

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

2019 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

ТОМ 9

№ 6

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, Астана)
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)
Заугольникова 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)
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
Сталяк 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)
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, 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, академик 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, академик 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)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, 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»
 107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17
 E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
 o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 18Б
 Тел.: (495) 777-41-17

Медицинский редактор

Ефремова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

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

Аймалетдинова Аделя
 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

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: 10.20514/2226-6704-2019-6



THE RUSSIAN ARCHIVES
 OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ДЕКАБРЬ 2019 (№ 6(50))

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, Astana)
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)
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)
Hohlacheva Natalia Alexandrovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, 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., Academician of the 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., Academician of the 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)
Terentyev Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Troshina Ekaterina Anatolievna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Tyurin Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, 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.



DECEMBER 2019 (№ 6(50))

FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC
 107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
 info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Chernova Olga Alexandrovna
 o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
 Phone: +7(495)777-41-17

MEDICAL EDITOR

Efremova Elena Vladimirovna, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Department of General Medicine and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Federal State Budgetary Educational Institution «Ulyanovsk State University» (Ulyanovsk, Russia)

SCIENTIFIC CONSULTANTS

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

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Aymaletdinova Adelya
 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.

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: 10.20514/2226-6704-2019-6

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

Ю.В. Евсютина

Гипертонический криз в современных рекомендациях: как избежать ошибок при диагностике и лечении. По материалам конгресса «Человек и лекарство» и III Кардио-Саммита 407

В.Р. Кучма, Н.Ф. Плавунов,

Е.И. Шубочкина, В.А. Кадьшиев

Доктор Ф.П. Гааз и Полицейская больница в Москве на Малом Казенном как первая больница скорой и неотложной помощи 413

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Ж.И. Бородин, О.Е. Царенко,

К.М. Монахов, Л.И. Багаутдинова

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — проблема современности 419

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

И.Т. Муркамилов, К.А. Айтбаев,

В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова,

И.С. Сабиров, З.Р. Райимжанов,

Н.А. Реджапова, Ф.А. Юсупов

Провоспалительные цитокины у больных с хронической болезнью почек: в фокусе интерлейкин-6 428

В.С. Петров

Изменения variability ритма сердца у больных с хронической ревматической болезнью сердца 434

Н.С. Лисютенко, Н.А. Морова,

В.Н. Цеханович

Параметры системы гемостаза у лиц, перенесших коронарное шунтирование по поводу стабильной стенокардии. Взаимосвязь с отдаленными результатами операции 441

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Н.А. Морова, В.Н. Цеханович

Особенности течения инфекционного эндокардита после протезирования восходящей аорты клапаносодержащим кондуитом 450

Никитина Н.М., Александрова О.Л.,

Скрябина Е.Н., Магдеева Н.А.

Инфекционные осложнения как предикторы неблагоприятного исхода у больной с системной красной волчанкой (клиническое наблюдение) 460

Н.П. Ильев, О.А. Максакова,

О.С. Зайцев, Д.И. Пицхелаури, А.П.

Троицкий, Г.Л. Кобяков, А.А. Поддубский,

С.А. Маряшев, А.Е. Быканов

Первичные лимфомы головного мозга. Психические нарушения после биопсии (описание случая) 467

Л.И. Мельникова, Л.Ю. Ильченко,

Е.А. Дунаева, Козицына М.В.,

О.П. Дрибноходова, К.О. Мионов

Выявление синдрома Жильбера методом пиросеквенирования у пациентов в реальной клинической практике 475

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):

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

CONTENT

LECTURES

Yu.V. Evsyutina

Hypertensive crisis in modern guidelines:
how to avoid mistakes in diagnosis and treatment.
Based on the materials of the XXVI Russian
National «Human and Medicine» Congress and
the III Cardiology Summit 407

V.R. Kuchma, N.F. Plavunov,

E.I. Shubochkina, V.A. Kadyshch

Doctor F.P. Haass and the police hospital
as the first emergency hospital in Moscow 413

REVIEW ARTICLES

Z.I. Borodina, O.E. Tsarenko,

K.M. Monakhov, L.I. Bagautdinova

Hemorrhagic fever with renal syndrome:
the challenge of our time 419

ORIGINAL ARTICLE

I.T. Murkamilov, K.A. Aitbaev,

V.V. Fomin, Zh.A. Murkamilova,

I.S. Sabirov, Z. R. Rayimzhanov,

N.A. Redjapova, F.A. Yusupov

Pro-inflammatory cytokines in patients with
chronic kidney disease: interleukin-6 in focus 428

V.S. Petrov

Heart rate variability in patients with chronic
rheumatic heart disease 434

N.S. Lisyutenko, N.A. Morova,

V.N. Tsekhanovich

Hemostasis parameters in patients
after coronary artery bypass surgery
for stable angina 441

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

N.A. Morova, V.N. Tsekhanovich

Infectious endocarditis course
after ascending aorta replacement
with a valved conduit 450

N.M. Nikitina, O.L. Aleksandrova,

E.N. Skryabina, N.A. Magdeeva

Infectious complications as predictors
of adverse outcome in a patient
with systemic lupus erythematosus
(clinical case) 460

N.P. Ilyayev, O.A. Maksakova,

O.S. Zaitsev, D.I. Pitskhelauri,

A.P. Troitskiy, G.L. Kobiakov,

A.A. Poddubskiy, S.A. Maryashev,

A.E. Bykanov

Primary cerebral lymphoma. Mental disorders
after biopsy (case report) 467

L.I. Melnikova, L.Yu. Ilchenko,

E.A. Dunaeva, M.V. Kozitsyna,

O.P. Dribnokhodova, K.O. Mironov

Diagnosis of gilbert's syndrome via
pyrosequencing in clinical practice 475

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 (2019):

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

Ю.В. ЕвсютинаФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»
Минздрава России, Москва, Россия

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ В СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ: КАК ИЗБЕЖАТЬ ОШИБОК ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ. ПО МАТЕРИАЛАМ КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» И III КАРДИО-САММИТА

Yu.V. EvsyutinaFederal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Preventive Medicine
of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

HYPERTENSIVE CRISIS IN MODERN GUIDELINES: HOW TO AVOID MISTAKES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT. BASED ON THE MATERIALS OF THE RUSSIAN NATIONAL «HUMAN AND MEDICINE» CONGRESS AND THE III CARDIOLOGY SUMMIT

Резюме

Распространённость артериальной гипертензии составляет около 40% по данным российских и мировых исследований. Примерно 1-2% пациентов с гипертонией за всю жизнь имеют повышение артериального давления, требующее неотложной или экстренной помощи. Гипертонический криз представляет собой острое состояние, вызванное внезапным повышением артериального давления до индивидуально высоких величин, сопровождающееся клиническими симптомами и требующее контролируемого снижения для предупреждения поражения органов-мишеней. По выраженности клинических симптомов гипертонический криз подразделяют на неосложненный и осложненный. К типичным проявлениям гипертонического криза относят злокачественную артериальную гипертензию, тяжелую артериальную гипертензию, ассоциированную с другими клиническими состояниями, внезапное повышение артериального давления на фоне феохромоцитомы, ассоциирующееся с поражением органов, тяжелую артериальную гипертензию во время беременности или преэклампсию. Гипертонический криз сопровождается различными острыми состояниями, чаще всего инсульт (ишемический и геморрагический), острый кардиогенный отек легких, острую сердечную недостаточность, острый коронарный синдром, острую почечную недостаточность, острое расслоение аорты и эклампсию. Основными задачами терапии гипертонического криза являются купирование криза, посткризовая стабилизация и профилактика повторных гипертонических кризов. В случае неосложненного гипертонического криза рекомендуется снижение среднего АД на 10% в течение первого часа и еще на 15% в течение следующих 2-3 часов. Терапия осложненного гипертонического криза заключается в обязательном использовании внутривенных препаратов с предсказуемым и управляемым эффектом. Прогноз у пациентов с гипертоническим кризом, особенно осложненным, не благоприятный, что объясняется высоким риском краткосрочной и долгосрочной смертности. Больные, перенесшие гипертонический криз, требуют длительного диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертонический криз, инсульт, острый коронарный синдром, диссекция аорты, отек легких, гипертензивная энцефалопатия, орган-мишень

*Контакты: Юлия Викторовна Евсютина, e-mail: evsyutina.yulia@gmail.com

*Contacts: Julia V. Evsyutina, e-mail: evsyutina.yulia@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0139-9773>

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 03.10.2019 г.

Принята к публикации 06.11.2019 г.

Для цитирования: Евсютина Ю.В. ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ В СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ: КАК ИЗБЕЖАТЬ ОШИБОК ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ. ПО МАТЕРИАЛАМ КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» И III КАРДИО-САММИТА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 407-412. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-407-412

Abstract

The prevalence of hypertension is about 40 % according to Russian and world statistics. Approximately 1–2 % of patients with hypertension have high blood pressure throughout their lives, which requires urgent or emergency care. Hypertensive crisis is an acute condition caused by a sudden increase in blood pressure to individually high values, accompanied by clinical symptoms and requiring a controlled reduction to prevent target organ damage. According to the severity of clinical symptoms, hypertensive crisis is divided into uncomplicated and complicated. Typical signs of hypertensive crisis include malignant hypertension, severe hypertension associated with other clinical conditions, a sudden increase in blood pressure due to pheochromocytoma associated with organ damage, severe hypertension during pregnancy or preeclampsia. Hypertensive crisis is associated with various acute conditions, most often stroke (ischemic and hemorrhagic), acute cardiogenic pulmonary edema, acute heart failure, acute coronary syndrome, acute kidney injury, acute aortic dissection and eclampsia. The main goals of the treatment of hypertensive crisis are relief of the crisis, post-crisis stabilization, and prevention of repeated hypertensive crises. In patients with an uncomplicated hypertensive crisis, a decrease in mean blood pressure by 10 % during the first hour and by another 15 % during the next 2–3 hours is recommended. Therapy of complicated hypertensive crisis consists in the mandatory use of intravenous drugs with a predictable and controlled effect. The prognosis in patients with a hypertensive crisis, especially complicated one, is not favorable due to the high risk of short-term and long-term mortality. Patients who have undergone a hypertensive crisis require long-term follow-up.

Key words: *hypertension, hypertensive crisis, stroke, acute coronary syndrome, aortic dissection, pulmonary edema, hypertensive encephalopathy, target organ*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 03.10.2019

Accepted for publication on 06.11.2019

For citation: Evsyutina Yu. V. HYPERTENSIVE CRISIS IN MODERN GUIDELINES: HOW TO AVOID MISTAKES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT. BASED ON THE MATERIALS OF THE RUSSIAN NATIONAL «HUMAN AND MEDICINE» CONGRESS AND THE III CARDIOLOGY SUMMIT. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 407-412. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-407-412

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, ИБС — ишемическая болезнь сердца

С 8 по 11 апреля 2019 года в Москве проходили XXVI Российский национальный Конгресс «Человек и лекарство» и III Кардио-Саммит. Артериальная гипертензия (АГ) стала одной из ключевых тем Конгресса и Саммита. Большое внимание практикующих врачей привлекла проблема диагностики и терапии экстренных и неотложных состояний, обусловленных АГ.

Актуальность

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается 1,13 млрд пациентов с АГ [1]. Российские эпидемиологические исследования свидетельствуют, что распространенность АГ составляет в среднем 40% [2]. Из этих пациентов примерно 1-2% за всю жизнь имеют повышение артериального давления (АД), требующее неотложной или экстренной помощи. Следует отметить, что из всех обращений в службу скорой медицинской помощи 15-25% приходятся на повышенное АД.

Гипертонический криз — это состояние, вызванное внезапным повышением АД до индивидуально высоких величин, сопровождающееся клиническими симптомами и требующее контролируемого снижения АД для предупреждения поражения органов-мишеней.

К типичным проявлениям гипертонического криза относят злокачественную АГ, тяжелую АГ, ассоциированную с другими клиническими состояниями, внезапное повышение АД на фоне феохромоцитомы, ассоциирующееся с поражением органов, тяжелую АГ во время беременности или преэклампсию.

Большое значение гипертонический криз приобретает у пожилых пациентов, особенно с учетом того, что у многих из них тяжелая неконтролируемая АГ протекает бессимптомно. В исследовании, включавшем 1 546 пожилых пациентов (средний возраст 69 лет), госпитализированных по поводу гипертонического криза, показано, что у 56% пациентов отмечались такие неспецифические симптомы как головокружение, сердцебиение и головная боль. В то время как симптомы, говорящие в пользу поражения органов-мишеней, боль в груди и очаговая неврологическая симптоматика, отмечены только у 28% и 16% пациентов, соответственно [3].

Факторы риска и причины гипертонического криза

В рамках научных заседаний Конгресса «Человек и лекарство» и III Кардио-Саммита обсуждались факторы, провоцирующие гипертонический криз, и методы их коррекции. К триггерам гипертонического криза относят: нарушение режима приема антигипертензивных препаратов, неэффективную антигипертензивную терапию, психоэмоциональный стресс, избыточное потребление соли и жидкости, прием психоактивных веществ, злоупотребление алкоголем, преэклампсию в анамнезе. В одном исследовании показано, что факторами, потенциально ассоциированными с развитием гипертонического криза, являются женский пол, высокая степень ожирения, наличие АГ или ишемической болезни сердца (ИБС), наличие соматоформных расстройств, большое количество антигипертензивных препаратов, плохая приверженность терапии. При этом, отсутствие приверженности антигипертензивной терапии являлось наиболее значимым фактором риска и было ассоциировано с повышением риска гипертонического криза в 6 раз [4]. В другом, недавно выполненном исследовании, продемонстрировано, что пожилой возраст, ИБС, застойная сердечная недостаточность и хроническая почечная недостаточность ассоциированы с гипертоническим кризом [5]. В большинстве руководств предпочтение отдается клинической классификации гипертонического криза, основанной на выраженности клинических симптомов и наличии осложнений. Исходя из этой классификации выделяют неосложненный и осложненный гипертонический криз.

Для неосложненного гипертонического криза характерно значительное повышение АД при относительно сохраненных органах-мишенях. Неосложненный гипертонический криз бывает 2 видов: без симпатоадреналовой активности и с симпатоадреналовой активностью (тахикардия, гипертермия и т.д.).

Осложненный гипертонический криз сопровождается острым или прогрессирующим поражением органов-мишеней (головной мозг, сердце, почки, печень) и представляет собой угрозу для жизни

больного, что требует проведения контролируемой интенсивной антигипертензивной терапии. Гипертонический криз сопровождается различными острыми состояниями. Так, при церебральном инфаркте частота составляет 24,5%, при гипертонивной энцефалопатии — 16,3%, при внутримозговом кровоотечении или субарахноидальном кровоотечении — 4,5%. Острый отек легких сопровождается гипертоническим кризом в 22,5% случаев, острая сердечная недостаточность — в 14,3% случаев, острый коронарный синдром — в 12% случаев. Острая почечная недостаточность в <10% случаев сопровождается гипертоническим кризом. Необходимо помнить, что повышение печеночных ферментов, в большинстве случаев обусловленное HELLP-синдромом (гемолиз, тромбоцитопения, повреждение печени, обычно встречается в III триместре беременности) также может сопровождаться гипертоническим кризом в 0,1–0,8% случаев. Помимо этого, гипертонический криз может сопровождать кровоизлияние в сетчатку в 0,01–0,02% случаев. Среди сосудистых причин гипертонического криза выделяют эклампсию (4,5%) и острую диссекцию аорты (2%) [6].

На Конгрессе «Человек и лекарство» была подробно обсуждена тема злокачественной АГ, учитывая неблагоприятный прогноз пациентов и высокую смертность. У этих пациентов выявляется тяжелая АГ (обычно 3-й степени), ассоциированная с изменениями на глазном дне (кровоизлияние и/или отек соска зрительного нерва), микроангиопатиями и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), а также энцефалопатией (примерно в 15% случаев), острой сердечной недостаточностью и внезапным ухудшением функции почек. В основе данного состояния лежит фибриноидный некроз мелких артерий почек, сетчатки глаза и головного мозга. Термин «злокачественная» отражает крайне неблагоприятный прогноз этого состояния при отсутствии лечения [7].

Обращает на себя внимание, что у многих пациентов, находящихся в отделениях неотложной терапии с болевым синдромом или другими состояниями, может отмечаться острое повышение АД, которое самостоятельно возвращается к нормальным значениям при уменьшении боли и не будет требовать специальных мер для его снижения.

Обследование пациентов с гипертоническим кризом

В рамках Конгресса «Человек и лекарство» прошла школа для практикующих врачей, в рамках которой обсуждались подходы к диагностике экстренных состояний, обусловленных АГ.

Во время сбора анамнеза и непосредственного обследования пациента с аномальным повышением АД следует оценить наличие симптомов и признаков поражения органов-мишеней. В частности, необхо-

димому внимательно подойти к головной боли, головокружению, одышке, боли в груди, рвоте и изменению зрения.

У больных с гипертоническим кризом важно оценить длительность и тяжесть предшествующей АГ, а также проводимую лекарственную терапию, в том числе прием безрецептурных препаратов, таких как симпатомиметики, а также использование наркотиков (в частности, кокаина).

Во время непосредственного обследования больного важно правильно измерить АД, используя манжету подходящего размера. Помимо этого, у пациентов следует оценить наличие признаков сердечной недостаточности: повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, ритм галопа, периферические отеки. При гипертоническом кризе обязательно проведение детального неврологического обследования с выполнением мозжечковых проб, а также осмотр глазного дна.

Жалобы пациентов могут быть специфичны для поражения органов-мишеней. Так, боль в груди может указывать на наличие ишемии или инфаркта миокарда, боль в спине говорить за расслоение аорты, одышка — свидетельствовать об отеке легкого или застойной сердечной недостаточности. Наличие неврологических симптомов, включая судороги, нарушение зрения и нарушение сознания может указывать на наличие гипертензивной энцефалопатии. Следует взять во внимание, что у больных с гипертонической энцефалопатией сомноленция, летаргия, тонико-клонические судороги и кортикальная слепота могут предшествовать потере сознания, однако фокальные неврологические симптомы возникают редко, и при их появлении необходимо исключить инсульт.

