2 см³ неоднородной структуры за счет двух гипоехогенных аваскулярных образований в нижнем полюсе до 2,3 мм диаметром с четкими ровными контурами. Рентгенография органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости патологии не обнаружило. ТГ составил 0,29 нг/мл, АТ-ТГ менее 0,9 МЕ/мл (на фоне отмены левотироксина).

В августе 2015 г. СВТ и тиреосцинтиграфия очагов гиперфиксации радиопрепарата не выявили. С учетом низкого уровня ТГ и АТ-ТГ, отсутствия патологического накопления радиопрепарата по данным сцинтиграфии, диагностирована ремиссия заболевания. Рекомендовано продолжить прием препарата левотироксина в максимально переносимой дозе, контрольное УЗИ шеи и анализ крови на ТГ (нестимулированный) 1 раз в 6–9 месяцев,

УЗИ брюшной полости и рентгенография органов грудной клетки — 1 раз в год, наблюдение онколога и эндокринолога по месту жительства.

С осени 2015 г., через год после 3-го курса радиойодтерапии, у больного появились периодические боли в животе, слабость. По результатам клинического анализа крови отмечалось флюктуирующее снижение лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина, а также относительный лимфоцитоз с нейтропенией. В связи с этим больной получал препараты железа, витамин В12, фолиевую кислоту, однако болевой синдром в эпигастрии и слабость прогрессировали. В июне 2016 г. по данным обследования выявлена панцитопения в периферической крови: лейкоциты составили $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ($4,04\text{--}5,90 \cdot 10^9/\text{л}$, здесь и далее в скобках указан референсный интервал), тромбоциты — $80 \cdot 10^9/\text{л}$ ($142\text{--}424 \cdot 10^9$), эритроциты — $2,24 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ($4,04\text{--}5,90 \cdot 10^{12}$), гемоглобин — 68 г/л (120–170). В лейкоформуле наблюдалось повышение относительного количества лимфоцитов до 57% (19,0–37,0) наряду со снижением числа сегментоядерных нейтрофилов до 37% (47–72). Биохимическое исследование крови обнаружило явления цитолиза: увеличение активности креатинфосфокиназы до 417 Ед/л (до 190) и аспартатаминотрансферазы до 47 Ед/л (5,0–38,0). Фиброгастродуоденоскопия выявила геморрагический гастрит, МРТ брюшной полости — увеличение селезенки до 139*64 мм.

Пациент был госпитализирован в стационар, где получил лечение, включавшее гемотрансфузии, блокаторы протонной помпы, гастроцитопротекторы, ферментные препараты, в результате самочувствие нормализовалось, показатели крови достигли референсных значений. Однако через 2 недели после выписки появились неврологические жалобы, о которых речь шла выше, потребовавшие экстренной госпитализации по месту жительства, назначения пульс-терапии метипредом и последующего перевода в специализированное отделение в Уфу.

В условиях отделения неврологии РКБ им. Г.Г. Куватова проводился дифференциальный диагноз между паранеопластическим поражением спинного мозга, дисметаболическими изменениями нервной системы и неврологической патологией воспалительного генеза.

По результатам клинического анализа крови выявлены преходящие тромбоцитопения и относительный лимфоцитоз. Так, от 14.10.2016 количество тромбоцитов составило $80 \cdot 10^9/\text{л}$ ($142\text{--}424 \cdot 10^9$), лимфоцитов (в лейкоформуле) — 43% (19,0–37,0). Через 10 дней, 25.10.2016, уровень тромбоцитов и лимфоцитов были в пределах нормы — $241 \cdot 10^9/\text{л}$ и 27%, соответственно.

Данные стеральной пункции обнаружили гипоклеточность костного мозга (количество миелокариоцитов — $34 \cdot 10^9/\text{л}$ ($50,0-150 \cdot 10^9$)) и увеличение относительного числа лимфоцитов (17,3% (4,3–13,7)). По результатам иммунофенотипирования клеток костного мозга, наблюдалось повышение относительного количества В-лимфоцитов (CD3⁺, CD19⁺) до 25% (7–17) и Т-цитотоксических клеток (CD3⁺, CD19⁺) до 40% (19–35). Исследование ликвора не выявило патологических отклонений.

Тиреоидные показатели соответствовали эутиреоидному статусу: ТТГ — 0,86 мМЕ/мл (0,23–3,4), Т4 — 22,6 пмоль/л (10,0–23,2). Низкий уровень ТГ –0,07 нг/мл (1,4–74,0) наряду с отсутствием патологических изменений по УЗИ ЩЖ и рентгену легких подтверждали ремиссию онкологического заболевания. По результатам УЗИ органов брюшной полости отмечалась нормализация размеров селезенки (121*60 мм).

Стимуляционная электронейромиография определила признаки дисфункции проведения по корешкам С6–С8, L5–S1, умеренной миелопатии сенсорных волокон срединного и локтевого нервов слева. Данные МРТ от 24.10.2016 по сравнению с МР-картиной от 05.10.2016 отражали положительную динамику — уменьшение интенсивности сигнала в миелопатическом очаге.

По итогам обследования паранеопластический генез изменений нервной системы был исключен на основании ремиссии онкологического заболевания. Дисметаболическая причина болезни также была отвергнута ввиду отсутствия провоцирующих факторов (злоупотребления алкоголем, токсикомании и др.).

Вместе с тем постепенное появление и прогрессирование неврологической симптоматики, обратное развитие большей части симптомов на фоне пульс-терапии метипредом, включая положительную динамику по МРТ, соответствовали в большей степени воспалительной природе патологического процесса, по-видимому, иммунного характера, связанного с воздействием ионизирующего излучения.

Об активации иммунной системы свидетельствует относительный лимфоцитоз в периферической крови, повышенный уровень В-лимфоцитов и цитотоксических клеток по данным иммунофенотипирования клеток костного мозга, а также спленомегалия. Преимущественное повреждение шейного отдела спинного мозга, по-видимому, обусловлено анатомической близостью к щитовидной железе, в резидуальной ткани которой радиодой концентрируется. Вероятность лучевого миелита подтверждается также сравнительно высокой ку-

мулятивной дозой радиации, полученной пациентом — более 200 мКи.

Как известно, основой механизма радиационного воздействия является окислительный стресс с образованием большого количества химически агрессивных радикалов, повреждающих клетки. В отличие от высоких доз радиации, которые вызывают массивную гибель клеток с развитием лучевой болезни, средние дозы способствуют активации аутоиммунных реакций, что в данном случае подтверждается сопряженностью выявленных нарушений с активацией лимфоцитарного звена иммунной системы и эффектом глюкокортикоидной терапии [9].

В неврологическом отделении РКБ им. Г.Г. Куватова диагноз был сформулирован следующим образом: вторичная миелополирадикулонейропатия на фоне соматического неблагополучия (бластома щитовидной железы, состояние после хирургического лечения и повторных курсов радиойодтерапии, флуктуирующая реактивная панцитопения), верхний периферический легкий дистальный парез, пирамидная дисфункция в ногах, дистальная парестезия. Лечение было направлено на улучшение микроциркуляции (пентоксифиллин) и нервно-мышечного проведения (прозерин), уменьшение выраженности нейропатических нарушений (карбамазепин, amitриптилин, магнитотерапия воротниковой зоны).

Пациент был выписан со значительным улучшением, обследование в динамике в 2016–2017 гг. не выявило патологических отклонений.