В европейских рекомендациях по лечению больных с АГ приведены обследования, которые необходимо выполнить пациентам с неотложными состояниями, обусловленными АГ [8]. Стандартное обследование включает в себя: электрокардиографию в 12 отведениях, фундоскопию, определение уровня гемоглобина, тромбоцитов, фибриногена, креатинина, скорости клубочковой фильтрации, электролитов, лактатдегидрогеназы, гаптоглобина, отношения альбумин/креатинин в моче, микроскопию мочевого осадка (эритроциты, лейкоциты, цилиндры), а также тест на беременность у женщин репродуктивного возраста. Помимо данных исследований, некоторые тесты выполняются по показаниям. Так, тропонин, МВ-фракция креатинфосфокиназы и N-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) определяются при подозрении на поражение миокарда, например, при боли в грудной клетке или острой сердечной недостаточности); рентгенография грудной клетки при перегрузке объемом; эхокардиография при подозрении на диссекцию аорты, сердечную недостаточность, ишемию; компьютерная ангиография грудной и/или брюшной полости при подозрении на диссекцию аорты;

компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга при подозрении на его поражение; ультразвуковое исследование почек при подозрении на поражение почек или стеноз почечной артерии; анализ мочи на содержание наркотических веществ при подозрении на употребление амфетамина или кокаина.

Выбор оптимальной терапии при гипертоническом кризе

Основными задачами терапии гипертонического криза являются: купирование криза, посткризовая стабилизация и профилактика повторных гипертонических кризов.

Дискутабельным вопросом является скорость снижения АД при гипертоническом кризе. Идеальная скорость снижения уровня АД при неосложненном гипертоническом кризе точно не определена. В клинических руководствах рекомендуется снижение среднего АД на 10% в течение первого часа и еще на 15% в течение следующих 2-3 часов. Следует помнить, что более интенсивное снижение АД может привести к ишемии органов. Постепенное снижение уровня АД рекомендуется проводить таблетированными антигипертензивными препаратами сублингвально. При отсутствии эффекта от таблетированной формы препаратов и/или наличии тошноты и рвоты возможно применение парентеральных препаратов.

Терапия осложненного гипертонического криза стала важной темой для обсуждений на Конгрессе «Человек и лекарство». Лечение осложненного гипертонического криза заключается в обязательном использовании внутривенных препаратов с предсказуемым и управляемым эффектом. При осложненном гипертоническом кризе снижение АД должно проводиться следующим образом: в первый час среднее АД снижается на 25% (целевой уровень диастолического АД ≥ 100 мм рт.ст.), во 2-6 час до целевого показателя систолического АД 160 мм рт.ст. и/или диастолического АД 100–110 мм рт.ст., в 6-24 час — необходимо поддержание АД на уровне достигнутого в первые 2-6 часов, 24-48 часов — поддержание цифр АД согласно последним клиническим рекомендациям.

Важно помнить, что снижение АД по этому принципу проводится всем пациентам за исключением острого расслоения аорты, острого ишемического или геморрагического инсульта, эклампсии/преэклампсии, острого коронарного синдрома, острого кардиогенного отека легких. В настоящее время для интенсивной антигипертензивной терапии используют урапидил, нитроглицерин, нитропруссид, эсмолол, метопролол и некоторые другие препараты.

Выбор препарата во многом зависит от клинического проявления. Так, у пациентов с острым коронарным синдромом необходимо немедленное снижение систолического АД до <140 мм рт.ст. Препаратом первой линии является нитроглицерин (доза

5-200 мг/мин, 5 мг/мин увеличивать каждые 5 мин), его альтернативой служит урапидил (12,5-25 мг болюсно, 5-40 мг/ч в виде длительной инфузии). В случае развития острого кардиогенного отека легких следует незамедлительно снизить систолическое АД до <140 мм рт.ст. Препаратом первого выбора является нитроглицерин с фуросемидом, альтернативным препаратом — урапидил. У пациентов с острым расслоением аорты доказало свою эффективность немедленное быстрое снижение систолического АД до <120 мм рт.ст. в течение 5-8 мин и снижение ЧСС до <60 уд/мин. Для такой терапии препаратами первого выбора выступают эсмолол (0,5-1 мг/кг болюсно; 50-300 мг/кг/мин — длительная инфузия) и нитропруссид (0,3-10 мг/кг/мин, увеличивать на 0,5 мг/кг/мин каждые 5 мин до достижения целевого АД), или нитроглицерин, или никардипин (5-15 мг/час в виде длительной инфузии, начальная доза 5 мг/ч, увеличивать каждые 15-30 мин на 2,5 мг до достижения целевого АД, затем уменьшить до 3 мг/ч), их альтернативой считается метопролол (15 мг в/в, обычно 5 мг в/в, повторно через 5-минутные интервалы) или лабеталол (0,25-0,5 мг/кг; 2-4 мг/мин до достижения целевого АД, затем 5-20 мг/ч). А вот у пациентов с церебральным инсультом снижение АД должно быть крайне осторожным. Первоначальное снижение АД должно быть не более, чем на 10-15% от исходного показателя под непрерывным контролем неврологического статуса больного. У больных с неуточненным инсультом, антигипертензивная терапия в остром периоде проводится только в случае систолического АД выше 200 мм рт.ст. У пациентов с диагностированным субарахноидальным кровоизлиянием нетравматического происхождения антигипертензивная терапия проводится только при систолическом АД выше 170 мм рт.ст. У больных с исходным уровнем систолического АД ≥ 220 мм рт.ст., снижение АД проводится до <180 мм рт.ст. В случае злокачественной АГ, сопровождающейся острой почечной недостаточностью или без нее следует снижать АД в течение нескольких часов, среднее АД должно быть снижено на 20-25%. Препаратами первого выбора считаются лабеталол и никардипин, альтернативными препаратами — нитропруссид и урапидил. У пациентов с диагностированной гипертензивной энцефалопатией показано немедленное снижение средних цифр АД на 20-25% с помощью лабеталола или никардипина (альтернативным препаратом является нитропруссид). У пациентов с эклампсией и тяжелой преэклампсией/HELLP синдромом необходимо немедленно снизить систолическое АД до <160 мм рт.ст. и диастолическое АД до <105 мм рт.ст. С этой целью рекомендовано использовать лабеталол или никардипин и сульфат магния. При назначении лекарственной терапии, помимо эффективности, следует брать во внимание возможные противопоказания и нежелательные явления. Например, эсмолол противопоказан при атриовентрикулярной блокаде 2-й или 3-й степени,

систолической сердечной недостаточности, бронхиальной астме и брадикардии, а нитропруссид следует с осторожностью использовать при почечной и печеночной недостаточности [7].

Прогноз пациентов, перенесших гипертонический криз

Смертность среди пациентов с АГ, и, в частности, гипертоническим кризом, значительно снизилась после широкого внедрения в клиническую практику антигипертензивных препаратов. Результаты исследований свидетельствуют, что выживаемость у пациентов со злокачественной АГ повысилась с 37% в 1960-х гг. до 91% в 2000-х гг. Однако долгосрочный прогноз пациентов, перенесших гипертонический криз, остается не очень благоприятным. Результаты ретроспективного исследования с включением 670 взрослых с гипертоническим кризом демонстрируют, что повышение краткосрочной смертности обусловлено нейроваскулярными причинами, а долгосрочной смертности в течение 12 месяцев — сердечно-сосудистыми причинами. Средний период выживаемости у пациентов, у которых гипертонический криз был обусловлен нейрососудистой причиной, составил 14 дней, у пациентов с сердечно-сосудистой причиной гипертонического криза — 50 дней [8]. По данным крупного мультицентрового исследования, включавшего пациентов с гипертоническим кризом, получавших внутривенную терапию, внутрибольничная смертность составила 6,9%, с последующей 90-дневной смертностью в 4,6%. Более, чем у половины этих пациентов (59%) отмечалось развитие новой или ухудшение уже имеющейся органной недостаточности, чаще всего почечной недостаточности, острой сердечной недостаточности, ишемии или инфаркта миокарда и энцефалопатии [9]. По данным еще одного анализа европейского регистра, 30-дневная смертность у пациентов с гипертоническим кризом, требующим парентеральной терапии, составила 4%, а общий риск повреждения жизненно-важных органов составил 19% [10].

В клинических руководствах рекомендуется после выписки из стационара после того, как АД достигает безопасного стабильного уровня на фоне пероральной терапии, диспансерное наблюдение с ежемесячным посещением врача до достижения оптимального целевого уровня АД, а также длительное наблюдение специалистов после этого.

Заключение

Диагностика и терапия экстренных состояний, обусловленных артериальной гипертензией, стали сюжетом для научного обсуждения на национальном Конгрессе «Человек и лекарство» и III Кардио-Сам-

мите. Гипертонический криз является жизнеугрожающим состоянием, которое требует контролируемого снижения артериального давления для предупреждения поражения органов-мишеней, обычно с помощью внутривенной терапии.

В рамках Конгресса «Человек и лекарство» и III Кардио-Саммита проходила апробация клинических алгоритмов ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. В настоящее время одобрены и доступны для использования в клинической практике алгоритмы по диспепсии, неалкогольной жировой болезни печени, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, стабильной ишемической болезни сердца, табачной зависимости, сахарному диабету 2 типа, острому и рецидивирующему циститу, острому среднему отиту, острому и рецидивирующему тонзиллофарингиту, острому бронхиту, острому и хроническому риносинуситу и вакцинопрофилактике.

Список литературы / References:

1. WHO. Raised blood pressure. [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence_text/en/ (date of the application: 02.10.2019)
2. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6):4–11.
3. Pinna G., Pascale C., Fornengo P. et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. PLoS ONE. 2014; 9:e93542.
4. Saguner A.M., Dür S., Perrig M. et al. Risk Factors Promoting Hypertensive Crises: Evidence from a Longitudinal Study. American Journal of Hypertension. 2010; 23(7):775–780.
5. Waldron F.A., Benenson I., Jones-Dillon S.A. et al. Prevalence and risk factors for hypertensive crisis in a predominantly African American inner-city community. Blood Press. 2019; 28(2):114–123.
6. Benken S.T. Hypertensive Emergencies. Medical Issues in the ICU. 2018.
7. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39(33):3021–3104.
8. Guiga H., Decroux C., Michelet P. et al. Hospital and out-of-hospital mortality in 670 hypertensive emergencies and urgencies. J Clin Hypertens (Greenwich). 2017; 11:1137–1142.
9. Katz J.N., Gore J.M., Amin A. et al. Practice patterns, outcomes, and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension: the studying the treatment of acute hypertension (STAT) registry. Am Heart J 2009; 158(4):599–606; e1.
10. Vuylsteke A., Vincent J.-L., de La Garanderie D.P. et al. Characteristics, practice patterns, and outcomes in patients with acute hypertension: European registry for Studying the Treatment of Acute hyperTension (Euro-STAT). Crit Care 2011; 15(6):R271.

**Поздравляем с наступающим Новым годом
всех авторов, рецензентов и читателей
нашего журнала**

**Редакция журнала выражает огромную благодарность
рецензентам, которые в 2019 году помогли отобрать лучшие
рукописи для публикации и поддержать журнал на высоком
научном уровне. Мы очень ценим эту поддержку и надеемся на наше
дальнейшее сотрудничество. Благодаря Вашему мнению редакция
максимально объективно подходит к продвижению рукописей,
исходя из редакционной политики, целей и задач журнала.**

**В редакцию поступают слова благодарности от авторов
в адрес рецензентов, которые готовы потратить время
и силы на улучшение качества рукописей, что приводит,
в свою очередь, к развитию и качественному росту
отечественной медицинской науки.**

**В.Р. Кучма¹, Н.Ф. Плавун^{2,3},
Е.И. Шубочкина¹, В.А. Кадышев*^{2,3}**

¹— ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава РФ, Москва, Россия

²— ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова», Москва, Россия

³— ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

ДОКТОР Ф.П. ГАЗ И ПОЛИЦЕЙСКАЯ БОЛЬНИЦА В МОСКВЕ НА МАЛОМ КАЗЕННОМ КАК ПЕРВАЯ БОЛЬНИЦА СКОРОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

**V.R. Kuchma¹, N.F. Plavunov^{2,3},
E.I. Shubochkina¹, V.A. Kadyshchev*^{2,3}**

¹— National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²— First aid station named after A. S. Puchkov, Moscow, Russia

³— Federal State Budget Institution of Higher Education "A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry", Moscow, Russia

DOCTOR F. P. HAASS AND THE POLICE HOSPITAL AS THE FIRST EMERGENCY HOSPITAL IN MOSCOW

Резюме

Изложено краткое описание и направления деятельности врача-гуманиста Ф.П. Газа (Фридриха Йозефа Хааса), приехавшего в Москву в качестве семейного врача и отдавшего все свои знания и врачебное искусство своей новой родине. Показан его путь от врача семейной практики до организатора здравоохранения Москвы, главного врача и строителя больниц, организатора тюремной медицины, великого филантропа и гуманиста, заботящегося о бедных и обездоленных. Показана его последовательность в реализации замысла о необходимости организации оказания скорой и неотложной медицинской помощи для бедных слоев населения, получивших травмы на улицах, обмороженных, с горячкой, укушенных животными и т.п. Представлены направления деятельности Полицейской больницы, характеристика врачей — основных последователей и продолжателей дела Ф.П. Газа, сочетание их врачебной и научной деятельности, вклад в медицинскую науку. Отражена история создания первой в России Пастеровской станции для оказания неотложной помощи при укусах бешеными животными. Показана роль и заслуги С.В. Пучкова в сохранении гуманистических традиций доктора Ф.П. Газа в Александровской (Полицейской) больнице, его заслуги в сохранении и увековечивании памяти Ф.П. Газа, открытии памятника Ф.П. Гаазу в Малом Казенном переулке, большая общественная деятельность С.В. Пучкова в Москве. Показано значение семейных традиций в воспитании самоотверженного врачебного служения, которым следовал всю свою жизнь и старший сын С.В. Пучкова — А.С. Пучков. Выпускник Московского университета А.С. Пучков («лекарь с отличием») продолжил дело Ф.П. Газа и отца, проявил себя как блестящий организатор и стал создателем современной скорой помощи в Москве, о которой мечтал Ф.П. Гааз.

Ключевые слова: врач — гуманист Ф.П. Гааз, Полицейская больница, Пастеровская станция, С.В. Пучков, А.С. Пучков, история организации скорой помощи

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Валерий Александрович Кадышев, e-mail: damask51@rambler.ru

*Contacts: Valery A. Kadyshchev, e-mail: damask51@rambler.ru

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 05.09.2019 г.

Принята к публикации 05.11.2019 г.

Для цитирования: Кучма В.Р., Плавунов Н.Ф., Шубочкина Е.И. и др. ДОКТОР Ф.П. ГАЗ И ПОЛИЦЕЙСКАЯ БОЛЬНИЦА В МОСКВЕ НА МАЛОМ КАЗЕННОМ КАК ПЕРВАЯ БОЛЬНИЦА СКОРОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 413-418. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-413-418

Abstract

A brief description and the work field of the doctor and humanist F. P. Haass (Friedrich Joseph Haass), who came to Moscow as a family doctor and gave all his knowledge and medical art to his new homeland, is provided. His path is shown from a family practice to the organization of Moscow healthcare, the chief doctor and hospital builder, the organizer of prison medicine, the great philanthropist and humanist who cared for the poor and destitute. His sequence in the implementation of the idea of the need to organize the provision of ambulance and emergency medical care for the poor who were injured in the streets, frostbite, with fever, bitten by animals, etc, is shown. The work area of the Police Hospital, the characteristics of doctors — the main followers and successors of the work of F. P. Haass, a combination of their medical and scientific activities, contribution to medical science are presented. The history of the creation of the first Pasteur station in Russia to provide emergency care for bites of rabid animals is reflected. The role and merits of S. V. Puchkov in preserving the humanistic traditions of Dr. F. P. Haass in the Aleksandrovskaaya (Police) Hospital, his achievements in preserving and perpetuating the memory of F. P. Haass, the opening of the monument to F. P. Haass at Maly Kazenny Lane, a large public activity of S. V. Puchkov in Moscow are shown. The importance of family traditions in the upbringing of dedicated medical service, which were followed by S. V. Puchkov's eldest son, A. S. Puchkov, is presented. Graduate of the Moscow University, A. S. Puchkov ("doctor with honors") continued the work of F. P. Haass and his father, proved to be a brilliant organizer and became the creator of the modern emergency care in Moscow that F. P. Haass had dreamed about.

Key words: doctor and humanist F. P. Haass, Police Hospital, Pasteur station, S. V. Puchkov, A. S. Puchkov, the history of the emergency care organization

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 05.09.2019

Accepted for publication on 05.11.2019

For citation: Kuchma V. R., Plavunov N. F., Shubochkina E. I. et al. DOCTOR F. P. HAASS AND THE POLICE HOSPITAL AS THE FIRST EMERGENCY HOSPITAL IN MOSCOW. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 413-418. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-413-418

Введение

Имя доктора Ф.П. Гааза (Фридрих Йозеф Хаас), великого гуманиста, филантропа широко известно в России. Немецкий врач, приехавший в Россию совсем молодым по приглашению князя Репнина в качестве семейного врача, все свои знания и врачебное искусство посвятил своей новой родине, в совершенстве освоил русский язык, девизом его жизни стало «спешите делать добро». Молодой знающий врач, имея большую и успешную частную практику, с самого начала своей деятельности в России много работал на общественную пользу, не забывая самых обездоленных и неимущих, оказывая помощь старикам и сиротам в богадельнях, домах призрения, приютах. За свои заслуги уже в 1807 году (в 27 лет) он был назначен главным врачом Павловской больницы по велению императрицы Марии Федоровны. В качестве военного врача принимает участие в войне 1812 года, был в сражениях под Смоленском и Бородино, дошел до Парижа, побывал на родине и вернулся в Москву [1]. В 1825 году Московский военный генерал-губернатор князь Д.В. Голицын приглашает его для прекращения свирепствовавшей в Тюремном

замке (Бутырской тюрьме) эпидемии тифа. Гааз вместе со своим другом, профессором А.И. Полем, деятельно ведет борьбу с эпидемией, для чего устраивает временную больницу в Покровских казармах, где изолирует заболевших арестантов. Благодаря их трудам дальнейшее развитие эпидемии в Тюремном замке прекращается [2]. В том же 1825 году Гааз назначается главным врачом Москвы (штад-физиком), наводит порядок и чистоту во всех больничных учреждениях, аптекарских складах, делает невозможным воровство, что приводит к конфликтам с чиновниками и его отставке. Доктор Гааз ходатайствует «об учреждении в Москве особого врача для наблюдения и организации попечения о внезапно заболевших, нуждающихся в немедленной помощи». Он приводит обоснованные доводы, ссылаясь на пример города Гамбурга, где из 1794 человек, нуждающихся в немедленной помощи, было спасено большинство. Московские власти отрицательно отнеслись к этой просьбе, сочтя эту меру «излишней» и «бесполезной», ибо при каждой части (полицейской) Москвы «есть уже положенный по штату лекарь» [1].

В 1826 году Ф.П. Гааз приглашается для борьбы с чрезвычайно сильно развившейся в отделении

для кантонистов в Покровских казармах эпидемической глазной болезни (предположительно трахомы) и с большим успехом исполняет возложенное на него поручение. Вскоре после этого князь Д.В. Голицын, в связи с распространенностью в Москве заразных глазных болезней, обращается к Гаазу с просьбой быть членом Особого под его председательством Комитета по устройству в Москве глазной больницы. Работа комитета, в которой участвовали его коллеги профессор Поль и доктор Броссе, была успешной и через полгода больница была открыта во временном, а затем постоянном здании. Гааз был назначен членом ее Совета и до самой смерти своей оставался в этом звании, помогая своим опытом и знаниями, а также собирая для него пожертвования. Московская глазная больница является одной из старейших глазных клиник в мире, более 30 лет ее возглавлял П.Ф. Броссе [2].

Ф.П. Гааз внёс неоценимый вклад в дело защиты прав самых обездоленных людей в России — заключённых и каторжан. В крупных городах, прежде всего в Москве и Санкт-Петербурге, стали создаваться тюремные попечительские комитеты. В 1828 году в Москве по инициативе военного генерал-губернатора князя Д.В. Голицына в Московском комитете главным тюремным доктором стал Ф.П. Гааз. В задачу комитетов входило наведение порядка в сложном тюремном хозяйстве и облегчение участи несчастных заключенных в тюрьмах и на этапах, надзор за продовольствием арестантов и организацией медицинского обслуживания узников и следующих по этапу ссыльных. Именно эта деятельность, которой он неустанно занимался до своей кончины, сделала доктора Гааза в глазах передовой общественности великим гуманистом и христианином, а в глазах простого народа святым доктором Гаазом [1].

Организация и деятельность Полицейской больницы как первой больницы скорой помощи в Москве

Несмотря на свои многочисленные общественные обязанности, Гааз не забывает свои намерения по организации оказания помощи внезапно заболевшим. В числе многочисленных заслуг доктора Ф.П. Гааза была организация в 1844 году при поддержке военного генерал-губернатора князя Д.В. Голицына первой в России больницы для приема поступающих «по внезапным случаям для пользования и оказания бесплатной помощи для лиц, подобранных на улице в бесчувственном состоянии и бесприютных больных». Она была организована и преобразована доктором Гаазом за его собственный счет и деньги других благо-



Рисунок 1. Памятник Ф.П. Гаазу во дворе Полицейской больницы (скульптор Н.А. Андреев, 1909 г.)

Figure 1. Monument to F. P. Haass in the court of the Police Hospital (sculptor N. A. Andreev, 1909)

творителей в здании бывшего Ортопедического института в Малом Казенном переулке. Первоначально там было размещено 150 больных арестантов из Старо-Екатерининской больницы, а 2 мая 1945 года больница начинает свою деятельность «как больница для бесприютных» [2]. В больницу присылались полицией больные, которые за неимением мест, или по другим причинам, не могли быть приняты в других больницах. Впоследствии число больных увеличивалось до 240 и более человек — отовсюду везли их сюда, потому что «у Гааза, по народному убеждению, не было отказа»; уход за больными был внимательнее и доступ к ним легче. В народе она сделалась известной под именем «Гаазовской» больницы и сохранила до сих пор его имя. При жизни Гааза в ней лечилось около 30 000 больных с самого дна улиц: бедняки, сбитые экипажами, люди с обморожениями, голодающие, беспризорники. Гааз обязательно сам обходил всех пациентов. При больнице имелась амбулатория, где оказывалась первая помощь. Больница помогала нуждающимся всем, чем могла: устраивала проезд до дома для приезжих бедных крестьян из других городов, отправляла престарелых и немощных в богадельни, искала новые семьи для беспризорников [1, 2]. В больнице Гааза трудились ординаторы и фельдшеры. Врачи созданной Ф.П. Гаазом Полицейской больницы для «бесприютных больных» были его соратниками по непрестанной борьбе с тяжкими недугами, терзавшими московский люд: сыпным тифом, оспой, возвратной горячкой и т.д. Были больные, нуждавшиеся в помощи психиатра.

После смерти Ф.П. Гааза врачи Полицейской больницы сохранили и продолжили традиции, сложившиеся под руководством этого великого

гуманиста. Врачебные и человеческие качества этих достойных последователей Гааза отражены в публикациях Н.Н. Блохиной [3]. Непосредственным преемником на посту старшего врача Полицейской больницы стал Христофор Федорович Паль, продолжил свою врачебную деятельность один из первых врачей больницы — врач-психиатр В.Ф. Собакинский, в помощи которого нуждались многие пациенты. Традиции верности профессиональному долгу и чувству милосердия способствовали научному росту врачей Полицейской больницы, поддерживали в них стремление максимально использовать научные достижения медицинской науки. В стенах Полицейской больницы деятельно и неутомимо трудились врачи, которые, не оставляя науки, самоотверженно стремились к поставленной цели: помочь страждущим несмотря на трудности. Практически все врачи, работавшие в этой больнице, были докторами медицины.

Иван Иванович Нейдинг (1839 — 1904) поступил врачом в Полицейскую больницу в 1860 году после окончания медицинского факультета Московского университета «первым врачом с отличием». В 1866 году он получил степень доктора медицины за диссертацию «Об атеромазии артерий» и был назначен ассистентом кафедры судебной медицины Московского университета. Позднее состоял прозектором при кафедре патологической анатомии, с 1878 года доцентом, а с 1879 года профессором судебной медицины. Ординатор С.С. Каминский посвятил свой научный труд «К учению о течении беременности под влиянием тифа и возвратной горячки» «...товарищам моим ординаторам Московской Полицейской больницы». Среди врачей Полицейской больницы со времен Гааза сохранялся дух взаимного уважения и доверия, традиций служения и бескорыстности. В профессионально-этическом отношении ярким примером был доктор Н.П. Фивейский «В сфере врачебной деятельности Н.П. Фивейский был в полном смысле врач-бессребреник — писал о нем С.В. Пучков — Имея громадную практику и ведя скромную жизнь одинокого человека, он мог бы легко скопить большое состояние. Но не таковы были его идеалы. После него осталось только движимое имущество, которое, впрочем, он все раздал еще за два месяца до своей смерти, и незначительная сумма денег» [2, 3].

Сергей Васильевич Пучков (1856 — 1926) после окончания медицинского факультета Московского университета в 1881 году поступил в ординатуру Полицейской (Александровской с 1883г.) больницы. В этой больнице он проработал 36 лет, вплоть до 1918 года, прослужил здесь, с 1906 г. в качестве главного врача [3]. Полицейская больница всегда была и оставалась больницей с самым тяжелым контингентом больных. По уставам многих других городских больниц, в них не принимались больные

с «горячками» — лихорадящие больные (по сути дела инфекционные больные), больные с тяжелой психической патологией, больные, укушенные бешеными животными. Неслучайно в числе первых в России врачи этой больницы С.В. Пучков и А.А. Гвоздев были инициаторами организации профилактики против бешенства. Первая в Москве Пастеровская станция была создана на добровольные пожертвования, которые собирались также по инициативе этих врачей. Ее торжественное открытие состоялось 17 июля 1886 г. в больнице в Малом Казённом переулке. Первую прививку осуществили 25 июля пяти крестьянам (в возрасте от 13 до 40 лет) из Ржева, Калуги и Касимова, поступившим в тяжелом состоянии. Сюда съезжались тысячи укушенных в ожидании спасительной помощи. По прибытии их незамедлительно обследовали и сразу же сделали прививку против бешенства. Оказалось, что даже через 40-60 дней после укусов на многих больных вакцина оказывала положительное воздействие. Врачи и студенты-медики, желающие ознакомиться с новыми методами борьбы с бешенством, могли обратиться за помощью непосредственно к работающим докторам. Таким образом, в России Пастер нашел врачей, убежденных защитников своего метода [4, 5].



Рисунок 2. Династия врачей Пучковых. Пучков С.В. с сыном Александром
Figure 2. Dynasty of Puchkov doctors. S. V. Puchkov with his son Alexander

Большие усилия С.В. Пучков приложил для сохранения и увековечивания памяти великого врача-гуманиста доктора Ф.П. Гааза после периода забвения. Известный биографический очерк А.Ф. Кони о Ф.П. Гаазе в значительной степени был написан по материалам, собранным Пучковым. В 1910 году Сергей Васильевич в своей книге «К характеристике доктора Гааза» дополнил уже получивший широкую известность очерк А.Ф. Кони [2]. Сергей Васильевич выступил также инициатором сбора пожертвований на памятник доброму доктору, открытому во дворе больницы осенью 1909 года. Скульптор Н.А. Андреев отказался от гонорара за эту работу. Пучков С.В., будучи гласным городской Думы, выступил с предложением привести в порядок могилу Гааза на Введенском кладбище. На протяжении всех предреволюционных лет он старался, чтобы у памятника с надписью «Спешите делать добро» каждый год проходили детские праздники под названием «У доброго дедушки Гааза». В настоящее время традиция этих праздников возрождена НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков, который располагается в здании бывшей Полицейской больницы, создан музей «Мемориальная комната — музей доктора Ф.П. Гааза».

За время многолетней работы в городской комиссии общественного здоровья С.В. Пучковым были представлены доклады о постройке новых больниц: 3-й городской больницы в Сокольниках для инфекционных больных, Алексеевской — главной детской Морозовской (совместно с главным врачом этой больницы Н.Н. Алексеевым), Солдатенковской (совместно с ее первым главным врачом Ф.А. Гетье). В годы первой мировой войны Пучков был избран товарищем председателя Комиссии по устройству в Москве основного склада Красного Креста. При этом складе был устроен 1-й госпиталь-распределитель на 900 кроватей для эвакуированных в Москву раненых воинов. Главным делом Сергея Васильевича Пучкова в эти годы стало создание Братского кладбища. Об этом кладбище, открытом в феврале 1915 года, он в том же году написал и издал небольшую брошюру [5]. Прошли годы, наполненные ежедневным трудом в больнице, в городской Думе, в различных общественных организациях, а рядом вырос преемник и последователь — сын Александр Сергеевич Пучков (1887 — 1952) [3].

Младший Пучков стал не только, как и его отец, врачом, но и продолжил семейную традицию «спешить делать добро». В 1906 году он окончил IV Московскую гимназию, в 1911-м — медицинский факультет Московского университета со званием «лекарь с отличием».

Работал экстерном в городских больницах. В 1914 году его призывают в армию и откомандировывают в распоряжение Красного Креста. Уже в те годы, будучи молодым врачом, А.С. Пучков,



Рисунок 3. Пучков Александр Сергеевич 1887 – 1952
Figure 3. Alexander Sergeevich Puchkov, 1887–1952

по отзыву академика Н.Н. Бурденко, работавшего вместе с ним в Красном Кресте, проявил себя как блестящий организатор. С 1918 по 1921 год служил в Красной Армии, был начальником военно-санитарных поездов. С 1921 года работал в Мосгорздравотделе, в 1922-м он начальник центрального пункта по перевозке больных, а с 1923-го — начальник станции «Скорой помощи» при Шереметьевской больнице в Москве. Для Александра Сергеевича были близки и дороги идеалы его отца. Об этом говорят, в частности, и сохранившиеся письма младшего Пучкова А.Ф. Кони. «Я говорил Вам, — писал он 8 мая 1923 г., — что Ваши книги всегда были для меня своего рода нравственным маяком, который осветил мне не один темный вопрос повседневной жизни...» И далее: «Занят я с утра до ночи административным делом (скорая помощь) и совсем нет времени быть самим с собой, что очень тяжело». А в другом письме, посланном через три года, 24 декабря 1925 г., он сообщал Кони: «...собираюсь в январе побывать в Петербурге для осмотра станции скорой помощи и мечтаю повидать Вас... Работаю только на скорой помощи, но, к своему удивлению, занят не меньше, а скорее даже больше прежнего...». А.С. Пучков принимал непосредственное участие в организации семи

подстанций «Скорой помощи» в Москве, в создании специализированного автотранспорта и его оснащении. В годы Великой Отечественной войны он лично руководил работой выездных бригад «Скорой помощи» в городских очагах поражения. В 1946 году А.С. Пучков защитил докторскую диссертацию на тему «Организация Московской станции скорой помощи». В 1947 году Медгизом была выпущена монография А.С. Пучкова «Организация скорой медицинской помощи в Москве» [6,7,8]. За свою многолетнюю плодотворную работу А.С. Пучков награжден двумя орденами Ленина, орденом Трудового Красного Знамени. Среди наград также медали «За оборону Москвы», «За доблестный труд в Великой Отечественной войне». 6 ноября 1944 года ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач РСФСР» [6, 7].

Заключение

Таким образом, доктор Ф.П. Гааз, став главным врачом Москвы в 1825 году, обосновывает необходимость организации «немедленной» медицинской помощи для внезапно заболевших и реализует свой замысел в Полицейской больнице на Малом Казенном. Продолжали его дело сотрудники Александровской (бывшей Полицейской) больницы, в их числе доктор С.В. Пучков. Выросший в стенах Александровской (Полицейской) больницы и впитавший идеи служения и помощи людям А.С. Пучков создал эту службу практически заново [9,10]. В течение 30 лет (1922–1952гг.) он возглавлял московскую городскую станцию скорой помощи, создав такую службу, о которой мечтал Ф.П. Гааз. Постановлением Правительства Москвы от 16 мая 1995 года № 421 Станции скорой и неотложной медицинской помощи города Москвы присвоено имя Александра Сергеевича Пучкова.

Вклад авторов:

Кучма В.Р., Плавунув Н.Ф. — концепция и дизайн исследования
Шубочкина Е.И., Кадышев В.А. — сбор и обработка материала, написание текста
Кучма В.Р. — редактирование

Author Contribution:

V. R. Kuchma, N. F. Plavunov — concept and design of the research
E. I. Shubochkina, V. A. Kadyshev — material collection and processing, writing
V. R. Kuchma — editing

Список литературы / References:

1. А.Ф. Кони. Федор Петрович Гааз. Биографический очерк. Изд. 3-СПб.1904; 184 с.
A.F. Koni. Fedor Petrovich Haaz. Biographical sketch. Ed. 3-SPB. 1904; 184 p. [in Russian].
2. С.В. Пучков. К характеристике доктора Гааза. Издание 2 дополненное. Москва: Городская типография. 1910; 48 с.
S.V. Puchkov. To the characterization of Dr. Haase. Edition 2 supplemented. Moscow: City printing house. 1910; 48 p. [in Russian].
3. Блохина Н.Н. Врач. Гуманист. Ученый. Врата милосердия. Книга о докторе Гаазе. М.: Древо добра. 2002; 255-283.
Blokhiina N.N. Doctor. Humanist. Scientist. /Gate of mercy. A book about Dr. Haase. M.: Tree of Good. 2002; 255-283. [in Russian].
4. Шерстнева Е.В. Первые пастеровские станции в России. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012; 2: 56-59.
Sherstneva E.V. The first Pasteur stations in Russia. Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine. 2012; 2: 56-59. [in Russian].
5. Шубочкина Е.И. Пучков С.В. — продолжатель традиций доктора Ф.П. Гааза. В сборнике: Сточиковские чтения. Материалы Международной научной конференции. 2018; 226-227.
Shubochkina E.I. Puchkov S.V. — the successor of the traditions of Dr. F.P. Haaza. In the collection: Stochik readings. Materials of the International Scientific Conference. 2018; 226-227. [in Russian].
6. А.С. Пучков. Организация скорой медицинской помощи в Москве. М.: Государственное издательство Медицинская литература. Медгиз. 1947; 188 с.
A.S. Puchkov. Organization of emergency medical care in Moscow. M.: State publishing house Medical literature. Medgiz. 1947; 188 p. [in Russian].
7. Вахрамеев А.В. Московская скорая помощь. 1919–1994. Под общей редакцией И.С. Элькиса. 1994; 80 с.
Vakhromeev A.V. The Moscow ambulance. 1919–1994. Of the redaction I.S. Elcisa. 1994; 80 p. [in Russian].
8. Пучков А.С. (к 125-летию со дня рождения). Неотложная медицинская помощь. 2012; 3: 75-76.
Puchkov A.S. (to the 125th anniversary of birthday). A medical emergency. 2012; 3: 75-76. [in Russian].
9. Плавунув Н.Ф., Роженецкий А.Н., Колдин А.В., и др. Александр Сергеевич Пучков. Сборник научных трудов. К 130-летию со дня рождения. М.: Издательство «Спорт и Культура — 2000». 2016; 304 с.
Plavunov N.F., Rozhenetskij A.N., Koldin A.V. et al. Alexander Puchkov. Collection of scientific works. To the 130th anniversary of birth. — M.: Publishing house «Sport and Culture — 2000». 2016; 304 p. [in Russian]
10. Плавунув Н.Ф., Верхотурова Л.Ф., Кадышев В.А., Роженецкий А.Н. МОСКОВСКАЯ СТАНЦИЯ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. ОТ ИСТОКОВ К СОВРЕМЕННОСТИ. Архив внутренней медицины. 2017; 7(4):260-266. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-260-266>
Plavunov N.F., Verkhoturova L.F., Kadyshev V.A., Rozhenetskij A.N. THE MOSCOW AMBULANCE STATION. FROM THE SOURCE TO THE PRESENT. The Russian Archives of Internal Medicine. 2017;7(4):260-266. [in Russian] <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-260-266>. [in Russian].