Таким образом, в представленном случае радиотерапия сопровождалась развитием острых постлучевых осложнений — гастрита, миелодепрессии, а также миелита. Преимущественное повреждение слизистой желудка связано с пероральным приемом препарата. Выраженные нарушения со стороны системы крови обусловлены высокой чувствительностью клеток крови к ионизирующему излучению, выявленные преходящие изменения в гемограмме объясняются продолжительностью жизни этих клеток и периодическим восстановлением их числа в периферической крови за счет образования молодых форменных элементов. Развитие миелита шейного отдела обусловлено, по-видимому, его анатомической близостью к ЩЖ, и возможность данного осложнения следует учитывать при проведении радиойодтерапии папиллярного рака.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

1. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А. и др. Проект: Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба (новая редакция 2015 года). Эндокринная хирургия. 2015; 1: 15–21. Bel'cevich D.G., Vanushko V.E., Mel'nichenko G.A. i dr. Project: Clinical recommendations of the Russian Endocrinology Association for the diagnosis and treatment of nodular goiter (new version of 2015). Jendokrinnaja hirurgija. 2015; 1: 15–21 [in Russian].
2. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых, 2017 год. Эндокринная хирургия. 2017; 11(1): 6–27. Bel'cevich D.G., Vanushko V.E., Rumjancev P.O. i dr. Russian Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Highly Differentiated Thyroid Cancer in Adults, 2017. Jendokrinnaja hirurgija. 2017; 11(1): 6–27 [in Russian].
3. Кияев А.В. Комментарии к разделу клинических рекомендаций Американской тиреодологической ассоциации, посвященному диагностике и лечению узлового зоба у детей. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2015; 11(4): 40–50. Kijaev A.V. Comments on the section of the clinical recommendations of the American Thyroid Association on the diagnosis and treatment of nodular goiter in children. Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireodologija. 2015; 11(4): 40–50 [in Russian].
4. Ребеко В.Я., Ребеко И.В. Осложнения и отдаленные последствия радиоiodтерапии рака щитовидной железы. Медицинские новости. 2000; 6: 17–19. Rebeke V.Ja., Rebeke I.V. Complications and long-term consequences of thyroid cancer radioiodine therapy. Medicinskie novosti. 2000; 6: 17–19 [in Russian].
5. Романчишен А.Ф. Применение хромолимфографии для выбора объема операций у больных раком щитовидной железы. Эндокринная хирургия. 2014; 1: 47–52. Romanchishen A.F. Application of chromolymphography for the choice of volume of operations in patients with thyroid cancer. Jendokrinnaja hirurgija. 2014; 1: 47–52 [in Russian].
6. Румянцев П.О. Роль таргетной терапии мультикиназами ингибиторами в лечении резистентного к радиоiodтерапии дифференцированного рака щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2015; 11(2): 25–32. Rumjancev P.O. The role of targeted therapy with multikinase inhibitors in the treatment of radioiodine-differentiated thyroid cancer. Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireodologija. 2015; 11(2): 25–32 [in Russian].
7. Семенов Д.Ю., Борискова М.Е., Зарайский М.И. и др. Определение BRAF-мутации в папиллярных микрокарциномах щитовидной железы — дополнительный маркер стратификации риска. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2014; 10(3): 35–39. Semenov D.Ju., Boriskova M.E., Zarajskij M.I. i dr. Determination of BRAF mutation in the papillary microcarcinoma of the thyroid gland is an additional marker of risk stratification. Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireodologija. 2014; 10(3): 35–39 [in Russian].
8. Смирнова В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2015; 11(2): 11–24. Smirnova V.A., Semkina G.V., Platonova N.M., Vanushko V. Je. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireodologija. 2015; 11(2): 11–24 [in Russian].
9. Фархутдинова Л.М. Окислительный стресс. История вопроса. Вестник Академии наук Республики Башкортостан. 2015; 20(1(77)): 42–49. Farhutdinova L.M. Oxidative stress. Background. Vestnik Akademii nauk Respubliki Bashkortostan. 2015; 20(1(77)): 42–49 [in Russian].
10. Фархутдинова Л.М. Региональные особенности микроэлементного статуса организма человека в развитии тиреоидной и соматической патологии. Дисс. ...д-ра мед. Наук. Челябинск: ЧГМА. 2007; 249 с. Farhutdinova L.M. Regional features of the microelement status of the human body in the development of thyroid and somatic pathology. Diss. ...d-ra med. Nauk. Cheljabinsk: ChGMA. 2007; 249 p. [in Russian].
11. Черников Р.А., Валдина Е.А., Воробьев С.Л. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения при папиллярном раке щитовидной железы и сравнительная оценка тактики лечения. Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2014; 10(1): 31–37. Chernikov R.A., Valdina E.A., Vorob'ev S.L. i dr. Long-term results of surgical treatment for papillary thyroid cancer and comparative evaluation of treatment tactics. Klinicheskaja i jeksperimental'naja tireodologija. 2014; 10(1): 31–37 [in Russian].
12. Lee YS, Lim H, Chang H-S, et al. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy. J. Korean Med Sci. 2014.29.5.676.
13. Lin J-D. Increased incidence of papillary thyroid microcarcinoma with decreased tumor size of thyroid cancer. Med. Oncol. 2009; 27(2):510-518. doi: 10.1007/s12032-009-9242-8.
14. Shaha A. Treatment of thyroid cancer based on risk groups. J. Surg. Oncol. 2006. 94; 8:683 — 691. PMID: 17131422
15. Takami H, Ito Y, Okamoto T, et al. Revisiting the guidelines issued by the Japanese society of thyroid surgeons and Japan association of endocrine surgeons: A gradual move towards consensus between Japanese and western practice in the management of thyroid carcinoma. World J. Surg. 2014; 38(8):2002-2010. doi: 10.1007/s00268-014-2498-y

A

Статья получена/Article received 19.03.2018 г.
 Принята к публикации/ Adopted for publication
 07.05.2018 г.

З.А. Хохлова*¹, Р.А. Гилёва¹, И.Г. Коняхина¹, А.П. Тишкина²

¹— Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, кафедра инфекционных болезней, кафедра дерматовенерологии, Новокузнецк, Россия

²— ГБУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая инфекционная больница № 8», Новокузнецк, Россия

СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**Z.A. Khokhlova*¹, R.A. Gileva¹, I.G. Konyakhina¹, A.P. Tishkina²**

¹— Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Education — the branch office of FGBOU DPO RMANPO of the Russian Federation Ministry of Health, Infectious Diseases Department, Dermatovenerology Department, Novokuznetsk, Russia

²— GBUZ KO «Novokuznetsk Municipal Clinical Infectious Diseases Hospital № 8», Novokuznetsk, Russia

LYELL'S SYNDROME. PRACTICAL CASE**Резюме**

В статье рассматривается междисциплинарная проблема лекарственной аллергии, а именно её системные проявления. Указываются варианты системных аллергических реакций, дается характеристика одной из наиболее тяжелых и редких форм заболевания — токсического эпидермального некролиза или синдрома Лайелла. Приводится клинический случай синдрома Лайелла, вызвавший диагностические трудности в начальном периоде болезни и имевший благоприятный исход. Показана динамика клинических симптомов и их обратного развития.

Ключевые слова: лекарственная аллергия, синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз

Для цитирования: Хохлова З.А., Гилёва Р.А., Коняхина И.Г., Тишкина А.П. СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(3): 231-236. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-231-236

Abstract

In the article the interdisciplinary problem of drug allergy being analysed, namely its systemic symptoms. There have been shown the variants of systemic allergic reactions and the characteristics of the toxic epidermal necrolysis or Lyell's syndrome as one of the most serious and rare form of illness. There has been carried out the analysis of the clinical case of the Lyell's syndrome with diagnostic difficulties in the beginning phase of the disease and favorable outcome. There has been proved the dynamics of clinical signs and their reversed development.

Key words: drug allergy, Lyell's syndrome, toxic epidermal necrolysis

For citation: Khokhlova Z.A., Gileva R.A., Konyakhina I.G., Tishkina A.P. LYELL'S SYNDROME. PRACTICAL CASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 231-236. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-231-236

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-231-236

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, IgG — иммуноглобулины класса G, IgM — иммуноглобулины класса M, ЛА — лекарственная аллергия, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТЭН — токсический эпидермальный некролиз, t° — температура тела, ЧД — частота дыхания, ЭЛР — эпидермолитические лекарственные реакции

Введение

В настоящее время участились случаи аллергических реакций на средства медикаментозной терапии. Это связывают с ростом количества аллергенов и аутоиммунных заболеваний, применением большого количества медикаментов у одного больного, наличием сопутствующей патологии разных органов, появлением и использованием новых лекарственных препаратов [1, 2]. Лекарственная аллергия (ЛА) — это иммунологически опосредованная гиперчувствительность больных к лекарственным средствам, возникающая при повторном контакте с ними. Является одним из самых тяжелых прояв-

лений аллергии с многообразием клинических симптомов, сложное в плане лечения пациентов [1 — 6]. С такой патологией может столкнуться практикующий врач любой специальности. В России частота лекарственных осложнений составляет 2-3% у амбулаторных больных и 10-15% у пациентов в стационарах [2, 6].

Обзор

Различают ЛА с системными клиническими проявлениями и ЛА с преимущественным поражением отдельных органов [3].

*Контакты/Contacts. E-mail: zinaidaxoxlowa@yandex.ru

Системные клинические проявления ЛА отличаются разнообразием. Могут развиваться анафилаксия, острые тяжелые распространенные дерматозы: многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); сывороточная болезнь, системный лекарственный васкулит, лекарственно-индуцированный волчаночный синдром, лекарственная лихорадка, синдром лекарственной гиперчувствительности (до конца не ясен) [3].