**Ж.И. Бородина, О.Е. Царенко*,
К.М. Монахов, Л.И. Багаутдинова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Россия

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ — ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОСТИ

**Zh. I. Borodina, O. Ye. Tsarenko *,
K. M. Monakhov, L. I. Bagautdinova**

Federal State Educational Institution of Higher Education Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia

HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME: THE CHALLENGE OF OUR TIME

Резюме

В работе было проанализировано более 30 оригинальных статей и обзоров с целью изучения современного состояния вопросов эпидемиологии, лечения, профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом в мире. Поиск литературы проводился по базам данных The Cochrane Library, PubMed, eLIBRARY, использовались официальная информация Всемирной организации здравоохранения, Управления Роспотребнадзора по Удмуртской Республике, Управления Роспотребнадзора Российской Федерации, Centers for Disease Control and Prevention.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острое инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, гемодинамическими расстройствами, геморрагическим синдромом и поражением почек по типу острого интерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности. Вызывается РНК-содержащими вирусами из рода Hantaan, относится к группе зоонозных инфекций, передается воздушно-пылевым путем.

Удмуртская республика является одним из эндемичных по ГЛПС регионов Приволжского федерального округа. Ежегодно на территории республики заболевает от 300 до 2000 человек. ГЛПС поражает наиболее трудоспособную часть населения — в основном мужчин в возрасте 20–50 лет. Летальность достигает 20% в отдельные годы наблюдений. Отсутствие у врача настороженности в отношении ГЛПС (начальный период заболевания имеет схожие симптомы с острыми респираторными заболеваниями) ведет к поздней госпитализации пациента, заставляя уже с тяжелыми осложнениями, являющимися причинами летальных исходов.

Основной диагностический поиск осуществляется терапевтической службой поликлиники. Материалы, изложенные в статье, могут помочь правильно установить предварительный диагноз, учитывая клинико-эпидемиологические данные, а также назначить необходимый объем лабораторно-инструментальных исследований, позволяющих уточнить диагноз.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, современное клиническое течение, полиморфизм генов, патогенез, этиотропная терапия ГЛПС, вакцинация

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 10.06.2019 г.

Принята к публикации 01.10.2019 г.

Для цитирования: Бородина Ж.И., Царенко О.Е., Монахов К.М. и др. ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ — ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОСТИ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 419-427. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427

*Контакты: Ольга Евгеньевна Царенко, e-mail: evgenia_tret@mail.ru

* Contacts: Olga Yevgenievna Tsarenko, e-mail: evgenia_tret@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9739-3343>

Abstract

We analyzed more than 30 original articles and reviews to evaluate the current state of the issues of epidemiology, treatment, and prevention of hemorrhagic fever with renal syndrome in the world. A literature search was conducted using the Cochrane Library, PubMed, eLIBRARY databases and official WHO, UR Rospotrebnadzor, Rospotrebnadzor of the Russian Federation, and Center for Disease Control and Prevention data.

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute infectious disease characterized by fever, hemodynamic disorders, hemorrhagic syndrome and kidney damage in the form of acute interstitial nephritis with the development of acute kidney injury. It is caused by RNA-containing viruses of the Hantaan genus, belongs to the group of zoonotic infections, and is transmitted through the air.

The Udmurt Republic is one of the regions of the Volga Federal District endemic for HFRS. Annually, from 300 to 2,000 people get sick in the territory of the republic. HFRS affects the most able-bodied part of the population, mainly men aged 20–50. Mortality reaches 20% in certain years of observation. The doctor's lack of caution regarding HFRS (the initial period of the disease has similar symptoms with acute respiratory diseases) leads to late hospitalization of the patient, often with serious complications that are fatal.

The main diagnostic search is carried out by the general practice service of the outpatient clinic. The materials of the article can help to correctly establish a preliminary diagnosis, taking into account clinical and epidemiological data, as well as to prescribe the necessary amount of laboratory and instrumental tests to clarify the diagnosis.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, current clinical course, gene polymorphism, pathogenesis, etiotropic treatment for HFRS, vaccination

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interests.

Sources of Funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 10.06.2019

Accepted for publication on 01.10.2019

For citation: Borodina Zh. I., Tsarenko O. Ye., Monakhov K. M. et al. HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME: THE CHALLENGE OF OUR TIME. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 419-427. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-419-427

ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, УР — Удмуртская Республика

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим синдромом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек по типу острого интерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности.

Исторические сведения

Впервые в научной литературе клинические признаки ГЛПС у людей были описаны в 1935 году В.А. Тарганской во время вспышек на Дальнем Востоке. Интерес мировой общественности к этому заболеванию возник только во время войны в Корее (1951-1954 гг), когда заболело около 2,5 тысяч военнослужащих из состава экспедиционного корпуса Организации Объединённых Наций (ООН), размещенного в демилитаризованной зоне Корейского полуострова. В 1976 году H.W. Lee, P.W. Lee, K. Johnson выделили с помощью непрямого иммунофлуоресцентного анализа специфический антиген вируса — возбудителя ГЛПС в срезах легочной ткани полевых мышей (*Apodemus agrarius coreae*) [23], отловленных в эндемичном очаге вблизи реки Хантаан в Южной Корее.

Этиология

В различных странах мира выделен и зарегистрирован ряд возбудителей, отнесенных к роду Hantavirus, патогенных для человека: ГЛПС — вирусы Puumala, Dobrava-Belgrade, Seoul и Amur [8, 9, 14, 16].

Вирус принадлежит семейству Bunyaviridae и относится к самостоятельному роду Hantaan. Известно более 25 серологически и генетически отличающихся друг от друга хантавирусов [14, 16].

Эпидемиология

Заболеемость Хантавирусной инфекцией в мире составляет от 23 450 тыс. до 200 тыс. случаев в год. Самые высокие показатели заболеваемости фиксируются в Китае — до 50 тыс. случаев, в России — около 6 тыс. случаев в год, в Корее — 1-2 тыс. случаев в год [1, 19]. Единичные случаи были зарегистрированы в Германии, Великобритании, Франции и Бельгии, Пакистане, Иране [2, 5, 11]. Природные очаги инфекции в Евразии постоянно расширяются, подтверждены случаи ГЛПС в Балканских странах, Малайзии, Японии [5, 15]. В Европейской части России регистрируется 98% случаев заболеваемости ГЛПС, на Дальнем Востоке — 2% случаев. Природными очагами ГЛПС в России являются Средний Урал, Предуралье, Ульяновская, Самарская, Оренбургские области, Хабаровский край [3].

В Приволжском федеральном округе регистрируется 85,5% от всех случаев ГЛПС в Российской Федерации. Удмуртская Республика находилась на первом месте среди субъектов РФ по заболеваемости ГЛПС и является одним из самых крупных природных очагов [19]. ГЛПС поражает наиболее трудоспособную часть населения — в основном мужчин в возрасте 20–50 лет. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 20-29 лет. Летальность достигает 20%.

Естественная восприимчивость к инфекции высокая, зависит от характера трудовой деятельности и степени контакта с природным очагом. Анализ причин и условий заражения Удмуртской Республики (УР) свидетельствует о том, что в 42% случаев заражение произошло в быту, в 32% — при работе на садовом участке, в 16% случаев — при посещении леса. Удельный вес производственного заражения составил 5,1%. Из профессий в группу риска можно отнести шоферов, геологов, нефтяников, строителей, дорожников, механизаторов.

Одним из перспективных направлений для изучения является молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов у больных ГЛПС [17]. Молекулярно-генетические методы позволяют изучать гетерогенность популяций хантавирусов в природе, характеристику эпидемической значимости штаммов, определять количественную нагрузку вируса [14].

Хантавирусная инфекция — природно-очаговый зооноз, причем резервуаром и источником инфекции для человека являются мышевидные грызуны. Воротами инфекции является слизистая оболочка респираторного тракта, реже кожа и слизистая оболочка органов пищеварения [8]. Заражение происходит преимущественно воздушно-пылевым путем (90% случаев) (при аспирации вируса из высохших испражнений грызунов), редко контактным (через поврежденные кожные и слизистые покровы) и алиментарным путём (употребление загрязненных продуктов). Передача вируса от человека к человеку невозможна.

Подъём заболеваемости наблюдается с мая по декабрь (имеет летне-осеннюю сезонность), что связано с увеличением численности грызунов к концу лета. Пик приходится на август.

По данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Московской области в 2018г.» за последние 5 лет (2014-2018гг.) ГЛПС переболело 106 человек (2018 — 11 человек).

Патогенез и клиника

Впервые возможная вазотропность вируса ГЛПС была высказана А.И. Чуриловым (1941), А.И. Казбинцевым (1944), А.А. Смородинцевым (1944), В.Г. Чудиковым (1957) — первыми исследователями ГЛПС.

К настоящему времени не вызывает сомнения иммуноопосредованность патогенеза клинических форм хантавирусной инфекции [1, 3, 4]. Ключевая роль в патогенезе переходит иммунному ответу макроорганизма: повышению уровня вазомодуляторов, антиагрегантов, нарушению адгезивной активности эндотелия, изменению антикоагуляционного потенциала; наблюдаются структурные повреждения эндотелия с низкой активностью процессов репарации, развитием «цитокинетического шторма», повышением сосудистой проницаемости, развитием плазмореи (massive capillary leak), гемоконцентрации и гиперги-

дратации тканей, с последующим развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности [10, 30].

Также существует генетически обусловленная предрасположенность к тяжелому течению ГЛПС, связанная с полиморфизмом генов. Одним из наиболее доступных подходов, применяемых в молекулярно-генетических исследованиях многофакторных заболеваний, в том числе и инфекционной этиологии, является изучение ассоциаций заболевания с полиморфными локусами генов, белковые продукты которых участвуют в патогенезе болезни. Большинство исследований в этом направлении посвящено изучению однонуклеотидного полиморфизма как наиболее распространенной формы индивидуальной генетической вариабельности [12, 30].

Генерализованный характер инфекции с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем обуславливает полиморфизм симптоматики независимо от этиологического агента (серотипа хантавируса).

В клинической картине заболевания выделяют 6 основных клинико-патогенетических синдромов:

- 1) общетоксический;
- 2) гемодинамических нарушений (центральных и микроциркуляторных), гиповолемии и гемодинамического стресса;
- 3) острой почечной недостаточности;
- 4) диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови;
- 5) абдоминальный (диспепсический) синдром;
- 6) респираторный синдром.

Традиционно различают несколько периодов [25, 30]:

- 1) Инкубационный (от 7 до 45 дней);
- 2) Лихорадочный (от 3 до 10 дней). У большинства пациентов с ГЛПС начинается остро. Появляется озноб, головная боль, боли в мышцах, суставах, сухость во рту, жажда, иногда небольшой кашель, выраженная общая слабость. У незначительной части больных появлению выраженных признаков заболевания предшествует продромальный период: общее недомогание, быстрая утомляемость, снижение аппетита. Лихорадка у большинства больных в первый же день болезни достигает высоких цифр (до 38-40°C). Длительность и высота лихорадки связаны со степенью тяжести заболевания. В период олигурии температура снижается, иногда может сохраняться до субфебрильных цифр.

Головная боль интенсивная, в сочетании с лихорадкой и рвотой, требует дифференциальной диагностики с менингитом.

При объективном осмотре выявляется выраженная гиперемия кожи лица, шеи, верхней половины туловища, связанная с вегетативными расстройствами на уровне центров шейного и грудного отделов спинного мозга. Особенно заметна инъекция сосудов склер и конъюнктив, гиперемия

слизистой ротоглотки, появление пятнистой энантемы верхнего неба. Возможно развитие геморрагического синдрома в виде петехиальной сыпи в области внутренних поверхностей обеих плеч, боковых поверхностей туловища, на груди (симптом «бича, хлыста»), экхимозов в местах инъекций, непродолжительных носовых кровотечений. Определяются положительные эндотелиальные симптомы (манжетки, «щипка, жгута»).

Артериальное давление нормальное или с тенденцией к гипотонии, характерна относительная брадикардия [18, 25].

Часть больных отмечает чувство тяжести в пояснице. В конце начального периода отмечается снижение диуреза и частоты мочеиспускания.

В данный период можно наблюдать повышение сывороточных уровней креатинина, мочевины, снижение относительной плотности (ОП) мочи и появление в ее осадке единичных свежих эритроцитов, протеинурии. Анализ крови у большинства больных характеризуется умеренной лейкопенией и реже небольшим лейкоцитозом и палочкоядерным сдвигом влево, признаками сгущения крови на фоне плазмореи и гиповолемии в виде повышения числа эритроцитов и гемоглобина. Патогномичным симптомом ГЛПС в ранний период является тромбоцитопения, обусловленная повреждающим действием вируса, развитием иммунопатологических реакций, повышением адгезивных свойств тромбоцитов и образованием клеточных агрегатов с задержкой их в сосудах микроциркуляции, нарушением реологических свойств крови;

Олигурический (от 4 до 12 дня). Температура тела снижается до нормы, иногда повышаясь вновь до субфебрильных цифр — «двугорбая» кривая. Достигают максимума общетоксические явления, усиливаются признаки нарушения гемодинамики, почечной недостаточности, геморрагических высыпаний. Наиболее постоянным признаком перехода в олигурический период служит появление болей в пояснице различной интенсивности: от неприятных ощущений тяжести до резких, мучительных, тошноты, рвоты, не связанной с приемом пищи или лекарств. У многих больных отмечаются боли в животе с локализацией в эпигастриальной области и в мезогастррии. Заболевание может сопровождаться как появлением жидкого стула, так и обстипацией в случае пареза кишечника [42].

3) При ГЛПС в крови больных так же увеличивается содержание токсинов кишечного происхождения (индикан, аммиак, фенол, паракрезол и т.д.).

Поступление кишечных токсинов в системный кровоток увеличивается при функциональной непроходимости кишечника, которая развивается из-за отека стенки и нарушения баланса электролитов. Парез кишечника сопровождается повышением внутрибрюшного давления, что наруша-

ет кровообращение органов брюшной полости, забрюшинного пространства и легких [39, 44].

В олигурический период отмечается увеличение печени и болезненность при пальпации. Появление тошноты, рвоты, болей в животе предвещает тяжелое течение почечной недостаточности. Частая рвота, икота, боли в животе, явления слабо выраженных признаков раздражения брюшины, не связанные с ее инфицированием, отсутствие стула, вздутие живота и сухой обложенный язык, создают впечатление острой хирургической патологии [45].

Нарастают астения, адинамия. Лицо гиперемировано, по мере нарастания почечной недостаточности румянец сменяется бледностью, усиливаются геморрагические проявления, главным образом, при тяжелом течении болезни — кровоизлияния в склеру, экхимозы, носовые кровотечения и макрогематурия, гематомы в местах инъекций, реже — кишечные кровотечения, кровь в рвотных массах, кровохарканье. При постановке диагноза характерно нарушение зрения (снижение остроты, «летающие мушки», ощущение тумана перед глазами), обусловленное нарушением микроциркуляции в сетчатке глаз. [48, 29].

В начале олигурического периода артериальное давление в пределах нормы, а при тяжелом течении развивается артериальная гипотония [43].

Развернутая картина острого повреждения почек (ОПП) [38] характеризуется прогрессирующей олигоанурией, нарастающей уремической интоксикацией, нарушением водно-электролитного баланса, нарастающим метаболическим ацидозом.

В гемограмме выявляется тромбоцитопения. Характерны повышение уровня остаточного азота, мочевины, креатинина, также гиперкалиемия, гипермагниемия, гипонатриемия и признаки метаболического ацидоза. В общем анализе мочи отмечается массивная протеинурия (до 33-66 г/л), интенсивность которой изменяется в течение суток («белковый выстрел»), гематурия, цилиндрурия, появление клеток почечного эпителия (т.н. клеток Дунаевского). Со второй половины олигурического периода развивается гипостенурия.

Существенные изменения происходят в состоянии свертывающей системы крови. В то время как у одной части больных сохраняется гиперкоагуляция, при тяжелом течении болезни развивается гипокоагуляция. Она вызвана потреблением плазменных факторов свертывания крови вследствие образования микротромбов в мелких сосудах.

4) Полиурический (от 13 до 21 дня). Прекращается рвота, постепенно исчезают боли в пояснице и животе, нормализуются сон и аппетит, увеличивается суточное количество мочи (до 3-10 л), характерна никтурия. Длительность полиурии и изогипостенурии в зависимости от тяжести клинического течения болезни может колебаться от нескольких дней до нескольких недель. Однако

темп улучшения состояния не всегда идет параллельно нарастанию диуреза. Иногда в первые дни полиурии еще нарастает азотемия, могут развиваться дегидратация, гипонатриемия, гипокалиемия, сохраняется гипокоагуляция, поэтому эту стадию нередко называют стадией «неуверенного прогноза» [18, 29].

Лабораторные сдвиги в этом периоде состоят в некотором уменьшении числа эритроцитов, гемоглобина, увеличении количества тромбоцитов. Постепенно снижаются показатели мочевины и креатинина сыворотки крови, нередко развивается гипокалиемия. Изменения в моче (проба Зимницкого) характеризуются крайне низкой относительной плотностью, не превышающей 1001-1005. В осадке мочи определяется небольшое количество белка, умеренная гематурия и цилиндрурия, иногда лейкоцитурия, клетки почечного эпителия в небольшом количестве.