Клинические проявления с преимущественным поражением отдельных органов при ЛА включают в себя поражения кожи, органов дыхания, системы кроветворения, органов кровообращения, желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, мочевой системы, нервной системы. Поражения кожи характеризуются такими явлениями, как макулопапулезные экзантемы, крапивница и ангиоотек, аллергический кожный васкулит, контактный аллергический дерматит, фиксированная эритема и другие фиксированные токсикодермии, многоформная экссудативная эритема, фотодерматиты, феномен Артюса-Сахарова, эксфолиативная эритродермия, узловатая эритема, острый генерализованный экзантематозный пустилез [3].

Одно из редких угрожающих жизни состояний — синдром Лайелла — относится к системным проявлениям ЛА, а именно к острым тяжелым распространенным дерматозам (эпидермолитические лекарственные реакции, ЭЛР). Эти состояния характеризуются обширными поражениями кожи и слизистых оболочек [1-3, 5-7]. Причинно-значимыми препаратами для развития данных синдромов являются сульфаниамиды, пенициллины, реже — цефалоспорины, фторхинолоны, ванкомицин, рифампицин, нестероидные противовоспалительные средства, противосудорожные препараты [1-4]. Заболеваемость составляет, по данным разных авторов, от 0,4 до 6 случаев на миллион человек [1, 3, 4], и до 0,3% от всех случаев лекарственной аллергии [2, 7]. Может возникать в любом возрасте. Риск развития выше у ВИЧ-позитивных лиц (в 1 000 раз) [4], больных системной красной волчанкой и онкологическими заболеваниями [1, 4]. Интервал от момента приема препарата до развития клинической картины может составлять от 2 до 8 недель. Этот период необходим для формирования иммунного ответа. Патогенез связан с массовой гибелью базальных кератиноцитов кожи и эпителия слизистых оболочек, вызванных Fas-индуцированным и перфорин/гранзим-опосредованным апоптозом клеток. Программируемая гибель клеток происходит в результате иммуноопосредованного воспаления, важную роль в развитии которого играют цитотоксические Т-клетки [2-4]. Выделяют синдром Стивенса — Джонсона — площадь поражения менее 10%, синдром Лайелла — площадь поражения более 30%

и промежуточную форму — площадь поражения 10-30% [4]. То есть, по сути, это всего лишь стадии одного процесса [1, 3, 4]. Прогноз заболевания зависит от возраста пациента, сопутствующей патологии, обширности поражения кожи. Смертность от ЭЛР составляет 5-12% [4], а при синдроме Лайелла — 30-70%-100% [2, 6].

Синдром Стивенса-Джонсона — это тяжёлая форма многоформной экссудативной эритемы, при которой наряду с кожей и слизистыми оболочками отмечают поражение внутренних органов. Характерны распространенные полиморфные высыпания, образование булл и язв на слизистых (двух и более) и коже. Эпидермальный некролиз составляет менее 10% площади кожного покрова. Отмечается выраженная лихорадка, недомогание [3, 6].

Синдром Лайелла (Токсический эпидермальный некролиз, ТЭН) — это острое, тяжёлое, угрожающее жизни заболевание, характеризующееся распространенным буллёзным поражением кожи и слизистых оболочек. Типично появление эпидермального некролиза (симптом Никольского положительный) и эксфолиация кожи, сопровождающиеся тяжёлой интоксикацией и нарушениями функций всех органов [3, 6].

Как правило, кожный и слизистый процессы проходят стадии от многоформной экссудативной эритемы до синдрома Стивенса-Джонсона и заканчиваются распространенным эпидермальным некролизом кожи от 30 до 100% поражения. Временной интервал развития ТЭН может составлять от нескольких часов до нескольких дней [1, 3, 4].

Процесс может начинаться как обычная крапивница, не поддающаяся терапии антигистаминными средствами и препаратами кальция [4, 6]; затем присоединяются тошнота, рвота, боли в суставах, лихорадка. Либо вначале возникают лихорадка, озноб, слабость, головная боль, боли в мышцах, суставах, горле, ринит и фарингит, что часто обуславливает первоначальный диагноз ОРВИ [1, 2]. Вскоре на фоне болезненности и жжения кожных покровов появляется эритематозная отечная сыпь различной величины, часто сливная, на лице, туловище, слизистых оболочках. Спустя небольшой промежуток времени образуются многочисленные дряблые пузыри, сливающиеся между собой с образованием обширных эрозий, массивной экссудацией, что приводит к обезвоживанию и утяжелению состояния больного. Нарастают головная боль, поражения внутренних органов, отмечается потеря сознания. Возможно несколько вариантов течения ТЭН — сверхострое с летальным исходом, острое развитие токсико-инфекционного синдрома с возможным летальным исходом, и благоприятное течение с разрешением на 10-15-е сутки [2].

Для лабораторной диагностики ТЭН в настоящее время рекомендуют применять реакцию агломерации лейкоцитов по Флеку, определение антиген-специфических сывороточных иммуноглобулинов Е, реакцию бласттрансформации лейкоцитов, тест дегрануляции базофилов по Шелли и др., провокационные тесты, выполняемые аллергологом-иммунологом [2,3], а также биопсию с использованием замороженных срезов пораженной кожи, где обнаруживают периваскулярную лимфоцитарную и эозинофильную инфильтрацию [4].

Дифференциальная диагностика при поражениях кожи проводится на ранних стадиях заболевания — с инфекционными заболеваниями тяжелого течения (ветряная оспа, корь, скарлатина, менингококцемия и пр.); на поздних стадиях — с генерализованным герпетическим поражением кожи и слизистых, системными заболеваниями, буллезным пемфигоидом, злокачественной пузырчаткой, пустулезной формой псориаза, генерализованной стафилококковой дерматитом Дюринга и пр. [1-3].

При выявлении эпидермолитической лекарственной реакции, врач, независимо от его специализации, обязан оказать больному неотложную медицинскую помощь и обеспечить его транспортировку в ожоговый центр (отделение) либо в реанимационное отделение. Лечение больных с ТЭН идентично таковому при ожоговых состояниях.

Клинический пример

Пациентка С., 22 лет. Поступила в инфекционную больницу 19.11.2017г. в 00.15 мин. по скорой помощи с диагнозом «Сыпь неясной этиологии». Жалобы: сыпь на теле, боли в горле, покраснение глаз, повышение температуры (t°) до $38,2^{\circ}\text{C}$.

Анамнез заболевания: заболела 15.11.2017, когда появились слабость, боль в шее и увеличение лимфоузлов в области шеи слева. На следующий день t° $37,3$ — $37,5^{\circ}\text{C}$, чувство жжения в глазах. Вечером выпила таблетку аспирина и таблетку ципролета (дозировку не помнит). 17.11. утром t° тела нормальная, днём вновь $37,5$ – $37,7^{\circ}\text{C}$, сохранялось чувство жжения в глазах. По совету матери, живущей в другом городе, использовала мазь с содержанием яда кобры для уменьшения боли в шее. Принимала таблетки флемоксин (дозировку не помнит) и декарис (пациентка накануне была поцарапана кошкой и предполагала, что могла заразиться токсокарозом). 18.11., на 4-й день болезни, появился небольшой кашель, боли в горле, в полости рта появились мелкие пузырьки. Вечером — сыпь на груди, t° $37,7$. Вызвала скорую помощь и была госпитализирована в инфекционную больницу.

Из анамнеза жизни известно, что в детстве болела краснухой, ветряной оспой, паротитом. В середине

октября 2017г. было обострение тонзиллита, лечилась амбулаторно амоксицилином по 500 мг, выписана к труду 26.10.2017г. Аллергию отрицает. Эпидемиологический анамнез: живёт одна в благоустроенной квартире, в контакте с больными не была.

При поступлении состояние оценено как средней тяжести. t° $37,7$. Сознание ясное. Активна. На коже определялись немногочисленные элементы мелкопятнистой сыпи, локализующиеся на груди, единичные элементы на спине. Выражена гиперемия конъюнктив, инъекция склер. Разлитая гиперемия слизистой ротоглотки, миндалины не увеличены, выражена зернистость слизистой, энантема на твёрдом нёбе. Передне-шейные лимфоузлы 2 степени, безболезненные. Носовое дыхание свободное. Одышка отсутствовала. Отмечалось небольшое покашливание. Дыхание везикулярное. Сердечные тоны ясные. Пульс удовлетворительного наполнения 106 в 1 мин. АД 136/95 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Мочеиспускание, стул в норме.

Учитывая начало заболевания с увеличения лимфоузлов, в последующем субфебрильную температуру, боли в горле, гиперемии слизистых ротоглотки с выраженной зернистостью, в гемограмме отсутствие лейкоцитоза и тенденцию к лейкопении (лейкоциты $4,3 \cdot 10^9$) предположено наличие вирусной инфекции. В круг дифференциального диагноза включены герпетические инфекции, ОРВИ, энтеровирусная инфекция. Назначена противовирусная терапия (виферон, ацикловир), местно антисептические препараты.

Утром 19.11. предъявляла жалобы те же самые, что и при поступлении, но кроме жжения появился зуд в глазах. Ухудшилось самочувствие. t° $37,5$. Пульс 74 в 1 мин., частота дыхания (ЧД) 18 в 1 мин. Изменился характер экзантемы и её локализация. Сыпь стала мелко- и среднепапулезной, распространилась на лицо, туловище, руки, бедра, обильная, ярко-розового цвета, без зуда. Присоединились энантема на мягком нёбе, щеках, гиперемия конъюнктив, инъекция сосудов склер, одутловатость век. Продолжена противовирусная терапия, присоединена дезинтоксикационная, десенсибилизирующая терапия.

20.11. t° $37,3$. Пульс 94 в 1 мин. ЧД 20 в 1 мин. АД 110/70 мм рт.ст. Самочувствие и состояние значительно ухудшились. Боли в горле, покраснение глаз сохранялись. Яркая обильная средне-папулезная сыпь распространилась на всё туловище, местами приобрела сливной характер с гнойным содержимым, в том числе и на лице, конечностях (фото 1, а, б, в).

Появились отёчность лица, губ, век, гноетечение из глаз (фото 2), на слизистой твёрдого нёба, языке гнойные налёты. ЛОР-врачом диагностирован некротический стоматит. Присоединилось гнойное отделяемое из половых органов. С учётом биохимических показателей выявлены признаки поражения печени.

Характер изменений на коже в сочетании с поражением слизистых полости рта и половых органов,

развитие синдрома реактивного гепатита свидетельствовали об аллергическом процессе, вероятно связанном с применением лекарств на догоспитальном этапе, и послужили основанием для диагностирования синдрома Лайелла.

Получены результаты обследования.

Общий анализ крови:

19.11.2017. Гемоглобин 144 г/л, СОЭ 25 мм/час, лейкоциты $8,6 \cdot 10^9$, эритроциты $4,27 \cdot 10^{12}$, тромбоциты 148, эозин. 12, пал. 14, сегм. 53, лимф. 8, мон. 13.

20.11.2017: Гемоглобин 129 г/л, СОЭ 17 мм/час, лейкоциты $4,3 \cdot 10^9$, эритроциты $4,74 \cdot 10^{12}$, тромбоциты 154, эозин. 0, пал. 34, сегм. 53, лимф. 11, мон. 2.

Биохимический анализ крови 20.11.2017. Билирубин общий 79,6, прямой 73,4, непрямой 6,5 мкмоль/л; АСТ 195 е/л, АЛТ 179 е/л; тимоловая проба 4 ед.

Анализ мочи — без особенностей.

Концентрация сывороточного прокальцитонина от 20.11.2017 — 0,46 нг/мл (норма — ниже 0,5 нг/мл).

При исследовании крови на ВЭБ-инфекцию обнаружены антитела класса IgG к капсидному белку с индексом avidности 100%.

По алгоритму обследования пациентов при синдроме экзантемы проведено обследование на паразитарные инвазии. Обнаружены антитела класса IgM в титре 1:100 к трихинеллам, коэффициент позитивности 1,6 (показатели не соответствуют диагностическому уровню), суммарные антитела к антигену лямблий в титре 1:200; к токсакарам и описторхам не обнаружены.

РНГА при псевдотуберкулезе — результат отрицательный.

При бактериологическом исследовании слизистой ротоглотки от 20.11.2017 выделена культура пигментирующей нейссерии и гемолитического стафилококка, обильный рост.

При бактериологическом исследовании содержимого пузырей от 20.11.2017 выделена культура золотистого стафилококка.



Фото 1 (а, б, в). Высыпания на коже и слизистых, 20.11.2017г.

Figure 1 (a, b, c). Skin and mucous membranes rashes, on the 20th of November, 2017



Фото 2. 03.12.2017г.
Figure 2. 03.12.2017



Фото 3. 13.12.2017г.
Figure 3. 13.12.2017.

20.11.2017г. больная с диагнозом «синдром Лайелла» переведена в реанимационное отделение многопрофильной больницы в связи с тяжестью состояния, обусловленной системным поражением, в том числе обширным поражением кожи (фото 3), слизистых полости рта и гениталий. Кроме того, отмечалось поражение печени (реактивный гепатит), костного мозга (снижение количества эритроцитов до $3,21 \cdot 10^{12}$, лейкоцитов до $3,6 \cdot 10^9$, тромбоцитов до $105 \cdot 10^9$, сдвиг лейкоцитарной формулы до миелоцитов), поджелудочной железы (реактивный панкреатит: амилаза 1269 Ед/л). При комплексном обследовании патологии со стороны других органов и систем не выявлено. Вместе с тем, у пациентки отмечалась стафилококковая бактериемия (в анализе крови на стерильность выделена культура золотистого стафилококка от 30.11 и 05.12; от 15.12 — роста нет), что послужило основанием для проведения антибактериальной терапии. Проводилась также дезинтоксикационная, десенсибилизирующая (медопред, преднизолон, супрастин), гепатопротективная терапия, местное лечение кожи, слизистых, глаз (антисептики, десенсибилизирующие и ранозаживляющие препараты), давались специализированные смеси для питания. Пациентка находилась в отделении реанимации до 19.12.2017. Проявления на коже и слизистых постепенно эпителизировались (фото 2, 3), после чего больная была переведена в гастроэнтерологическое отделение в связи

с развитием трудноразрешимого холестатического лекарственного гепатита (вирусная этиология гепатита была исключена). В динамике отмечалось постепенное повышение содержания общего билирубина (максимум 339,5 мкмоль/л), преимущественно за счет прямой фракции (максимум 287,1 мкмоль/л), повышение ГГТ (максимум 2484 мккат/л), холестерина (до 27,4 ммоль/л), щелочной фосфатазы (до 28,7 мккат/л). Повышение печеночных трансаминаз было выражено в меньшей степени (максимум АлАТ/АсАТ: 25,55/12,57 мккат/л) с последующей нормализацией в течение 1 месяца. В комплексе лечения применялись глюкозо-солевые растворы для парентерального введения, гепатопротекторы, энтеросорбенты, глюкокортикостероиды.

Пациентка выписана из стационара 11.01.2018г. в удовлетворительном состоянии с сохраняющимися клинико-лабораторными признаками синдрома холестаза под наблюдение терапевта, гастроэнтеролога, дерматолога.

Заключение

Приведенный пример свидетельствует о трудности диагностики и дифференциальной диагностики синдрома Лайелла на ранней стадии развития, полиорганном поражении на пике болезни, возможности успешного лечения при обширной площади

поражения. Также данный случай демонстрирует выраженность и затяжной характер реактивного холестатического гепатита, требующего длительного лечения и последующего наблюдения. Для правильного ведения пациента с синдромом Лайелла требуется участие специалистов разного профиля.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. М.: ГЭОТАР — Медиа. 2009; 656 с.
Khaïtov P.M. Allergology and immunology. M.: GEOTAR — Media. 2009; 656 p. [in Russian].
2. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей. Под редакцией академика РАН и РАМН Р.М. Хаитова. Фармарус принт медиа. М. 2012; 75 с.
Medicinal allergy. Methodical recommendations for doctors. Edited by Academician RAS and RAMS R.M. Haitova. Farmarus print media. M. 2012; 75 p. [in Russian].

3. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса-Джонсона/токсическим эпидермальным некролизом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М. 2015; 11 с.
Federal clinical recommendations on patients with Steven-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis. Russian Dermatovenereologists and Cosmetologists Society. M. 2015; 11 p. [in Russian].
4. Тезяева С.А., Млинник Р.А., Дегтярева С.Ф. и др. Синдром Лайелла как редкое осложнение медикаментозной терапии (клинические случаи). Медиаль. 2015; 2 (16): 42-45.
Tezyaeva S.A., Mlinnik R.A., Degtyareva S.F. and et al. Lyell's Syndrome as a rare complication of drug therapy (clinical cases). Medial'. 2015; 2 (16): 42-45 [in Russian].
5. Чичерина Е.Н., Малых С.В., Акшенцева М.В. Синдром Лайелла (клиника, диагностика, современные методы лечения). Вятский медицинский вестник. 2008; 3-4: 15-19.
Chicherina E.N., Malykh S.V., Akshentseva M.V. Lyell's Syndrome (clinical picture, diagnostics, modern methods of treatment). Vyatka Medical Herald. 2008; 3-4:15-19 [in Russian].

Ⓐ

Статья получена/Article received 14.03.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication 29.03.2018 г.

СИСТЕМНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

Системные поражения при лекарственной аллергии	Причинно-значимые лекарственные средства	Системные поражения при лекарственной аллергии	Причинно-значимые лекарственные средства
Анафилаксия	Антибиотики (чаще пенициллины, цефалоспорины) Пиразолон Чужеродные белки при переливании препаратов крови Местные анестетики	Лекарственно-индуцированный волчаночный синдром	Прокаинамид Изониазид Хлорпромазин Метилдопа Хинидин
Острые тяжелые распространенные дерматозы Многоформная экссудативная эритема, Синдром Стивенса-Джонсона, Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)	Сульфаниламиды Пенициллины и другие антибиотики НПВС Противосудорожные препараты	Лекарственная лихорадка	Карбамазепин Фенитоин реже Пенициллины Сульфаниламиды Хинидин
Сывороточная болезнь	Гетерологичные сыворотки	Синдром лекарственной гиперчувствительности	Противосудорожные (карбамазепин, фенитоин) Фенобарбитал Аллопуринол Салазопирин Дапсон Ламотриджин Ко-тримоксазол Мексилетин Абакавир Невирапин
Системный лекарственный васкулит	Пенициллины Сульфаниламиды Аллопуринол Препараты йода Гидантоины		

*Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей.
Под редакцией академика РАН и РАМН Р.М. Хаитова.
Фармарус принт медиа. М. 2012; 75 с.*

Д.Ю. Костенко¹, И.В. Хелимская^{2*}

¹ — ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии, Хабаровск, Россия

² — ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра госпитальной терапии, Хабаровск, Россия

СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ «КОНКУРЕНТНЫХ» ПРОЦЕССОВ: СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА У ПАЦИЕНТА С СОВРЕМЕННОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

D.Y. Kostenko¹, I.V. Khelimszkaya^{2*}

¹ — Far East State Medical University, Department of a Microbiology, Virology, Immunology, Khabarovsk, Russia

² — Far East State Medical University, Department of Hospital Therapy, Khabarovsk, Russia

DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF «COMPETITIVE» PROCESSES: THE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AT THE PATIENT WITH THE MODERN COMORBIDITY. THE CLINICAL CASE

Резюме

Статья посвящена проблематике своевременного диагностирования актуальной болезни — системной красной волчанки. Приведено описание клинического случая позднего начала системной красной волчанки у женщины с сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, гиперурикемией в возрасте 52 лет. При этом на фоне современных заболеваний, манифестация многих процессов, в том числе аутоиммунных, теряет свою специфичность. Более того, проявления возникшей патологии имитируют неспецифические поражения при уже имеющихся заболеваниях. Диагноз системной красной волчанки был сформулирован по критериям современных федеральных клинических рекомендаций. Акцентировано внимание на высокую доказанную эффективность использования гидроксихлорохина в составе базовой терапии системной красной волчанки. В обсуждении приводится детальная дифференциальная диагностика по представленному случаю. Значительное внимание уделено диагностированию и лечению быстропрогрессирующего волчаночного нефрита. Приведён пример стандартной пульс-терапии для индукции ремиссии при быстропрогрессирующем люпус-нефрите, и продемонстрирована её результативность для купирования нефротического синдрома на конкретном примере. Рассмотрены патологические процессы, которые приводят к появлению первичного или вторичного нефротического синдрома. Описаны недавно открытые патофизиологические механизмы возникновения анемии хронического воспаления, которые нужны для более полного понимания разнонаправленных, с первого взгляда, изменений при этом процессе. Перечислены заболевания, с которыми необходимо дифференцировать данный вид анемии. Поиск этиологии невыраженного суставного синдрома с системными проявлениями производился среди наиболее вероятных аутоиммунных и обменных болезней для людей старшей возрастной группы. С учётом специфической динамики лабораторных показателей функции печени обсуждается возможность диагноза субклинического волчаночного гепатита. Указаны вероятные механизмы повреждения печени в конкретном клиническом случае. Работа авторов имеет междисциплинарный характер и может оказаться полезной для специалистов теоретической и практической медицины.

Ключевые слова: системная красная волчанка, нефротический синдром, гломерулонефрит, анемия хронического воспаления, гепцидин

Для цитирования: Костенко Д.Ю., Хелимская И.В. СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ «КОНКУРЕНТНЫХ» ПРОЦЕССОВ: СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА У ПАЦИЕНТА С СОВРЕМЕННОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(3): 237-242. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-237-242

Abstract

The paper deals with the problem of recognizing systemic lupus erythematosus, which is getting a rather common disease. It present a clinical case of a female patient with type 2-diabetes mellitus, arterial hypertension, hyperuricemia, who developed systemic lupus erythematosus at the age of 52. The onset of a new disease in a patient with comorbidity is often concealed by the symptoms of the new disease. It troubles the well-timed diagnostics of the new disease. The diagnosis of systemic lupus erythematosus was established according to the accepted criteria in Federal clinical recommendations. The author emphasize that according the Federal clinical recommendations a long-course we of Hydroxychloroquine adder to the basic therapy proved to be effective in relieving clinical manifestations of systemic lupus erythematosus and preventing its exacerbations. Detailed differential diagnostics in the presented case is given in discussion. The considerable attention is paid to diagnosing and treatment of the fast-progressing lupoid nephrite. The example of standard pulse-therapy is given at the fast-progressing lyupus-nephrite for an induction of remission and its effectiveness for knocking over of a nephrotic syndrome on a concrete example is shown. The authors considered pathological processes which lead to fast progression of secondary nephrotic syndrome. Recently opened pathophysiological mechanisms of development of anemia of chronic disease are presented for it contributes to more complete of systemic lupus erythematosus path ways. Search of the reason of not expressed joint syndrome with systemic manifestations was run among probable autoimmune and exchange diseases for people of the senior age group. Specific laboratory indicators of function of a liver indicated the diagnosis of lupoid hepatitis. Probable mechanisms of injury of a liver to a concrete clinical case are described. Work of authors has cross-disciplinary character and it can be useful to experts of theoretical and applied medicine.

Key words: *systemic lupus erythematosus, nephrotic syndrome, glomerulonephritis, anemia of chronic inflammation, hepcidin*

For citation: Kostenko D.Y., Khelimsкая I.V. DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF "COMPETITIVE" PROCESSES: THE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AT THE PATIENT WITH THE MODERN COMORBIDITY. THE CLINICAL CASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(3): 237-242. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-237-242

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-237-242

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, АТ — антитела, АХВ — анемия хронического воспаления, БАК — биохимический анализ крови, ГБ — гипертоническая болезнь, Нв — гемоглобин, гл — глобулин, ГТП — γ -глутарилтранспептидаза, Ig — иммуноглобулин, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, Л — лейкоциты, ЛЖ — левый желудочек, л/у — лимфатические узлы, N — нормальные значения, ОАК — общий анализ крови, ОАМ — общий анализ мочи, п/з — поле зрения, ПТИ — протромбиновый индекс, п/я — нейтрофилы палочкоядерные, Rg — рентгенография, РЭС — ретикулоэндотелиальная система, СД — сахарный диабет, СКТ — спиральная компьютерная томография, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СКВ — системная красная волчанка, с/я — нейтрофилы сегментоядерные, Т — тромбоциты, t° — температура тела, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЩФ — щелочная фосфатаза, Эр — эритроциты

Системная красная волчанка (СКВ) — типичное аутоиммунное заболевание, которое с течением времени не теряет своей актуальности. Сегодня это заболевание является неизлечимым. Однако симптомы СКВ могут контролироваться соответствующим лечением, что позволяет большинству людей с таким диагнозом вести активную и здоровую жизнь. На сегодняшний день существуют успешные фармакологические подходы к лечению данной патологии. Но, несмотря на очевидные успехи медицины, остаются определённые проблемы вокруг СКВ, главная из которых, наверно, своевременная диагностика. Эта болезнь многолика в своих проявлениях, но манифестирует далеко не всегда типично, осложняя свою диагностику и подтверждая звание «великого имитатора болезней» [1]. СКВ диагностируют у людей на любом этапе жизни, чаще в возрасте от 15 до 45 лет. СКВ может дебютировать в пожилом возрасте, когда присоединяется сопутствующая патология и дифференциальная диагностика становится особенно сложной. В подтверждение этого мы приводим описание конкретного случая заболевания СКВ.