- 5) Реконвалесценции (с 3-ей недели до 3-12 мес.). Наступает заметное улучшение общего состояния, восстановление суточного диуреза, нормализация показателей мочевины и креатинина. У реконвалесцентов выявляется астенический синдром: общая слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности, эмоциональная лабильность. Наряду с этим наблюдается и вегетососудистый синдром в виде гипотонии, приглушенности сердечных тонов, одышки при незначительной физической нагрузке, тремора пальцев рук, повышенной потливости, бессонницы. В этот период может отмечаться тяжесть в пояснице, положительный симптом сотрясения, никтурия, длительно (до 1 года и более) сохраняться изогипостенурия. Возможно присоединение вторичной бактериальной инфекции с развитием пиелонефрита, наиболее часто наблюдаемом у перенесших ОПП [18].

Несмотря на очевидное сходство ведущего симптомокомплекса замечены особенности клиники и характера течения ГЛПС, ассоциированной с разными серотипами хантавируса. Так, ГЛПС, вызываемая вирусом Пуумала, отличается четким чередованием клинических периодов и типичной симптоматикой с выздоровлением в большинстве наблюдений. При этом отмечена высокая частота респираторного синдрома в начальном периоде инфекции с последующим прогрессированием острой почечной недостаточности. Нередко наблюдается поражение печени, проявляющееся гепатомегалией, желтухой, цитолизом [4, 7, 11, 52].

Характеристика ГЛПС, вызванной вирусом Hantaan, подробно описана корейскими, китайскими и российскими клиницистами, мало изменилась в настоящее время [10, 13]. Она характеризуется типичным циклическим течением и тяжестью ОПП и геморрагического синдрома. На Дальнем Востоке России тяжелые формы Хантаан-инфекции составляют в Хабаровском, Приморском краях и Амурской об-

ласти до 30–40% наблюдений, что позволяет считать этот возбудитель более вирулентным, чем Puumula [13, 25].

Следует отметить, что тяжелые формы ГЛПС, ассоциированные с разными хантавирусами, демонстрируют весь симптомокомплекс полиорганной недостаточности в виде различных сочетаний гемодинамических нарушений и дисфункции почек, печени, сердца, легких и нервной системы [25, 26, 32-34, 40, 47, 50]. Причиной летальных исходов служат типичные осложнения ГЛПС — отек легких, разрыв капсулы почки, кишечные, маточные кровотечения, прогрессирующие синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и ОПП [35, 51].

Осложнения

ОПП — тяжелый клинический синдром острого периода ГЛПС [4]. У перенесших ГЛПС описаны единичные случаи развития хронической болезни почек (ХБП), в том числе потребовавшей заместительной почечной терапии [7, 22, 38, 41, 43, 46]. Вместе с тем авторы из Дальневосточного региона, где наблюдаются наиболее тяжелые случаи ГЛПС на территории России, не наблюдали исходов в ХБП [20, 38].

Развитие ДВС-синдрома сопровождает все случаи инфекционно-токсического шока при ГЛПС.

Как осложнение ГЛПС (с указанием в формулировке диагноза) ДВС-синдром рассматривается при угрожающих жизни тромбоэмболических (редко: тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), ишемический инсульт и др.) или геморрагических (желудочно-кишечное кровотечение, геморрагический инсульт, гемоторакс и др.) проявлениях [40, 43, 48].

Клинические признаки поражения легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, по данным ряда авторов, регистрируются у 6-18% больных и наблюдаются преимущественно при тяжелом течении заболевания [24, 27, 28].

Отек легких с прогрессирующей дыхательной недостаточностью является одной из причин летальных исходов при ГЛПС и относится к постоянным находкам при патологоанатомических исследованиях. Вместе с тем сведения об особенностях развития патологии легких при этом заболевании остаются немногочисленными и приводятся лишь в сообщениях, касающихся клинического описания нарушений дыхания у тяжелобольных. [26, 27, 28, 52].

Ряд авторов [21] отмечает значительную распространенность поражения легочной ткани при ГЛПС, демонстрируют патогенетическую гетерогенность этих поражений. С одной стороны имеется патология легких начального периода в виде респираторного дистресс-синдрома, в основе которого лежит повышение проницаемости эндотелия легочных сосудов под влиянием вазотропной активности возбудителя, с другой стороны имеется нефрогенный отек легких, возникающий на высоте ОПП и являющийся осложнением ГЛПС [24, 28].

Следует отметить, что по литературным данным, поражение легких у больных ГЛПС наблюдается при всех серотипах, однако, с различной частотой. Более того, обращает внимание и тот факт, что нет единой терминологии для обозначения патологии легких при ГЛПС различными исследователями [28]. Патогенетически единые клинико-рентгенологические изменения трактуются как «респираторный синдром» [6], «легочно-ренальный синдром» [10], «хантавирусный пульмональный синдром при Пуумала-инфекции» [9, 50].

Лабораторная диагностика заболевания складывается из определения антител к хантавирусу, индикации специфического антигена и РНК хантавируса.

Лечение

Лечение ГЛПС включает в себя дезинтоксикационную, антиоксидантную терапию, борьбу с азотемией и снижение белкового катаболизма, коррекцию водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния, коррекцию ДВС-синдрома, предупреждение и лечение осложнений (отек мозга, отек легких, азотемическая уремия, кровоизлияние в гипофиз и другие органы, бактериальные осложнения) [34, 37, 49, 53]. Дискутабелен вопрос патогенетического лечения, использование таких препаратов как рибавирин, икатибант, фавипиравир, моноклональные антитела против хантавируса. Ряд авторов отмечают недостаточную эффективность внутривенного введения рибавирина при лечении ГЛПС [36, 49, 53, 54]. Ведутся разработки препаратов на основе ингибиторов интерстина $\alpha V\beta 3$, VEGFR-2 (рецептор фактора роста сосудистого эндотелия, тип 2), Src-семейства киназ.

Исходы заболевания

Среди исходов ОПП наиболее частым является выздоровление. По данным Управления Роспотребнадзора УР летальный исход наблюдается в 1-3% случаев [3].

Диспансерное наблюдение

После выписки из стационара пациенты нуждаются в диспансерном наблюдении для своевременного выявления и лечения последствий заболевания. Выписка больных осуществляется после клинико-лабораторного выздоровления, но не ранее 14-го дня от начала заболевания. Больные выписываются с открытым больничным листом, который продлевается сроком на 10 дней. Длительность освобождения от работы определяется тяжестью перенесенного заболевания [34].

Диспансерное наблюдение длится от 1 до 3 месяцев. В последующем контрольные осмотры должны проводиться 1 раз в квартал в течение первого года и 2 раза в течение второго года после выписки. Первое контрольное обследование осуществляют через

1 месяц после выписки из стационара с исследованием мочи, уровня мочевины, креатинина, измерением артериального давления; далее — через 3, 6, 9, 12 месяцев. В последующем в наблюдение входит: консультация нефролога, контроль АД, осмотр глазного дна, общий анализ мочи, анализ мочи по Зимницкому [31].

При отсутствии жалоб и изменений со стороны внутренних органов, по истечении этого срока перенесшие ГЛПС снимаются с учета. В период реконвалесценции пациенту рекомендуется избегать тяжелого физического труда, тряски при перемещениях, переохлаждения и перегревания, посещения бани и сауны, занятий спортом на 3-6-12 месяцев в зависимости от тяжести перенесенного заболевания.

Профилактика

Перспективным вопросом является профилактика заболевания. В противоэпизоотической работе различают неспецифическую и специфическую профилактику.

Неспецифическая профилактика включает в себя уничтожение грызунов в очагах, использование респираторов при работе с запыленными помещениями, хранение продуктов на складах, защищенных от грызунов и других постоянно действующих и повсеместно проводимых мер ветеринарно-санитарного и организационно-хозяйственного характера, направленных на профилактику инфекционных болезней.

Мероприятия по профилактике инфекционной заболеваемости на территории Российской Федерации регламентированы санитарно-эпидемиологическими правилами (СП 3.1.7.2614—10) от 2010 года: «Профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом». Характер специфических профилактических мероприятий определяется особенностями инфекционной болезни, эпизоотической обстановкой хозяйства и окружающей территории (региона).

Наиболее эффективным и надежным методом профилактики ГЛПС является вакцинация населения, проживающего в районах, неблагополучных по данному заболеванию. В настоящее время вакцины против хантавирусов применяются для вакцинации населения в Южной Корее, Китае и Японии. Вакцины приготовлены на основе хантавируса серотипа Хантаан, распространенного на Дальнем Востоке. В Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова Российской академии медицинских наук (РАМН) разработана первая в России вакцина против геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) «КомбиГЛПС-Вак», это бивалентная, цельновирионная, инактивированная, концентрированная, сорбированная вакцина. «КомбиГЛПС-Вак» содержит антигены двух серотипов хантавирусов Пуумала и Добрава. На данный момент вакцины в России не зарегистрированы.

Таким образом, ГЛПС в настоящий момент характеризуется высоким уровнем заболеваемости с формированием среднетяжелых и тяжелых форм и нередким развитием осложнений.

Эффективность вакцинации подтвердилась в течении последних 20 лет в Китае, Южной и Северной Корее. Однако вакцины против ГЛПС, производимые в этих странах на основе вирусов Хантаан и Сеул, не обладают защитным действием против вируса Пуумала. Внедрение культуральной, бивалентной, инактивированной, сорбированной вакцины против ГЛПС «Комби-ГЛПС-Вак», прошедшей доклинические испытания на соответствие требованиям, предъявляемым к медицинским иммунобиологическим препаратам (МИБП), вводимым людям, способствовало бы снижению заболеваемости ГЛПС.

Заключение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — широко распространенная зоонозная инфекция, актуальность которой определяется ростом заболеваемости в мире с расширением ареала природных очагов, нередким тяжелым течением болезни, высоким уровнем летальности среди трудоспособного населения. Своевременная лечебно-диагностическая помощь населению имеет большое значение в предупреждении тяжелого течения, осложнений и неблагоприятных исходов ГЛПС. Основной диагностический поиск осуществляется терапевтической службой поликлиники. Для обеспечения благоприятного исхода заболевания необходимо правильно установить предварительный диагноз, учитывая клинико-эпидемиологические данные, а также назначить необходимый объем лабораторно-инструментальных исследований, позволяющих уточнить диагноз. Проведение противоэпидемических мероприятий, внедрение культуральной, бивалентной, инактивированной, сорбированной вакцины против ГЛПС может способствовать снижению заболеваемости.

Вклад авторов

Багаутдинова Л.И. — разработка концепции и дизайна
Бородина Ж.И. — интерпретация и критический анализ результатов, формулировка выводов
Монахов К.М. — сбор и анализ первичных клинических данных
Царенко О.Е. — написание рукописи

Contribution of Authors

Bagautdinova L.I. — concept and design development
Borodina J.I. — interpretation and critical analysis of the results, formulation of conclusions
Monakhov K.M. — collection and analysis of primary clinical data
Tsarenko O.E. — manuscript writing

Список литературы/References:

- Sanford H. Feldman, David N. Easton. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome 2006 [Electronic resource]. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/hemorrhagic-fever-with-renal-syndrome> (date of the application: 10.06.2019)
- Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека РФ «Об эпидемиологической ситуации в мире по опасным инфекционным болезням, требующим проведения мероприятий по санитарной охране территории (по состоянию на 18.10.2017)» [Электронный ресурс]. URL: http://58.rospotrebnadzor.ru/rss_all/-/asset_publisher/Kq6j/content/id/579652 (дата обращения: 10.06.2019). Department of the Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare of the Russian Federation «On the epidemiological situation in the world of dangerous infectious diseases requiring measures for sanitary protection of the territory (as of 18.10.2017)» [Electronic resource.] URL: http://58.rospotrebnadzor.ru/rss_all/-/asset_publisher/Kq6j/content/id/579652 (date accessed: 10.06.2019). [in Russian].
- Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Берштейн А.Д. и др. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Национальные приоритеты России 2011;18-22 Tkachenko E.A., Dzagurova T.K., Bernstein A. D. and others current state of the problem of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Natsional'nyye priorityty Rossii*. 2011;18-22. [in Russian].
- Cohen Jonathan, William G. Powderly, Steven M. Opal. *Infectious Diseases*. ISBN 978-0-7020-6285-8; e-book 978-0-7020-6338-1. Elsevier Limited. 2017; 1763 p.
- Jiaxin Ling Jenny Verner-Carlsson Per Eriksson Angelina Plyusnina, Mare Löhmus Josef D., Järhult Frank van de Goot et al. Genetic analyses of Seoul hantavirus genome recovered from rats (*Rattus norvegicus*) in the Netherlands unveils diverse routes of spread into Europe. *J Med Virol*. 2019 May 15;91(5):724-730. Epub 2019 Jan 15.
- Georges C.G., Artunc F., Weyrich P. et al. Nephropathia epidemica as the result of a Puumala virus infection in a pregnant patient. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 2008; 133(37): 1830-1832.
- Todorovic Z., Canovic P., Gajovic O. et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome during pregnancy: a case report. *Med. Pregl*. 2010; 63(3-4): 280-284.
- Kim B.-N., Choi B.-D. Hemorrhagic fever with renal syndrome complicated with pregnancy: a case report. *The Korean journal of internal medicine*. 2006; 21(2): 150-153.
- Ma R.M., Xiao H., Jing X.T., Lao T.T. Hemorrhagic fever with renal syndrome presenting with intrauterine fetal death. A case reports. *J. Reprod. Med*. 2003; 48(8): 661-664.
- Schneider F., Vidal L., Auvray C. et al. The first French hemorrhagic fever with renal syndrome in pregnant women. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod*. 2009; 38(5): 440-442.
- Mir M. Hantaviruses. *Clin. Lab. Med*. 2010; 30(1): 67-91.
- Marcotic A. Clinic and laboratory findings of HFRS patients in South-East Europe. Abstracts of IX international conference of HFRS, HPS and hantaviruses. Beijing (China). 2013; 13 p.
- Mustonen J., Mäkelä S., Outinen T. et al. The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions. *Antiviral Research*. 2013; 100 (3): 589-604.
- Krüger D.H., Schönrich G., Klempa B. Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection/ Human Vaccines. 2011; 7(6): 685-693.
- Wakeley J., Nielsen R., Liu-Cordero S.H., Ardlie K. The discovery of single-nucleotide polymorphism — and interference about human demographic history. *Genet*. 2001; 69: 1332-1347.

16. Yanagihara R. Hantavirology: a story of rediscovery and new beginnings. Abstracts of IX international conference of HFRS, HPS and hantaviruses. Beijing (China). 2013; 1-2 p.
17. Pastissier A, Humbert S, Naudion P, Meaux-Ruault N, Badoz M, Magy-Bertrand N. Severe Sinus Bradycardia in Puumala virus infection Int J Infect Dis. 2018; 79:75-76
18. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS). 2017 [Electronic resource]. URL: <https://www.cdc.gov/hantavirus/hfrs/index.html> (date of the application: 10.06.2019)
19. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2018; 143, 147-148. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017: State report. М.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. 2018; 143, 147-148. [in Russian].
20. Иванис В.А., Попов А.Ф., Томилка Г.С., Фигрунов В.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом — проблема здравоохранения настоящего. Тихоокеанский медицинский журнал. 2015; 1: 21-25. Ivanis V.A., Popov A.F., Tomilka G.S., Figrunov V.A. Hemorrhagic fever with renal syndrome — a health problem of the present. Pacific medical journal. 2015; 1: 21-25. [in Russian].
21. Хунафина Д.Х., Валишин Д.А., Шайхуллина Л.Р. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (обзор литературы). Международный журнал экспериментального образования. 2014; 8(1): 14-17. Hunafina D.H., Valishin D.A., Shaikhullina L.R. and others. Hemorrhagic fever with renal syndrome (literature review). International journal of experimental education. 2014; 8(1): 14-17. [in Russian].
22. Байгильдина А.А. Современные представления о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Медицинский вестник Башкортостана. 2014; 9(1): 98-108 Baygildina A.A. Modern views on the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2014; 9(1): 98-108. [in Russian].
23. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. Динамика содержания цитокинов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Инфекц. болезни. 2011; 9(3): 31-34. Khasanova G.M., Tutelyan A.V., Valishin D.A. Dynamics of cytokine content in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. Infectious disease. 2011; 9(3): 31-34. [in Russian].
24. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Хабаровск. 1994; 302 с. Sirotin B.Z. Hemorrhagic fever with renal syndrome. Khabarovsk. 1994; 302 p. [in Russian].
25. Иванис В.А. Клинико-патогенетические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае. В кн.: Хантавирусы и хантавирусные инфекции. Под ред. Р.А. Слоновой и В.А. Иванис. Владивосток: 2003; 43-46. Ivanis V.A. Clinical and pathogenetic aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome in Primorsky Krai. In the book.: Hantaviruses and Hantavirus infections. Edited by R.A. Slonova and V.A. Ivanis. Vladivostok: 2003; 43-46. [in Russian].
26. Launay D., Thomas Ch., Fleury D. et al. Pulmonary-renal syndrome due to hemorrhagic fever with renal syndrome: an unusual manifestation of Puumala virus infection in France. Clin. Nephrol. 2003; 59(4): 297-300.
27. Сарксян Д.С. Клиническое значение показателей функционального состояния легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. автореф. дис. канд. мед. наук. 2007; 26. Sarksyian D.S. Clinical significance of indicators of functional state of the lungs in hemorrhagic fever with renal syndrome. Abstract of the thesis of the candidate of medical Sciences. 2007; 26 p. [in Russian].
28. Rasmuson J., Andersson Ch., Norrman E. et al. Hantavirus Pulmonary syndrome caused by European Puumala Hantavirus. VIII International conference on HFRS, HPS & Hantaviruses. Athens, Greece. 2010; 158.
29. Постановление Государственного Совета Удмуртской Республики от 28. 09. 2004 г. № 284-III. Государственного Совета Удмуртской Республики. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.lawmix.ru/zakonodatelstvo/1535058> (дата обращения: 10.06.2019). Resolution of the state Council of the Udmurt Republic of 28. 09. 2004 No. 284-III. State Council of The Udmurt Republic. [Electronic resource.] URL: <https://www.lawmix.ru/zakonodatelstvo/1535058> (date accessed: 10.06.2019). [in Russian].
30. Сиротин Б.З., Федорченко Ю.Л., Давыдович И.М. Вопросы патогенеза и патогенетической терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Терапевтический архив. 1995; 67(11): 30-33. Sirotin B.Z., Fedorchenko Y.L., Davydovich I.M. Questions of pathogenesis and pathogenetic therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. Therapeutic archive. 1995; 67(11): 30-33 [in Russian].
31. Сиротин, Б.З. Жарский С.Л., Ткаченко Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (последствия, их диагностика и классификация, диспансеризация переболевших). Хабаровск: Риотип. 2002; 128 с. Sirotin B.Z. Zharsky S.L., Tkachenko E.A. Hemorrhagic fever with renal syndrome (consequences, their diagnosis and classification, clinical examination of patients). Khabarovsk: Riotip. 2002; 128 p. [in Russian].
32. Сиротин, Б.З., Тен Т.К. Патология гипофиза при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Нефрология. 2002; 6(1): 29-34. Sirotin B.Z., Teng T.K. Pathology of the pituitary gland in hemorrhagic fever with renal syndrome. Nephrology. 2002; 6(1): 29-34 [in Russian].
33. Новикова Л.Б., Бурашникова Ю.А., Суворов А.Г. Лечение неврологических осложнений у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Дальневосточный медицинский журнал. 2003; 3: 80-81. Novikova L.B., Burashnikova Yu.A., Suvorov A.G. Treatment of neurological complications in convalescents of hemorrhagic fever with renal syndrome. Far Eastern Medical Journal. 2003; 3: 80-81. [in Russian].
34. Новикова Л.Б. Церебральные нарушения при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Башкортостане. Автореф. дис. . д-ра мед. наук. Пермь. 2000; 41 с. Novikova L.B. Cerebral Hemorrhagic Disorders fever with renal syndrome in Bashkortostan. Abstract. dis. . Dr. med. sciences. Permian. 2000; 41 p. [in Russian].
35. Ситникова М.Ю. и др. О взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и почечной гемодинамики у больных сердечной недостаточностью и влияние на них длительной терапии периндоприлом. Клиническая фармакология и терапия. 2001; 10 (1): 49-52. Sitnikova M.Yu. et al. on the relationship of markers of endothelial dysfunction and renal hemodynamics in patients with heart failure and the effect on them of long-term therapy with perindopril. Clinical pharmacology and therapy. 2001; 10 (1): 49-52. [in Russian].
36. Иванис В.А. Клинико-патогенетические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Приморском крае. В кн.: Хантавирусы и хантавирусные инфекции. Под ред. Р.А. Слоновой и В.А. Иванис. Владивосток: 2003; 212-239. Ivanis V.A. Clinical and pathogenetic aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome in Primorsky Krai. In the book.: Hantaviruses