Больная Н., 52 года, поступила 30.11.2015 г. в терапевтическое отделение Дорожной клинической больницы (ДКБ) г. Хабаровска с жалобами на повышенное давление, слабость, одышку при нагрузке, плохой аппетит, тошноту по утрам, ежеднев-

ное повышение температуры тела до 37,5 $^{\circ}$ C утром и 38,5 $^{\circ}$ C к вечеру — без ознобов, боли в плечевых суставах, отёчность ног к вечеру.

Из анамнеза известно, что пациентка страдает СД 2 типа в течение 2-х лет, принимает метформин (гликемия в пределах 5,8 — 6,5 ммоль/л). Повышение АД до 200 мм рт.ст. около 5 лет, которое не ощущала и поэтому нерегулярно принимала бета-блокаторы, иАПФ и ариффон. В течение 3-х лет периодически отмечает отёчность стоп, голеней, кистей рук и лица. Несколько лет отмечала болезненность в плечевых суставах. Связывала это с избыточным весом и занятиями спортом в молодости. Считала себя здоровой до августа 2015 г., когда появились обильные высыпания на красной кайме губ, коже лица, плеч, верхней половине груди и спины — красного цвета, периодически с зудом. Обратилась к аллергологу. Данное явление расценено как аллергический дерматит (на приём аскорутин, витаминов группы В и магния). После отмены препаратов явления дерматита без лечения значительно уменьшились. С сентября в ОАК определялись лейкопения и СОЭ 30 мм/ч., формула крови в пределах нормы. После выявления высокого уровня мочевой кислоты пациентка была направлена к ревматологу. Исключался ревматоидный артрит и псориаз. Продолжала обследоваться амбулаторно. Со второй половины сентября отмечала появление периодической лихорадки, нарастание СОЭ до 60 мм/ч.

В гемограмме от 21.11.2015 г. появление анемии (Эр — $3,3 \cdot 10^{12}/л$, Нб — 97 г/л), лейкоциты и тромбоциты — в норме. В БАК — диспротеинемия при нормальном уровне общего белка. По результатам УЗИ: печень, селезенка и л/у без патологии. Консультирована гематологом. Проведена трепанобиопсия крыла подвздошной кости, результат — норма. СКТ с контрастированием: голова, шея, органы грудной клетки, органы брюшной полости — выявлены гемангиома печени, кальцинаты в селезенке, мелкие вторичные кисты почек; лимфоузлы не изменены. Анализ крови на ВИЧ, вирусные гепатиты В, С — отрицательно. Онкомаркеры в пределах нормы. Фиброгастроуденоскопия: рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, дуодено-гастральный рефлюкс. В связи с дальнейшим ухудшением самочувствия обратилась в ДКБ для дообследования в условиях стационара с направительным диагнозом: Лихорадка неясного генеза.

При поступлении состояние удовлетворительное, пациентка повышенного питания (ожирение 3 ст.). На коже верхней половины груди и спины неяркие очаги гиперемии с небольшим шелушением. Незначительная отечность лица, век, нижней трети голени, стоп. t° $37,6^{\circ}C$, АД 150/100 мм рт.ст., ЧСС в норме. В ОАК: Эр — $3,2 \cdot 10^{12}/л$, Нб — 91 г/л, Т — $258 \cdot 10^9/л$ (N: 150-390), Л — $3,8 \cdot 10^9/л$, лимфоциты — 14% (18-40) / $0,5 \cdot 10^9/л$ (1,2-3,0), п/я — 7%, с/я — 75%, СОЭ — 69 мм/час, ретикулоциты — 6 промилле (N: 2-13), просмотр окрашенного мазка периферической крови: гипохромия эритроцитов (++) , анизоцитоз смешанный (+), встречаются мегалоциты и гипохромные макроциты; ОАМ: цвет — желтая, прозрачность — мутная, относительная плотность 1010 (N: 1012-1024), реакция — кислая, белок — 4,6 г/л (N: 0-0,12), глюкоза — нет, эпителий плоский — 2-3 в п/з, цилиндры зернистые, восковидные, лейкоцитарные — ед. в п/з, бактерии (+); показателей БАК: глюкоза — 7 ммоль/л (N: до 5,5), общий белок — 49 г/л (65-85), альбумины — 43,6% (46,9-61,4), α_1 -gl — 5,31% (2,2-4,2), α_2 -gl — 15,8% (7,9-10,9), β -gl — 14,6% (10,2-18,3), γ -gl — 20,7% (17,6-25,4), общий билирубин — 9,7 мкмоль/л, прямой билирубин — 2,2 мкмоль/л, ЩФ — 157 Ед/л (до 270), ГГТП — 61 Ед/л (до 32), креатинин — 128 мкмоль/л (до 106), мочевина — 11,6 ммоль/л (до 8,3), мочевая кислота — 732 мкмоль/л (до 310), сывороточное железо — 4,9 мкмоль/л (6,3-30,4), ПТИ — 103% (80-110), уровни АЛТ и АСТ — в N; определены уровни прокальцитонина — 0,23 нг/мл (до 0,5) и сывороточного ферритина — 887 мкг/л (15-150), кровь на сифилис (ЭДС) — отрицательно.

ОАМ в динамике на 3 сутки: относительная плотность — 1003, реакция — кислая, белок — 4,9 г/л (0-0,12), лейкоциты — 45-55 в п/з, эритроциты измененные — 10-15 в п/з, глюкоза — нет, эпителий плоский — ед. в п/з, цилиндры восковидные — ед. в п/з. По ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 93 уд/мин.,

умеренные изменения в миокарде ЛЖ. УЗИ сердца: гипертрофия миокарда ЛЖ первой степени, фракция выброса — 0,69%. Дилатация камер сердца. Регургитация на митральном клапане 2 степени, на трикуспидальном — первой. Незначительная легочная гипертензия. Увеличение жидкости в перикарде (толщина перикардальной полости 0,9 см за задней стенкой ЛЖ). Больная продолжала предъявлять жажду на слабость, плохой аппетит, тошноту.

Исходя из результатов лабораторно-инструментальных методов исследования, проводилось консервативное лечение по поводу инфекции мочевых путей как возможной причины лихорадки (эмпирическая антибактериальная терапия — цефтриаксон + ципрофлоксацин), анемии, ГБ, отеочного синдрома, СД: аллопуринол, инсулин актрапид, мальтофер, витамин B₁₂, метоклопрамид, омепразол, арифон. Однако на фоне проводимого лечения 5 декабря резко выросла одышка и отеки, увеличился отечный синдром, появилась одышка в горизонтальном положении. При осмотре: состояние средней степени тяжести, массивные отеки нижних конечностей (до паха), верхних конечностей, передней брюшной стенки, передней поверхности шеи; снижение диуреза. Одышка в покое до 22 дыхательных движений в мин., АД 180/110 мм рт.ст., тахикардия в покое до 100 уд/мин, на ЭКГ в динамике от 2.12.15 г. без изменений. Проведена коррекция лечения: фуросемид 80 мг в/в струйно, спиронолактон по 50 мг 2 раза утром и днём, бисопролол 7,5 мг утром под контролем ЧСС, эналаприл по 10 мг 2 раза утром и вечером.

По Rg кистей рук выявлено: субхондральный остеосклероз и параартикулярный остеопороз костей кисти, в области основания средней и головки основной фаланги 5-го пальца правой кисти субperiостальные единичные дистрофические кисты; шиповидные синдесмофиты по тыльной поверхности ногтевой фаланги 1-го пальца правой кисти. Сужение суставных щелей межфаланговых суставов. Заключение: дисгормональная артропатия, дифференцировать с ревматоидным артритом. За время пребывания в стационаре, колебания t° носили законономерный характер от $36,8^{\circ}C$ до $38,9^{\circ}C$. В рамках поиска причины воспаления проведены: колоноскопия (гистологический результат — хронический энтерит, умеренной степени активности), посев крови (без роста), повторный прокальцитонинный тест менее 0,5 нг/мл. С-реактивный белок — 18 мг/л (0-6), ревматоидный фактор — 16 МЕ/мл (0-8). Анализ на криоглобулины сыворотки — положительно. ОАМ: относительная плотность — 1010, белок — 4,1 г/л, лейкоциты — целое п/з, эритроциты — 40 в п/з. В клинической картине значимое место занимала инфекция мочевых путей на фоне других патологий, но наличия аутоиммунного процесса становилось всё более вероятным.

Несмотря на проводимое лечение, отеочный синдром, слабость, одышка и тошнота сохранялись.

В БАК от 8 декабря (по сравнению с 01.12.15 г.) на фоне нормализации уровней общего белка — 55 г/л и мочевой кислоты — 595 мкмоль/л углублялась гипоальбуминемия — 21 г/л, нарастали креатинин — 350 мкмоль/л и мочевины — 15,2 ммоль/л. Количество IgA — 5,07 г/л (1-6,5), IgM — 0,59 г/л (0,6-2,8), IgG — 19,15 г/л (9-20). Выявлены антиядерные антитела. При исследовании параметров системы гемостаза была установлена тенденция к гиперкоагуляции, с признаками активации внутрисосудистого свёртывания, выявлен положительный волчаночный антикоагулянт, ЦИКи в норме, суточная потеря белка — 7 г/сут (0-0,141) при диурезе — 1300 мл/сут. ТТГ-1,2 пг/мл. ОАК по сравнению с 01.12.15 г. показатели анемии практически не изменились: Эр — $3,3 \cdot 10^9$ /л, Нб — 89 г/л, отмечался лейкоцитоз — $11,8 \cdot 10^9$ /л, п/я — 2%, с/я — 88%, лимфоциты — $6\% / 0,7 \cdot 10^9$ /л, СОЭ — 66 мм/час, при нормальном количестве Т; при микроскопии — смешанный анизоцитоз (+) с гипохромией (+). АТ к цитоплазме нейтрофилов, кардиолипину, нативной ДНК находились в работе. УЗИ почек патологии не выявило. По Rg органов грудной клетки: усиление лёгочного рисунка за счёт сосудистого и интрестрициального компонентов, в плевральных полостях с обеих сторон свободный выпот, признаки расширения границ сердца за счёт левых камер.

Учитывая состояние пациентки и результаты анализов, свидетельствующие о развитии нефротического синдрома, после консультации нефролога выполнена коррекция проводимой терапии: добавлена трансфузия альбумина, с последующей стимуляцией фуросемидом 1 мг/кг/сут (80-120 мг/сут). Рекомендовано продолжить антибактериальную терапию с учётом скорости клубочковой фильтрации: цефтриаксон 1,0×1 раз в сутки + ципрофлоксацин 500 мг/сут. Ввиду нарастающей азотемии, эналаприл заменён на моксонидин 200 мкг 2 раза в день, спиронолактон — под контролем калия и ЭКГ, аллопуринол продолжен. В связи с лабораторными признаками синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания к терапии был добавлен клексан.

10 декабря с учётом данных анамнеза, клинической картины заболевания и данных дополнительных исследований, сформулирован основной диагноз: СКВ острого течения с серозитом (плеврит, перикардит), с поражением кожи (слабые эритематозные высыпания на коже верхней половины груди и спины), почек (быстро прогрессирующий волчаночный нефрит), с гематологическими (анемия, лимфоцитопения) и иммунологическими нарушениями (повышение уровня антиядерных АТ и АТ к ДНК); активность SELENA-SLEDAI высокая (17 баллов), индекс повреждения SLICC высокий (5 баллов) [2, 3]. Осложнение: Острое почечное повреждение, стадия «J» по RIFLE. Сопутствующий диагноз: Инфекция мочевых путей; СД 2 типа, HbA_{1c} < 7,5%; ГБ 3 стад.,

АГ 3 степ., риск 4. ХСН 2Б, ФК 3 по NYHA; ожирение 3 степ., гиперурикемия.

В настоящее время диагноз СКВ устанавливается на основании классификационных критериев по ACR (1997г) — необходимо 4 критерия из 11 (были диагностированы сыпь, серозит, поражение почек, патологический титр АТ к ДНК) или по SLICC (2012г) — необходимо 4 критерия, из которых 1 должен быть клинический и 1 иммунологический (подтверждены нефрит, серозит, лимфопения < $1,0 \cdot 10^9$ /л, повышение титра АТ к ДНК, более чем в 2 раза) [2]. Суточная потеря белка составляла 7 г/сут (0-0,141). Больная была осмотрена ревматологом, принято решение о переводе в специализированное ревматологическое отделение с назначением преднизолона в дозе 45 мг в сутки. На этом фоне пациентка отметила незначительное улучшение, по показаниям была проведена в/в пульс-терапия: метилпреднизолон 1000 мг×1 раз (3 дня) + циклофосфан 1000 мг×1 раз (1 день). На фоне проводимой терапии по данным лабораторных исследований от 14.12.15: АТ к кардиолипину IgM — 3,0 (N менее 7), IgG — 6,1 (менее 10), АТ к β_2 -гликопротеину IgM — 4,1 (менее 7), IgG — 5,7 (менее 10), анти-фосфолипид скрининг IgM — 3,6 (менее 10), IgG — 7,9 (менее 10); АТ к нативной ДНК в сыворотке крови — 586,2 (0-25); ЦИК — 56 у.е. (54,24 +/- 2,0 у.е.), количество IgA — 336 мг% (91-360), IgM — 78 мг% (61-160), IgG — 864 мг% (720-1460). В период с 17.12. по 14.01.2016 г отмечалось нарастание Эр от 2,8 до $3,6 \cdot 10^{12}$ /л, Нб от 81 до 104 г/л и лимфоцитов с 15 до 27%, снижение Л с 11 до $10 \cdot 10^9$ /л и СОЭ от 38 до 32 мм/час. В указанный период уменьшилось содержание мочевины с 32,7 до 18,1 ммоль/л, креатинина от 245 до 98 мкмоль/л и общего билирубина с 11 до 8 мкмоль/л; снизились уровень холестерина от 6,6 до 3,2 ммоль/л и ферментная напряжённость: АЛТ с 28 до 13 Ед/л, АСТ с 20 до 10 Ед/л и ЩФ до 97 Ед/л. В это же время регрессировала как протеинурия в ОАМ с 1,4 до 0,44 г/л, так и суточная потеря белка с 7 до 0,28 г/сут. При этом улучшилось и субъективное состояние пациентки: уменьшились слабость, одышка, исчезло чувство тошноты, появился аппетит.

С улучшением пациентка выписана 18.01.2016 г. Рекомендовано: наблюдение ревматолога по месту жительства, сохранение гипотензивной терапии в прежнем объёме, метилпреднизолон 30 мг/сут, омега-3 20 мг утром, торасемид 5 мг утром, альфа-кальцидол 0,5 мкг утром, очередное введение циклофосфана через 1 месяц.

Приведённый клинический случай был сложен для диагностирования, т.к. развитие системного быстро прогрессирующего заболевания высокой степени активности происходило у пациентки старшей возрастной группы, имеющей несколько сопутствующих заболеваний, каждое из которых могло со-