- and Hantavirus infections. Edited by R.A. Slonova and V.A. Ivanis. Vladivostok: 2003; 212-239. [in Russian].
37. Шутов А.М., Шутова Л.А., Шапиро Г.Р. Гемодиализ и лечение острой почечной недостаточности при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Терапевтический архив. 1996; 68(6): 31-32.
Shutov A.M., Shutova L.A., Shapiro G.R. Hemodialysis and treatment of acute renal failure in hemorrhagic fever with renal syndrome. Therapeutic archive. 1996; 68(6): 31-32. [in Russian].
38. Шутов А.М. Острая почечная недостаточность при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис... д-ра мед. наук. 1997; 44 с.
Shutov A.M. Acute renal failure with hemorrhages - fever with renal syndrome: abstract. dis ... dr medical. sciences. 1997; 44 p.
39. Эшмаков С.В. Клинико-функциональное состояние системы кровообращения у реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дис... канд. мед. наук. Ижевск. 2003; 24 с.
Eshmakov S.V. Clinical and functional state of the circulatory system in convalescents of hemorrhagic fever with renal syndrome: abstract. dis... Cand. medical. sciences'. Izhevsk. 2003; 24 p. [in Russian].
40. Мухетдинова Г.А. Клинико-патогенетические особенности поражения легких и сердца у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Автореф. дис... д-ра мед. наук. Москва. 2013; 230 с.
Muhitdinova G.A. Clinical-pathogenetic characteristics of lesions in the lungs and heart in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. Abstract of the dissertation of the doctor of medical Sciences. Moscow. 2013; 230 p. [in Russian].
41. Валишин, Д.А., Андриянова О.Л. Эндокринные нарушения у больных ГЛПС. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. Уфа: Гилем. 2006; 132-142.
Valishin D.A., Andrianova O.L. Endocrine disorders in patients with glps. Hemorrhagic fever with renal syndrome: actual problems of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention. Ufa: Gilem. 2006; 132-142. [in Russian].
42. Бородина Ж.И., Давыдова Л.А., Поздеева Т.Г. и др. Клинико-Морфологическое обоснование участия кишечных токсинов в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Здоровье, демография, экология Финно-угорских народов. 2017; 1: 52-55.
Borodina Zh.I., Davydova L.A., Pozdeyeva T.G., et al. Clinical and Morphological substantiation of intestinal toxins in the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples. 2017; 1: 52-55. [in Russian].
43. Бородина Ж.И. Некоторые клинико-патогенетические аспекты интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Автореф. дис... канд. мед. наук. 2018; 23 с.
Borodina Zh.I. Some clinical and pathogenetic aspects of intoxication in hemorrhagic fever with renal syndrome. Abstract of the thesis of the candidate of medical Sciences. 2018; 23p. [in Russian].
44. Бородина Ж.И., Каменщикова Т.М., Малинин О.В. и др. Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в патогенезе интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Медицинский вестник Башкортостана. 2017; 6 (72): 11-15.
Borodina Zh.I., Kamenshchikova T.M., Malinin O.V. et al. the Value of low and medium molecular weight substances in the pathogenesis of intoxication in hemorrhagic fever with renal syndrome. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2017; 6 (72): 11-15. [in Russian].
45. Каменщикова Т.М., Бородина Ж.И. Характеристика поражений печени при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. Материалы 3 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. Москва. 2011; 156.
Kamenshchikova T.M., Borodina Zh.I. Characteristics of liver lesions in hemorrhagic fever with renal syndrome. Materials of the 3rd Annual all-Russian Congress on infectious diseases. Moscow. 2011; 156. [in Russian].
46. Малых Е.В., Николаева Н.В., Бородина Ж.И. и др. Клиническая характеристика стертых и атипичных форм ГЛПС. Труды Ижевской государственной медицинской академии. Ижевск. 2002; 267 с.
Malykh E.V., Nikolaeva N.V., Borodina Zh.I. et al. Clinical characteristics of erased and atypical forms of glps. Proceedings of the Izhevsk state medical Academy. Izhevsk. 2002; 267 p. [in Russian].
47. Сарксян Д.С., Малинин О.В., Бородина Ж.И. Информативность определения сиаловых кислот в эритроцитах для оценки гемореологических нарушений при ГЛПС. Дальневосточный медицинский журнал. 2003; 3: 111.
Sarksyán D.S., Malinin O.V., Borodina Zh.I. Informativeness of determination of sialic acids in erythrocytes for evaluation of hemorheological disorders in glps. Far Eastern medical journal. 2003; 3: 111. [in Russian].
48. Малеев, В.В., Мартынов В.А., Клочков И.Н. Клинико-эндоскопическая характеристика острой эрозивно-язвенной патологии верхних отделов ЖКТ у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, лептоспирозом и туляремией. Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2014; 3: 48-55.
Maleev V.V., Martynov V.A., Klochkov I.N. Clinical and endoscopic characteristics of acute erosive-ulcerative pathology of the upper gastrointestinal tract in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome, leptospirosis and tularemia. Rossiyskiy med.-biol. vestn. im. akad. I.P. Pavlova. 2014; 3: 48-55. [in Russian].
49. Информационное письмо для врачей терапевтов, инфекционистов, анестезиологов-реаниматологов, нефрологов, врачей и фельдшеров скорой медицинской помощи. Диагностика лечение осложнений геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Министерство здравоохранения Удмуртской Республики. Электронный ресурс]. URL: <https://pandia.ru/text/81/574/45129.php> (дата обращения: 10.06.2019).
Information letter for therapists, infectious disease specialists, anesthesiologists-resuscitators, nephrologists, doctors and paramedics of emergency medical care. Diagnosis treatment of complications of hemorrhagic fever with renal syndrome. Ministry of health of the Udmurt Republic. Electronic resource.] URL: <https://pandia.ru/text/81/574/45129.php> (date accessed: 10.06.2019). [in Russian].
50. Dreshaj S., Ajazaj L., Hasani N. et al. A Nonfatal Case of Dobrava Hantavirus Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Combined with Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome. 2018; 22-25.
51. Shimizu K., Yoshimatsu K., Taruishi M. et al. Involvement of CD8+ T cells in the development of renal hemorrhage in a mouse model of hemorrhagic fever with renal syndrome. Medical virology. 2018; 163: 1577-1584.
52. Llah S.T., Mir S., Sharif S. et al. Hantavirus induced cardiopulmonary syndrome: A public health concern. Journal of medical virology. 2018 Jun; [PubMed PMID: 29446472]
53. Malinin O.V., Platonov A.E. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. Infectious diseases. 2017; 49(7): 514-520
54. Moreli M.L., Marques-Silva A.C., Pimentel V.A. et al. Effectiveness of the ribavirin in treatment of hantavirus infections in the Americas and Eurasia: a meta-analysis. Virusdisease. 2014; 25(3):385-389

**И.Т. Муркамилов*^{1,2}, К.А. Айтбаев³, В.В. Фомин⁴,
Ж.А. Муркамилова⁵, И.С. Сабиров², З.Р. Райимжанов⁶,
Н.А. Реджапова⁷, Ф.А. Юсупов⁷**

¹ — Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

² — Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан

³ — Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

⁴ — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁵ — Центр семейной медицины № 7, Бишкек, Кыргызстан

⁶ — ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» МО РФ, Москва, Россия

⁷ — Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: В ФОКУСЕ ИНТЕРЛЕЙКИН-6

**I.T. Murkamilov*^{1,2}, K.A. Aitbaev³, V.V. Fomin⁴, Zh.A. Murkamilova⁵,
I.S. Sabirov², Z.R. Rayimzhanov⁶, N.A. Redzhapova⁷, F.A. Yusupov⁷**

¹ — I. K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

² — Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

³ — Scientific Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴ — FGAOU HE I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

⁵ — Center for Family Medicine No. 7, Bishkek, Kyrgyzstan

⁶ — Main Military Clinical Hospital named after N. N. Burdenko, Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

⁷ — Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: INTERLEUKIN-6 IN FOCUS

Резюме

Цель исследования. Оценить клинико-патогенетическую значимость содержания интерлейкина-6 (ИЛ-6) сыворотки крови у больных с хронической болезнью почек. **Материалы и методы.** В одномоментное исследование было включено 288 больных с хронической болезнью почек (ХБП) в возрасте от 16 до 86 лет, средний возраст 54,5±14,5 лет. В исследовании приняли участие 146 (50,7%) женщин и 142 (49,3%) мужчины. В зависимости от значения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) все обследованные больные были разделены на две группы: 1-я (n=154) — лица с рСКФ >60 мл/мин; 2-я (n=134) — с рСКФ <60 мл/мин диагностировали при наличии признаков повреждения и/или снижения почечной функции. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по методике F.J. Ноек на основе измерения цистатина С сыворотки крови, а тяжесть ХБП базировалась на показателях рСКФ. У всех больных исследовали концентрацию креатинина, цистатина С и ИЛ-6 сыворотки крови. **Результаты.** Во 2-й группе больных с рСКФ менее 60мл/мин средний возраст (57,9±14,5 лет 51,6±13,9 лет; p <0,05), величина систолического артериального давления (142±24 мм рт.ст. и 133±22 мм рт. ст; p <0,05), концентрация цистатина С [1,815 (ИКР:1,430-3,070) мг/л и 0,980 (ИКР:0,900-1,100) мг/л; p <0,05] и ИЛ-6 [2,761 (ИКР:1,400-6,495) пг/мл и 1,754 (ИКР:0,849-3,226) пг/мл; p <0,05] сыворотки крови были достоверно выше по сравнению с 1-й группой. Между концентрацией

*Контакты: Илхом Торобекович Муркамилов, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

*Contacts: Ilkhom T. Murkamilov, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

ИЛ-6 и величиной рСКФ отмечалась обратная взаимосвязь ($r=-0,144$; $p=0,018$). **Выводы.** У больных с хронической болезнью почек при уровне рСКФ ниже 60 мл/мин наблюдается повышение систолического артериального давления и концентрации ИЛ-6 сыворотки крови. При хронической болезни почек увеличение содержания ИЛ-6 коррелирует со снижением скорости клубочковой фильтрации и повышением диастолического артериального давления.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, интерлейкин-6, воспаление, кардиоваскулярные осложнения

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 15.03.2019 г.

Принята к публикации 02.09.2019 г.

Для цитирования: Муркамиллов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: В ФОКУСЕ ИНТЕРЛЕЙКИН-6. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 428-433. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-428-433

Abstract

Objective of the study. To assess the clinical and pathogenetic significance of serum interleukin-6 (IL-6) in patients with chronic kidney disease.

Materials and methods. A cross-sectional study enrolled 288 patients with chronic kidney disease (CKD) aged 16 to 86 years, average age (54.5 ± 14.5) years. The study enrolled 146 (50.7%) women and 142 (49.3%) men. Depending on the value of estimated glomerular filtration rate (eGFR), all the examined patients were divided into two groups: 1st ($n = 154$) – persons with $eGFR > 60$ ml/min; 2nd ($n = 134$) – patients with $eGFR < 60$ ml/min, i.e. renal failure. CKD was identified when there was evidence of damaged and/or reduced renal function. Glomerular filtration rate was calculated using the Hoek equation based on measurement of serum cystatin C, and severity of CKD was based on eGFR values. All patients had concentration of creatinine, cystatin C and IL-6 in their blood serum studied. **Results.** In the 2nd group of patients with eGFR below 60 ml/min, average age [57.9 ± 14.5] years vs. [51.6 ± 13.9] years; $p < 0.05$], systolic blood pressure [142 ± 24] mm Hg vs. [133 ± 22] mm Hg; $p < 0.05$], cystatin C [1.815 ($1.430-3.070$) mg/l vs. 0.980 ($0.900-1.100$) mg/l; $p < 0.05$] and IL-6 [2.761 ($1.400-6.495$) pg/ml vs. 1.754 ($0.849-3.226$) pg/ml; $p < 0.05$] levels in blood serum were significantly higher compared with the 1st group. An inverse correlation was found between serum IL-6 and eGFR level ($r = -0.144$; $p = 0.018$). **Conclusion.** In patients with chronic kidney disease with an eGFR level below 60 ml/min, an increase in systolic blood pressure and serum IL-6 concentration was observed. In chronic kidney disease, an increase in the content of IL-6 was accompanied by a decrease in glomerular filtration rate and an increase in diastolic blood pressure.

Key words: chronic kidney disease, glomerular filtration rate, interleukin-6, inflammation, progression, cardiovascular complications

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Sources of funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 15.03.2019

Accepted for publication on 02.09.2019

For citation: Murkamilov I. T., Aitbaev K. A., Fomin V. V. et al. PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: INTERLEUKIN-6 IN FOCUS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 428-433. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-428-433

ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа, ХБП — хроническая болезнь почек, ХГН — хронический гломерулонефрит

Введение

Проблема ранней диагностики, профилактики и лечения хронической болезни почек (ХБП) в клинике внутренних болезней продолжает оставаться актуальной для современной медицины. Своевременная оценка тяжести ХБП и связанных с ней кардиоваскулярных и церебральных осложнений имеет важное практическое значение для первичной и вторичной профилактики [1]. Всеми исследователями признается многофакторность происхождения и прогрессирования ХБП [2,3]. Широкая распространенность заболеваний, сопровождающихся развитием ХБП и кардиоваскулярных событий,

диктует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы [4]. В ряде исследований установлено, что в возникновении и прогрессировании ХБП играет роль изменение содержания интерлейкина (ИЛ)-6 как в сыворотке крови [5, 6], так и ткани почек [7, 8]. Стоит отметить, что в здоровой почке ИЛ-6 отсутствует, а его уровень в плазме крови колеблется в пределах 1-2 пг/мл [8]. По данным отдельных исследователей ИЛ-6 продуцируется активированными моноцитами/макрофагами, фибробластами, эндотелиальными клетками, а также мезангиальными и эпителиальными клетками канальцев почек [9, 10]. По современным данным ИЛ-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы

воспаления [11-13]. При острых воспалительных заболеваниях секреция ИЛ-6 максимально стимулируется, и его концентрация в плазме крови может достигать значений до 1000 пг/мл. В мышцах и жировой ткани ИЛ-6 стимулирует мобилизацию энергии, которая приводит к повышению температуры тела, а в печени является главным стимулятором синтеза белков острой фазы. Кроме того, данный цитокин стимулирует пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток, а также лейкоцитопоз. ИЛ-6 связывается на поверхности клетки с гетеродимерным рецепторным комплексом, называемым «рецептор цитокинов I типа», который состоит из двух трансмембранных белков: рецептора ИЛ-6 и gp130 (или CD130). Этот рецептор связывает несколько других интерлейкинов, относящихся по этому признаку к надсемейству ИЛ-6. Роль провоспалительных цитокинов в развитии сердечно-сосудистых осложнений активно изучается. Однако взаимосвязь ИЛ-6 сыворотки крови с маркерами ХБП продолжает оставаться малоизученной.

Цель исследования. Оценить клинико-патогенетическую значимость содержания ИЛ-6 сыворотки крови у больных с хронической болезнью почек.

Материалы и методы

Обследовано 288 больных с хронической болезнью почек (ХБП) в возрасте от 16 до 86 лет, средний возраст $54,5 \pm 14,5$ лет. В исследовании принимали участие 146 (50,7%) женщин, средний возраст $54,5 \pm 14,6$ лет, и 142 (49,3%) мужчины, средний возраст $54,6 \pm 14,4$ лет. В зависимости от значения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) обследованные больные были разделены на две группы: 1-я (n=154) — лица с pСКФ >60 мл/мин (88 женщин/66 мужчин) и 2-я (n=134) — больные с pСКФ <60 мл/мин (58 женщин/76 мужчин).