проводятся поражением сердечно-сосудистой системы и почек. Поэтому дифференциальный поиск носил мультиэтиологический характер. Представляется интересным поиск причин поражения почек у больной. Отсутствие постоянной антигипертензивной терапии могло привести к развитию гипертонического гломерулонефрита. Но ввиду наличия у больной СД 2 типа, нельзя было исключить диабетическую нефропатию, при которой, из-за гликозилирования базальной мембраны капилляров клубочка почечного тельца, нарушается трофика и развивается гипоксия подлежащих тканей, в том числе подоцитов и юкстагломерулярного аппарата. Ответное повышение АД ускоряет прогрессирование гипертонического гломерулонефрита, а нарастающая гибель подоцитов приводит к диабетическому гломерулосклерозу. Такая ситуация могла привести к развитию у больной явлений почечной недостаточности и нефротического синдрома. Обнаружение вторичных кист в почках подтверждало наличие указанной «закономерной» нефропатии, длительного течения. В то же время нефропатия из-за ГБ и СД приводит к экскреторной гиперурикемии. При этом отложение уратов в интерстиции почек вызывает нарушение канальцевых функций и протеинурию, с исходом в хроническую почечную недостаточность с формированием АГ и вторичной подагры. Тем более при приёме пациенткой индапамида риск такого клинического варианта поражения почек значительно возрастал. Наличие СД у пациентки предрасполагало к возникновению рецидивирующей инфекции почек, с развитием анемии, лихорадки и нефротического синдрома. Инфекционный эндокардит и онкологические процессы способны вызывать нефротический синдром и лихорадку, но были исключены при дифференциальной диагностике. Нефротический синдром при отсутствии выраженных системных проявлений, также мог быть объяснён IgA-нефропатией (атипичной формой болезни Берже или индуцированной другими болезнями — целиакией, псориазом, СКВ), почечной формой васкулита Шёнляйн — Геноха. При этом нормальное содержание в крови IgA не исключало наличие данных патологий, а биопсия почки рассматривалась как диагностический резерв. Был исключен и гипотиреоз как причина отеочного синдрома. Наличие *незначительного* суставного синдрома с системными проявлениями требовало проведения дифференциальной диагностики с ревматоидным артритом, псориатической артропатией, подагрой и деформирующим остеоартритом, которые часто встречаются в старшей возрастной группе. Решающим в дифференциальной диагностике нефротического синдрома на фоне своеобразной клинической картины было обнаружение патологического титра АТ к нативной ДНК. Для быстропрогрессирующего волчаночного нефрита установлены следующие критерии: удвоение уровня креатинина сыворотки за 3 месяца, нефротический синдром, эритроцитурия,

тяжёлая АГ [3]. Клинические проявления у больной полностью соответствовали указанному варианту люпус-нефрита.

Согласно современным рекомендациям «золотым стандартом» диагностики поражения почек при СКВ является биопсия почки [2, 3], но не всем пациентам она может быть выполнена в силу разных причин (ожирение, коагулопатии, наличие сахарного диабета, риска вторичной инфекции и др.). Ввиду наличия быстропрогрессирующего почечного повреждения в рамках СКВ, больной была показана пульс терапия. Российские рекомендации увеличивают уровень доказательности результативности использования при люпус-нефрите мофетила микофенолата, белимумаба. Тем не менее «классические» для СКВ препараты преднизолон, циклофосфан, азатиоприн, не теряют своей значимости. Следует отметить место гидроксихлорохина в комплексной терапии СКВ. Данное производное деривата 4-аминохинолина назначается всем без исключения больным СКВ — уровень доказательности А, достоверность доказательств 1а [2]. В рассматриваемом случае назначение гидроксихлорохина было отложено до стабилизации сопутствующих патологий.

Интересным видится разбор гематологического статуса больной. Исходя из результатов ОАК и БАК рассматривались процессы железодефицитной анемии (ввиду уменьшения сывороточного железа, наличия гипохромии эритроцитов и смешанного анизоцитоза), гиперхромной анемии (наличие мегалоцитов), аутоиммунной гемолитической анемии с антилимфоцитарными антителами (по наличию соотношения прямого билирубина к общему — 1:4,4, абсолютной лимфоцитопении и положительного результата на криоглобулины сыворотки), наследственного гемохроматоза (уровень ферритина — 887 мкг/л при N до 150) и изменения крови как проявление онкогематологии. Стоит остановиться на состоянии, которое может объяснить большинство указанных изменений, — это анемия хронического воспаления (АХВ). Недавние работы, посвящённые АХВ, дают развёрнутое представление о патогенезе её возникновения. Провоспалительные факторы (ИЛ-1, 6, ФНО- α и т.п.) угнетают синтез эритропоэтина, подавляют пролиферацию и дифференцировку эритроидных предшественников, усиливают эритрофагоцитоз клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) [4] и синтез ферритина [5], увеличивают число рецепторов трансферрина на гепатоцитах [6], тем самым увеличивая поступление железа в них; активируют синтез антимикробного пептида с железорегуляторной активностью — гепцидина. Гепцидин блокирует выход железа из гепатоцитов и клеток РЭС [4; 7]. При наличии рецепторов к ферритину на гепатоцитах, лимфоцитах и эритроблестах [8], закономерно предположить, что уменьшение количества клеток-потребителей ферритина, повлияет на его

сывороточную концентрацию в сторону увеличения. С этой позиции можно объяснить гиперферритинемию при низком уровне сывороточного железа.

При наблюдении пациентки в динамике была выявлена интересная тенденция изменения показателей функции печени, которые, на наш взгляд, не исключают диагноза люпус-гепатит, хотя при поступлении функциональные показатели печени находились в пределах нормы. В период с 17.12.15 г. по 14.01.16 г. больная получала интенсивную фармакотерапию: преднизолон, пульс-терапию (с последующим назначением мелилпреднизолона 50 мг/сут *per os* с постепенным уменьшением дозы) и другие препараты, в этот же период проведён 2-х недельный курс антибиотикотерапии. Но на этом фоне значения маркеров состояние печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) смещалась от верхней границы нормального интервала к нижней. По-нашему мнению, данное явление можно объяснить через иммуноопосредованное (действия антинуклеарных антител, ревматоидного фактора и др.) повреждение гепатоцитов и перегрузки их ферритином.

Таким образом, приведенный клинический случай продемонстрировал мультидисциплинарный подход в дифференциальном процессе у данной пациентки. Наше наблюдение может быть полезно для врачей первичного звена и стационаров, как вариант течения СКВ у женщин старше 50 лет с «нередким коморбидным фоном», с современными пояснениями к возникновению некоторых нарушений.

Конфликт интересов / Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов / The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

- Bertsias G., Salmon J., Boumpas D. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1603–11.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. Ассоциация ревматологов России. 2016.
Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. Association of Rheumatologists of Russia. 2016 [in Russian].
- Национальные рекомендации «Диагностика и лечение нефрита при системной красной волчанке». Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России. 2014.
National recommendations «Diagnostics and treatment of nephrite in a systemic lupus erythematosus». Scientific Society of Nephrologists of Russia, Association of Nephrologists of Russia. 2014 [in Russian].
- Zarychanski R., Houston D.S. Anemia of chronic disease. *CMAJ* August 12, 2008; 179 (4): 333–337.
- Сорочан П.П., Громакова И.А., Прохач Н.Э., и др. Роль провоспалительных цитокинов в развитии анемии у онкологических больных. *Международный медицинский журнал*. 2011; 4: 75–81.
Sorochan P.P., Gromakova I.A., Prokhach N.E., et al. The role of pro-inflammatory cytokines in anemia development in cancer patients. *International medical magazine*, 2011; 4: 75–81 [in Russian].
- Hirayama M., Kohgo Y., Kondo H., et al. Regulation of iron metabolism in HepG2 cells: a possible role for cytokines in the hepatic deposition of iron. *Hepatology*. 1993; 18: 874–880.
- Zhao N., Zhang A.S., Enns C.A. 2013. «Iron regulation by hepcidin». *J. Clin. Invest.* 2013 Jun 3; 123(6): 2337–2343.
- Гамцемлидзе К.И., Бурлев В.А, Мурашко Л.Е. Ферритин — маркер железодефицитных состояний. *АГ-инфо*. 2006; 2: 45–48.
Gamtsemlidze K.I., Burlev V. A, Murashko L.E. Ferritin — a marker of iron deficiency states. *AG-info* 2006; 2: 45–48 [in Russian].

Ⓐ

Статья получена/Article received 15.01.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
23.04.2018 г.

Диагностические критерии СКВ (SLICC/ ACR 2012)

Клинические

- Острое поражение кожи (скуловая сыпь, фотосенсибилизация)
- Хроническая кожная волчанка
- Язвы в полости рта и носа
- Нерубцовая алопеция
- Синовиты 2 и более суставов, скованность около 30 мин
- Плеврит, перикардит (подтверждение: РГ, ЭКГ, аускультация)
- Протеинурия > 0,5 г или эритроцитурия + цилиндры
- Психоневрологические нарушения
- Гемолитическая анемия
- Лейкопения < 1.000
- Тромбоцитопения < 100.000

Иммунологические

- ANA выше уровня диапазона референс-лаборатории
- Anti-dsDNA выше уровня диапазона референс-лаборатории (или >2-х кратного увеличения методом ELISA)
- Anti-Sm наличие антител к ядерному антигену Sm
- Антифосфолипидные антитела положительные
- Низкий уровень комплимента (C3, C4, CH50)
- Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии

Критерии диагноза SLICC (2012) — 4 критерия, из которых 1 должен быть клинический и 1 иммунологический (любой из следующих лабораторных показателей: а-ДНК, АНФ, Sm, аКЛ, C3, C4) (чувствительность 95%, специфичность 74%).