Согласно международным рекомендациям ХБП диагностировали при наличии признаков повреждения и/или снижения почечной функции [14]. Для оценки тяжести ХБП использовался показатель pСКФ, величина которого рассчитывалась по методике F.J. Hock et al., предложенной в 2003г.: $СКФ = 80,35 / ЦистатинС - 4,32$ [15]. Критерием включения больных в исследование было наличие признаков ХБП. В исследование не включались больные, принимающие кортикостероидные и иммуносупрессивные препараты, имеющие патологию щитовидной железы, лихорадку и С5Д стадию ХБП. У всех больных измеряли рост (см), массу тела (кг), определяли индекс массы тела (ИМТ) по способу Кетле: $ИМТ, кг/м^2 = вес, кг / рост, м^2$. По общепринятым методикам измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД, мм рт.ст.), частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин). У всех больных исследовали концентрации

цистатина С (мг/л) и креатинина (мкмоль/л) сыворотки крови. Содержание ИЛ-6 (пг/мл) в сыворотке крови определяли с использованием набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Учет результатов исследования проводился на сканере ChroMate Microplate Reader (США, 2015). Согласно инструкции фирмы-изготовителя набора, за верхнюю границу нормы ИЛ-6 была принята концентрация, равная 10 пг/мл.

Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ Statistica 10.0 (Statsoft, США), предусматривающего возможность проведения параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде среднего арифметического (M) и среднего квадратичного отклонения (SD) — для признаков с нормальным распределением, и межквартильного размаха (25-й квартиль; 75-й квартиль) — в случае непараметрического распределения признака. Межгрупповые сравнения проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, а при наличии признаков с нормальным распределением — t-критерия Стьюдента. Для измерения линейной связи между переменными в зависимости от вида распределения использовался коэффициент корреляции Пирсона или Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и взаимосвязей отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

У обследованных больных ХБП сочеталась с такими патологиями как избыточная масса тела и ожирение — 206 (71,5%), симптоматическая артериальная гипертензия — 48 (16,7%), гипертоническая болезнь — 88 (30,5%), сахарный диабет (СД) 2-го типа — 62 (21,5%), хроническая обструктивная болезнь легких — 38 (13,1%), хронический пиелонефрит — 23 (7,9%), хронические гломерулонефриты (ХГН) — 42 (14,5%), стабильные формы ишемической болезни сердца — 66 (22,9%) и 2 (0,6%) — подагра. Следует отметить, что численность больных с первичной патологией почек в анализируемых подгруппах достоверно не различались. Так, доля больных с хроническим пиелонефритом составила в 1-й группе 13 (56,5%) больных и 10 (43,5%) — во 2-й группе. А ХГН имелись у 18 (42,8%) больных в 1-й и 24 (57,2%) больных во 2-й группе ($p > 0,05$). Примечательно, что в нашем исследовании более половины обследованных больных [154 (53,4%)] имели С1 и С2 стадии ХБП. В то же время доля больных с выраженным нарушением азотовыделительной функции почек была незначительной (табл.1) и составила всего 46 (15,9%). Больных с С3а стадией ХБП было больше, чем с С3б стадией — 20,5% и 10,1%. Терминальную стадию почечной недостаточности имели 7,2% обследованных больных (табл.1).

Средний возраст обследованных больных во 2-й группе был достоверно выше ($p < 0,05$). Гендерный состав обследованных групп был различным (в 1-й группе доля лиц женского пола была выше по сравнению со 2-й группой). Показатели ИМТ, диастолического АД и ЧСС в исследуемых группах были равнозначными (табл. 2). Значения САД были существенно выше у больных 2-й группы по сравнению с 1-й группой (142 ± 24 мм рт.ст. и 133 ± 22 мм рт.ст.; $p < 0,05$). Медиана и межквартильный показатель содержания ИЛ-6 сы-

воротки крови были существенно выше у больных с $pCK\Phi < 60$ мл/мин, т.е. во 2-й группе [$2,761$ (ИКР: $1,400-6,495$) пг/мл и $1,754$ (ИКР: $0,849-3,226$) пг/мл; $p < 0,05$], чем в 1-й группе.

Проведенный корреляционный анализ выявил наличие достоверной отрицательной взаимосвязи между содержанием ИЛ-6 сыворотки крови и величиной $pCK\Phi$ ($r = -0,144$; $p = 0,018$). Кроме того, отмечалась тенденция тесной связи между содержанием ИЛ-6 сыворотки крови и уровнем диастолического АД ($r = 0,119$; $p = 0,050$).

Таблица 1. Контигент обследованных больных с ХБП
Table 1. The population of examined patients with CKD

Стадии хронической болезни почек, NKF KDOQI, 2012г/ Stages of chronic kidney disease, NKF KDOQI, 2012	n, (%)
C1, повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ / Stage 1, kidney damage with normal or elevated GFR	46 (16,0%)
C2, повреждение почек с легким снижением СКФ / Stage 2, kidney damage with a mild GFR decrease	108 (37,5%)
C3a, умеренное снижение СКФ / Stage 3A, moderate GFR decrease	59 (20,5%)
C3b, существенное снижение СКФ / Stage 3B, significant GFR decrease	29 (10,1%)
C4, выраженное снижение СКФ / Stage 4, severe GFR decrease	25 (8,7%)
C5, терминальная почечная недостаточность / Stage 5, end-stage renal disease	21 (7,2%)

Примечания. ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, n — число больных
Notes. CKD — chronic kidney disease, NKF KDOQI — National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, GFR — glomerular filtration rate, n — the number of patients

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика обследованных подгрупп
Table 2. Clinical and laboratory parameters of examined subgroups

Показатели / Parameters	1-я группа / 1st group (n=154)	2-я группа / 2nd group (n=134)
Возраст, годы / Age in years	51,6 \pm 13,9	57,9 \pm 14,5*
Пол, женщины — мужчины / Gender, female — male	60,3% — 46,5%	39,7% — 53,5%
Систолическое АД, мм рт.ст. / Systolic blood pressure, mm Hg	133 \pm 22	142 \pm 24*
Диастолическое АД, мм рт.ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg	86 \pm 14	87 \pm 15
Частота сердечных сокращений, уд/мин / Heart rate, beat/min	79 \pm 14	80 \pm 15
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	28,3 \pm 5,2	31,0 \pm 3,6
Интерлейкин-6, пг/мл / Interleukin-6, pg/ml	1,754 (ИКР: 0,849-3,226)	2,761 (ИКР: 1,400-6,495) *
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л / Plasma creatinine, μ mol/l	69,3 (ИКР: 57,6-83,0)	115,9 (ИКР: 88,4-307,0) *
Цистатин С сыворотки крови, мг/л / Serum Cystatin C, mg/l	0,980 (ИКР: 0,900-1,100)	1,815 (ИКР: 1,430-3,070) *
Расчетная СКФ, мл/мин / Estimated GFR, ml/min	77,6 (ИКР: 68,7-84,9)	39,9 (ИКР: 21,8-51,8) *

Примечания. АД — артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, n — число больных, * — $p < 0,05$
Notes. BP — blood pressure, GFR — glomerular filtration rate, n — the number of patients, * $p < 0,05$

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи между содержанием ИЛ-6 и клинико-лабораторными показателями
Table 3. Correlation between IL-6 value and clinical and laboratory parameters

Параметры	Интерлейкин — 6, пг/мл	
	R	P
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст. / Systolic blood pressure, mm Hg	0,063	0,303
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg	0,119	0,050
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	0,011	0,850
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л / Plasma creatinine, μ mol/l	0,023	0,710
Цистатин С сыворотки крови, мг/л / Serum Cystatin C, mg/l	0,038	0,533
Расчетная СКФ, мл/мин / Estimated GFR, ml/min	0,144	0,018

Примечания. ИЛ — интерлейкин, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, R — корреляция, P — достоверность
Notes. IL — interleukin, GFR — glomerular filtration rate, R — correlation, P — reliability

Обсуждение

Практическая значимость определения групп больных с ХБП и провоспалительной цитокинемией заключается в необходимости комплексной оценки прогноза как сердечно-сосудистого, так и прогрессирования ХБП [12, 13]. Повреждающее воздействие провоспалительных цитокинов на почку впервые было описано R.J. Shalhoub et al. в 1974 г [16]. Затем, через 20 лет, С. Luttricken et al. (1994) описали молекулярный механизм действия ИЛ-6 [17]. Было показано, что при изменении структуры клубочков, интерстиция и околососудистой зоны могут экспрессироваться рецепторы к цитокинам, запуская тем самым воспаление и дальнейшее прогрессирование патологических изменений [18]. В частности, экспрессия рецепторов к ИЛ-6 на мезангиальных клетках свидетельствует об активизации иммунного процесса в ткани, т.е. о том, что клетки мезангия начали фагоцитировать ИЛ-6, утратив при этом свою способность к фагоцитозу иммунных комплексов [7]. Роль ИЛ-6 в пролиферативных и воспалительных процессах в ткани почек хорошо продемонстрирована в работе И.А. Ракитянской и соавт. (1998) [7]. В многочисленных поперечно-срезовых исследованиях также показано, что секреция ИЛ-6 умеренно повышена при хроническом слабо выраженном воспалительном процессе, характерном для ХБП [11, 12, 13]. Этот факт полностью нашёл отражение в проведенном нами исследовании, где у больных с ХБП отмечалось статистически значимое увеличение содержания ИЛ-6. Нам также удалось продемонстрировать достоверную взаимосвязь между величиной рСКФ и содержанием ИЛ-6 сыворотки крови. Ранее нами была показана тесная взаимосвязь между другим провоспалительным цитокином (ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа) и величиной рСКФ [19].

ИЛ-6 является гликопротеином, состоящим из 184 аминокислот, реализующим свое действие путем образования рецепторного комплекса на мембранах клеток. Как отмечено, рецепторный комплекс состоит из двух частей: специфического рецептора ИЛ-6 и неспецифического трансмембранного рецептора CD130 [20, 21]. Последний ответственен за проведение сигнала внутрь клетки и состоит из двух одинаковых субъединиц, которые образуют ложе для ИЛ-6-рецептора. Имеется два вида специфического рецептора ИЛ-6: связанный с мембраной клеток (IL-6R) и растворимый, свободно циркулирующий в крови (IL-6Rs). Оба рецептора активируются при присоединении ИЛ-6. Полагают, что чувствительность этих двух видов рецепторов довольно высокая (0,5 — 2,0 нМ) и практически одинаковая [22, 23]. Установлено, что повышение содержания ИЛ-6 наблюдается при ожирении и СД 2-го типа [24]. Если принять во внимание этот факт, то в нашем исследовании доля больных с повышенным весом и СД 2-го типа была довольно многочисленной. В ранее про-

веденных исследованиях показано, что увеличение содержания ИЛ-6 сопровождается пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов и повышением продукции тромбоцитарного фактора роста [25, 26]. Возможно, этим объясняется участие провоспалительных цитокинов в возникновении сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП. Следует также отметить, что нам не удалось выявить корреляционную зависимость между содержанием ИЛ-6 и величиной САД, хотя во 2-й группе значения провоспалительного цитокина и САД были достоверно выше. В то же время прослеживалась тенденция тесной связи между ИЛ-6 и величиной ДАД (табл. 3).

Полученные корреляции между содержанием ИЛ-6 сыворотки крови и гемодинамическими параметрами отчасти объясняются концепцией, согласно которой ИЛ-6 рассматривается как индуктор вазоконстрикции и усиления активности симпатической нервной системы. В проведенной нами ранее работе установлено, что увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО- α) ассоциируется с повышением жесткости сосудов [19]. Таким образом, в завершении обсуждения хочется отметить, что патогенетические механизмы прогрессирования ХБП с участием провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, чрезвычайно сложны, многообразны и требуют дальнейшего изучения.

Выводы

У больных с ХБП при уровне рСКФ ниже 60 мл/мин регистрируется повышение содержания ИЛ-6. При ХБП содержание ИЛ-6 сыворотки крови тесно связано со скоростью клубочковой фильтрации и величиной диастолического артериального давления.

Вклад авторов/ Contribution of Authors

И.Т. Муркамилов — написание текста /

I. T. Murkamilov — Writing of the text

Ж.А. Муркамилова, Н.А. Реджапова, З.Р. Райимжанов — сбор и обработка материала

Zh. A. Murkamilova, N. A. Redzhapova, Z. R. Rayimzhanov — Collection and processing of data

К.А. Айтбаев, В.В. Фомин, И.С. Сабиров, Ф.А. Юсупов — редактирование

K. A. Aitbaev, V. V. Fomin, I. S. Sabirov, F. A. Yusupov — Editing

Список литературы/References:

1. Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. Москва. 2018; 608 с.
Mukhin N.A. Nephrology. National leadership. Quick Edition. 2018; 608 p. [In Russian]
2. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014; 8: 7-37. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37

- Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014; 8: 7-37. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37. [In Russian]
3. Levey A.S., Stevens L.A. Estimating GFR using the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010; 55:4:622-27. DOI:10.1053/j.ajkd.2010.02.337
4. Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Айтбаев К.А. и др. Цитокиновая модель развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек. *Клиническая нефрология*. 2017; 2:71-5. Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Айтбаев К.А. et al. The cytokine model of the development of cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2017; 2:71-5. [In Russian]
5. Durlacher-Betzer K., Hassan A., Levi R. et al. Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease. *Kidney international*. 2018; 94:2:315-25. DOI:https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.026
6. Rops A.L., Jansen E., van der Schaaf A. et al. Interleukin-6 is essential for glomerular immunoglobulin A deposition and the development of renal pathology in Cd37-deficient mice. *Kidney international*. 2018;93:6:1356-66. DOI:https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.01.005
7. Ракитянская И.А., Рябов С.И. Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных с хроническим гломерулонефритом. сообщение II. Роль интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-10) и пролиферации гломерулярных и интерстициальных клеток нефрона в прогрессировании мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита. *Нефрология*. 1998; 2(1): 30-6. DOI:https://doi.org/10.24884/1561-6274-1998-2-1-30-36 Rakityanskaya I.A., Ryabov S.I. The role of mononuclears in nephron lesion in patients with chronic glomerulonephritis. communication II. The role of interleukins (IL-6 and IL-10) and proliferation of the glomerular and interstitial nephron cells in progression of the mesangioproliferative glomerulonephritis. *Nefrologiya*. 1998;2(1):30-6. DOI:https://doi.org/10.24884/1561-6274-1998-2-1-30-36 [In Russian]
8. Boswell R.N., Yard B.A., Schrama E. et al. Interleukin 6 production by human proximal tubular epithelial cells in vitro: analysis of the effects of interleukin-1 α (IL-1 α) and other cytokines. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1994; 9:6: 599-606. DOI:https://doi.org/10.1093/ndt/9.6.599
9. Naka T., Nishimoto N., Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res*. 2002;4(Suppl 3): S233-42. DOI:https://doi.org/10.1186/ar565
10. Akira S., Taga T., Kishimoto T. Interleukin-6 in biologie and medicine. *Adv. Immunol*. 1993; 54:1-78. DOI:https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)60532-5
11. Akchurin O., Akchurin O., Patino E. et al. Interleukin-6 Contributes to the Development of Anemia in Juvenile CKD. *Kidney International Reports*. 2019; 4(3):470-83. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.12.006
12. Hénaut L., Massy Z.A. New insights into the key role of interleukin 6 in vascular calcification of chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018; 33:4:543-48. DOI:https://doi.org/10.1093/ndt/gfx379
13. Scarpioni R., Obici L. Renal involvement in autoinflammatory diseases and inflammasome-mediated chronic kidney damage. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2018; 36:54-60.
14. Levey A.S., Coresh J., Bolton K. et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002; 39(2 Suppl 1): S1-266.
15. Hoek F.J., Kemperman F.A., Krediet R.T. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10): 2024-31. DOI:10.1093/ndt/gfg349
16. Shalhoub R.J. Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T-cell function. *The Lancet*. 1974; 304: 7880:556-60. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91880-7
17. Luticken C., Wegenka U.M., Yuan J. et al. Association of transcription factor APRF and protein kinase Jak 1 with the interleukin-6 signal transducer gp130. *Science*. 1994; 263: 5143:89-92.
18. Band L., Fougeray B., Philippe C. Involvement of tumor necrosis factor L in glomerular injury. *Springer Seminars in Immunopathology*. 1994;16:53-61.
19. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Цитокины и артериальная жесткость на ранней стадии хронической болезни почек: взаимосвязь и прогностическая роль. *Клиническая нефрология*. 2018; 4: 25-32. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. et al. Cytokines and arterial stiffness at the early stage of chronic kidney disease: the relationship and prognostic role. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2018; 4:25-32. [In Russian].
20. Rose-John S., Heinrich P.C. Soluble receptors for cytokines and growth factors: generation and biological function. *Biochem J*. 1994;300(Pt2):281-90. DOI:10.1042/bj3000281
21. Su H., Lei C.T., Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front. Immunol*. 2017; 8:405. DOI:10.3389/fimmu.2017.00405
22. Müller-Newen G., Küster A., Hemmann U. et al. Soluble IL-6 receptor potentiates the antagonistic activity of soluble gp130 on IL-6 responses. *J Immunol*. 1998; 161:11:6347-6355.
23. Abbasi F., Chu J.W., Lamendola C. et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes*. 2004;53:3:585-90. DOI: https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.585
24. Abdelnabi A.M., Sadek A.M. Role of interleukin 6 and highly sensitive C-reactive protein in diabetic nephropathy. *Egypt J Intern Med*. 2018;30(3): 103-9. DOI:10.4103/ejim.ejim_27_18
25. Klein B., Zhang X.G., Lu Z.Y. et al. Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood*. 1995;85(4):863-872.
26. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. и др. Воспаление при хронической болезни почек: источники, последствия и противовоспалительная терапия. *Клиническая медицина*. 2018;4(96):314-320. DOI:10.18821/0023-2149-2018-96-4-314-320 Aitbaev K.A., Murkamiлов I.T., Fomin V.V. et al. Inflammation in chronic kidney disease: sources, consequences and anti-inflammatory therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2018;4(96):314-20 DOI:10.18821/0023-2149-2018-96-4-314-320 [In Russian]

В.С. Петров

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

ИЗМЕНЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**V. S. Petrov**

Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE**Резюме**

Цель. Оценка показателей variability сердечного ритма у пациентов с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС). **Материал и методы.** В исследование включено 230 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-III функционального класса (ФК), из которых отобрано 156 с митральным стенозом (ХРБС), 36 — с недостаточностью митрального клапана и 38 — с приобретенным аортальным стенозом. ФК ХСН определялся с помощью теста 6-минутной ходьбы. Значения variability сердечного ритма (ВСР) получены с помощью кардиореспираторного монитора «Кардиотехника-04-3Р (М)» с оценкой временной и частотной области. **Результаты.** У исследуемых больных с ХРБС отмечались более низкие показатели ВСР во временной (SDNN — 126,38 мс, SDANN — 112,07 мс, rMSSD — 32,79 мс) и частотной области (VLF — 2098,59 мс²; LF — 865,39 мс², HF — 323,48 мс²) в сравнении с пациентами с недостаточностью митрального клапана и аортальным стенозом. Оценка ВСР внутри группы с ХРБС в зависимости от наличия или отсутствия комбинированного митрально-аортального порока не показала различий по общему и симпатическому тону вегетативной нервной системы (ВНС). Было выявлено повышение парасимпатического тону у больных с комбинированным митрально-аортальным пороком по временной области и по частотной области: rMSSD — 39,06 мс (p=0,028), HF — 467,88 мс² (p=0,027). Разделение пациентов по ФК ХСН показало нарастание парасимпатического тону: rMSSD на 26,67 мс при ФК I и 43,69 мс при ФК III; HF на 254,67 мс² при ФК I и 541,23 мс² при ФК III. Симпатический и общий тону ВНС имел минимальные значения при II ФК ХСН. Изучение динамики показателей за 5 лет не продемонстрировало значимого прироста во временной области, а основные показатели частотной области значимо снижались: VLF с 1882,73±119,48 мс² до 1603,54±99,22 мс²; HF с 334,34±33,13 мс² до 252,87±17,84 мс²; LF с 819,48±94,41 мс² до 647,01±42,50 мс². Снижение показателей частотной области отмечалось также при сравнении результатов ВСР выживших и умерших пациентов. **Заключение.** Исследуемые пациенты с ХРБС имеют более низкие значения тону ВНС в сравнении с больными с другими приобретенными пороками. Наименьшие значения общего тону ВНС и симпатической нервной системы отмечаются у исследуемых с ХРБС со II ФК ХСН, а активность парасимпатической нервной системы максимальна при III ФК. Через 5 лет наблюдения значимо снижаются только частотные показатели ВСР.

Ключевые слова: ревматическая болезнь сердца, variability ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 09.08.2019 г.

Принята к публикации 15.10.2019 г.

Для цитирования: Петров В.С. ИЗМЕНЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 434-440. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-434-440

Abstract

Objective. Evaluation of heart rate variability in patients with rheumatic heart disease. **Material and methods.** The study enrolled 230 patients, of whom 156 patients with mitral stenosis (CRHD), 36 patients with mitral valve regurgitation, and 38 patients with acquired aortic stenosis were selected. CHF functional class was determined using a 6-minute walk test according to the standard method; there were no patients with FC IV. HRV values were obtained using the Kardiotekhnika-04-3R (M) cardiorespiratory monitor with an estimation of time domain and frequency

*Контакты: Вадим Сергеевич Петров, e-mail: dr.vspetrov@gmail.com

* Contacts: Vadim Sergeevich Petrov, e-mail: dr.vspetrov@gmail.com

domain. **Results.** The CRHD patients had lower HRV indicators in the time (SDNN – 126.38 ms, SDANN – 112.07 ms, RMSSD – 32.79 ms) and frequency domain (VLF – 2,098.59 ms²; LF – 865.39 ms², HF – 323.48 ms²) compared with patients with mitral valve regurgitation and aortic stenosis. Evaluation of HRV within patients with CRHD, depending on the presence or absence of combined mitral-aortic stenosis, did not show differences in the general and sympathetic tone of the ANS. In patients with combined mitral-aortic stenosis, only a decrease in parasympathetic tone was revealed: RMSSD – 31.18 ms, HF – 286.36 ms². Stratification of patients according to FC CHF showed an increase in parasympathetic tone: RMSSD was 26.67 ms for FC I and 43.69 ms for FC III; HF was 254.67 ms² for FC I and 541.23 ms² for FC III. The sympathetic and general tone of the ANS was minimal in patients with FC II CHF. A study of the change of indicators over 5 years did not demonstrate a significant increase in the time domain, and the main indicators of the frequency domain decreased significantly: VLF from (1,882.73 ± 119.48) to (1,603.54 ± 99.22) ms²; HF from (334.34 ± 33.13) to (252.87 ± 17.84) ms², LF from (819.48 ± 94.41) to (647.01 ± 42.50) ms². A decrease in the frequency domain was also observed when comparing the HRV results of survived and deceased patients. **Conclusions.** The patients with CRHD had lower values of the ANS tone in comparison with patients with other acquired heart valve disease. The smallest values of the general tone of the ANS and SNS were observed in those studied with CRHD with FC II CHF, and the activity of the PNS was maximum at FC III. After 5 years of follow-up, only the frequency indices of HRV were significantly reduced.

Key word: *rheumatic heart disease, heart rate variability, chronic heart failure*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Sources of funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 09.08.2019

Accepted for publication on 15.10.2019

For citation: Petrov V. S. HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 434-440. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-434-440

Список сокращений: АС — аортальный стеноз, ВНС — вегетативная нервная система, ВСР — вариабельность сердечного ритма, НМК — недостаточность митрального клапана, ПНС — парасимпатическая нервная система, СНС — симпатическая нервная система, ФК — функциональный класс, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HF — высокочастотный компонент спектра, LF — низкочастотный компонент спектра, рNN50 — процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов NN, RMSSD — квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN, SDNN — стандартное отклонение величин интервалов NN за весь рассматриваемый период, SDNNind — среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, VLF — ультранизкочастотный компонент спектра

Интерес к изучению вариабельности сердечного ритма (ВСР) при различных состояниях не ослабевает многие годы. В кардиологии это связано с тем, что наличие низких значений ВСР связано с риском возникновения внезапной сердечной смерти и количеством желудочковых аритмий [1]. Ритмы с малой вариабельностью отмечаются в случае нарушения вегетативной регуляции сердца и повреждении автоматических клеток основного водителя ритма [2]. Повышение активности симпатической нервной системы (СНС) с изменением барорефлекторных влияний на функцию сердца рассматривается в качестве одной из причин развития артериальной гипертензии, приводящей к гипертрофии левого желудочка и прогрессированию почечной недостаточности [3]. Однако, часто данные, оценивающие ВСР, бывают противоречивы [4].

Исходом сердечно-сосудистых заболеваний является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сопровождающаяся повышением активности СНС и снижением тонуса парасимпатической нервной системы (ПНС). Первоначально, повышение активности СНС является компенсаторным механизмом, служащим для поддержания сердечного выброса. Однако, по мере снижения систолической функции левого желудочка повышенная активность СНС приводит к прогрессированию ХСН. При ХСН происходит снижение барорефлекса и повышение сердечного

афферентного и хеморецепторного рефлекса [5]. Развивающаяся декомпенсация ХСН сопровождается снижением значений ВСР, а применение эффективной терапии приводит к улучшению показателей ВСР до результатов компенсированных пациентов [6]. И хотя ВСР нельзя отнести к традиционным сердечно-сосудистым факторам риска [7], пренебрегать инструментом, который позволяет оценивать активность вегетативной нервной системы (ВНС) не следует [8].

В последнее время анализ ВСР проводят с помощью временной области, частотной области (спектральный анализ), геометрического и нелинейного анализа [9]. Наиболее часто применяется временной анализ ВСР, который основан на анализе изменений последовательных интервалов RR (NN) с оценкой длительности и разности длительности соседних NN интервалов. К интегральному показателю, который отражает весь период наблюдения за ВСР, зависящий от активности СНС и ПНС считается стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов. Использование спектральных методов изучения ВСР позволяет количественно изучить частотные составляющие колебаний ритма [10]. Дыхательный компонент спектра показывает активность ПНС, а активность вазомоторного центра и СНС лежат в основе вазомоторного компонента спектра.

В научной литературе работы, описывающие ВСР, чаще посвящены больным с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (ИБС) (заболевания, являющиеся основными причинами ХСН). Исследовательских работ, связанных с динамическим наблюдением за пациентами с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) [11], оценкой нарушений ВСР при ХСН, обусловленной приобретенными пороками сердца, немного.

Цель работы — оценка показателей ВСР у пациентов с ХСН, обусловленной ХРБС.

Материалы и методы

В исследование включено 230 пациентов. Все больные подписали информированное согласие и проходили обследование в областном кардиологическом диспансере. В группу ХРБС отобрано 156 пациентов с признаками митрального стеноза на эхокардиографии (митральный стеноз определялся по площади митрального отверстия и среднему градиенту давления на митральном клапане). Диагноз ХРБС устанавливался с учетом данных амбулаторных карт и выписок из стационара, анамнеза заболевания и данных о перенесенной ранее острой ревматической лихорадке. Больные с врожденными пороками сердца, системными заболеваниями соединительной ткани и возможными неревматическими причинами митрального стеноза из исследования исключались. Средний возраст пациентов $55,4 \pm 0,7$ лет, из них 132 женщины (84,6%) и 24 мужчины (15,4%). В основной группе выделено две подгруппы пациентов в зависимости от наличия или отсутствия комбинированного митрально-аортального стеноза. В две группы сравнения вошли пациенты, не имевшие в анамнезе данных за острую ревматическую лихорадку: 1-я группа с недостаточностью митрального клапана (НМК), которую определяли по потоку регургитации (средний возраст $52,1 \pm 9,7$ года; 28 женщин (77,8%) и 8 мужчины (22,2%); 2-я группа с приобретенным аортальным стенозом (АС), который определяли по градиенту давления на аортальном клапане (средний возраст $55,5 \pm 9,1$ лет; 15 женщин (39,5%) и 23 мужчины (60,5%)).

Функциональный класс (ФК) ХСН оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы по стандартной методике [12], пациенты с IV ФК в исследование не включались.

Значения ВСР были получены с помощью кардиореспираторного монитора «Кардиотехника-04-3Р (М)» компании «Инкарт». Оценивались временная и частотная область, длительность записи у пациентов сокращалась до 24 часов. Временная область оценивалась с помощью следующих показателей: стандартное отклонение величин интервалов NN за весь рассматриваемый период (SDNN, мс); стандартное отклонение величин усреднённых интервалов NN,

полученных за все 5-минутные участки, на которые поделён период регистрации (SDANN, мс); среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, на которые поделён период наблюдения (SDNNind, мс). Разность длительности интервалов NN оценивалась по проценту NN50 от общего количества последовательных пар интервалов NN (ρ NN50, %); квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN (RMSSD, мс) [13]. Для оценки частотной области применялись: низкочастотный компонент с мощностью спектра в полосе от 0,04Гц — 0,15Гц (LF); ультранизкочастотный компонент с мощностью спектра в полосе ниже 0,04Гц (VLF); высокочастотный компонент с мощностью спектра в полосе от 0,15Гц — 0,40Гц (HF). Повторная оценка ВСР проводилась через 5 лет наблюдения.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью IBM SPSS Statistics 23.0. Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные имели нормальное распределение. Рассчитывались M (среднее), m (стандартная ошибка), ДИ (95% доверительный интервал для среднего), p (достигнутый уровень значимости). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные показатели в группах сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента, для множественных сравнений применялся ANOVA тест. Проводился линейный регрессионный анализ.

Результаты

Сравнение результатов ВСР в группах с различным поражением клапанов (табл. 1) демонстрирует повышение общего тонуса ВНС (SDNN — 140,10 мс), активности центральных механизмов регуляции (VLF — $2830,47 \text{ мс}^2$) и симпатического тонуса как во временной (SDANN — 123,10 мс), так и в частотной области (LF — $1374,93 \text{ мс}^2$) в группе исследуемых с НМК. Наименьшие показатели как общего тонуса ВНС, так и СНС были у пациентов с ХРБС, а исследуемые с АС имели промежуточные значения ВСР. Результаты оценки тонуса ПНС по временным показателям статически значимо не различались, хотя и имели наибольшие значения в группах с недостаточностью МК (rMSSD — 35,00 мс) и АС (rMSSD — 35,70 мс). По частотной области оценки ПНС ситуация была аналогична общему тону ВНС и СНС: HF был наибольший в группе с недостаточностью МК — $436,17 \text{ мс}^2$ и наименьший у исследуемых с ХРБС — $323,48 \text{ мс}^2$.

Так как при детальном статистическом анализе была получена разница в показателях ВСР между больными с ХРБС и АС, было решено больных с ХРБС разделить на две группы: с комбинированным митрально-аортальным стенозом (ХРБС с АС) и без комбинированного митрально-аортального стеноза

Таблица 1. Показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с ревматической болезнью сердца, недостаточностью митрального клапана и аортальным стенозом

Table 1. Heart rate variability in rheumatic heart disease, mitral valve regurgitation and aortic stenosis groups

Показатель ВСР / HRV indicators	ХРБС / CRHD M±m; 95%ДИ/CI	НМК / MVR M±m; 95%ДИ/CI	АС / AS M±m; 95%ДИ/CI	р для тенденции
SDNN (мс)	126,58±2,31 (121,84; 130,92)	140,10±2,70 (134,75; 145,45)	131,81±3,36 (125,18; 138,44)	0,001
рNN50 (%)	7,62±0,41 (6,81; 8,43)	7,90±0,78 (6,37; 9,43)	7,86±0,63 (6,63; 9,10)	0,888
rMSSD (мс)	32,79±1,01 (30,81; 34,77)	35,00±1,60 (31,83; 38,17)	35,70±1,60 (32,54; 38,87)	0,522
SDNNidx (мс)	46,60±0,93 (44,77; 48,42)	54,30±1,32 (51,69; 56,91)	50,65±1,34 (48,01; 53,29)	0,001
SDANN (мс)	112,07±2,23 (107,68; 116,46)	123,10±2,61 (117,93; 128,27)	116,89±3,31 (110,35; 123,43)	0,002
VLF (мс ²)	2098,59±127,85 (1847,04; 2350,15)	2830,47±198,66 (2437,10; 3223,83)	2331,16±137,59 (2059,70; 2602,63)	0,001
LF (мс ²)	865,39±61,71 (743,98; 986,80)	1374,93±112,10 (1152,97; 1596,90)	1010,57±65,27 (881,78; 1139,35)	0,001
HF (мс ²)	323,48±20,15 (283,83; 363,12)	436,17±54,37 (328,51; 543,83)	356,65±26,60 (304,17; 409,12)	0,021

Примечание: АС — аортальный стеноз, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ДИ — доверительный интервал, НМК — недостаточность митрального клапана, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца

Note: AS is aortic stenosis, HRV is heart rate variability, CI is confidence interval, MVR is mitral valve regurgitation, CRHD is chronic rheumatic heart disease

Таблица 2. Влияние комбинированного митрально-аортального стеноза на показатели вариабельности сердечного ритма у больных с ревматической болезнью сердца

Table 2. The effect of combined mitral-aortic stenosis on heart rate variability in rheumatic heart disease

Показатель ВСР / HRV indicators	ХРБС без АС / CRHD without AS M±m; 95%ДИ/CI n=114	ХРБС с АС / CRHD with AS M±m; 95%ДИ/CI n=42	ρ
SDNN (мс)	127,83±2,73 (122,45; 133,20)	120,75±3,74 (113,28; 128,22)	0,301
рNN50 (%)	7,28±0,45 (6,39; 8,17)	8,94±0,99 (6,96; 10,91)	0,186
rMSSD (мс)	31,18±0,94 (29,33; 33,03)	39,06±3,20 (32,67; 45,46)	0,028
SDNNidx (мс)	47,17±1,03 (45,14; 49,20)	44,38±2,11 (40,15; 48,60)	0,238
SDANN (мс)	113,45±2,64 (108,25; 118,65)	106,69±3,64 (99,41; 113,96)	0,469
VLF (мс ²)	2159,86±150,80 (1862,84; 2456,87)	1860,25±215,51 (1429,58; 2290,92)	0,227
LF (мс ²)	799,33±52,58 (695,77; 902,89)	1122,38±220,36 (682,02; 1562,73)	0,926
HF (мс ²)	286,36±17,02 (252,83; 319,89)	467,88±70,57 (326,86; 608,89)	0,027

Примечание: АС — аортальный стеноз, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ДИ — доверительный интервал, ХРБС — хроническая ревматическая болезнь сердца

Note: AS is aortic stenosis, HRV is heart rate variability, CI is confidence interval, CRHD is chronic rheumatic heart disease

(ХРБС без АС), и сравнить показатели ВСР в полученных группах (табл. 2).

Оказалось, что значимо различались только показатели ПНС, значения которых были выше в группе ХРБС с АС: по временной области и по частотной области: rMSSD — 39,06 мс ($p=0,028$), HF — 467,88 мс² ($p=0,027$). Различий по общему тону и СНС между группами получено не было. Вызывают интерес данные, полученные при проведении линейного регрессионного анализа, показавшие зависимость площади митрального отверстия от показателей ВСР: HF ($p=0,003$), SDANN ($p=0,037$), VLF ($p=0,018$), rMSSD ($p=0,001$), SDNN ($p=0,022$).

Через пять лет у пациентов, которые сохраняли синусовый ритм, имело место снижение показателей временного анализа ВСР (табл. 3): SDNN на 3,5 мс,

rMSSD на 2,38 мс, SDANN на 2,24 мс, рNN50 на 1,13%. Эти изменения, однако, были статистически не значимы, кроме снижения SDNNidx на 2,82 мс ($p=0,002$). Значения показателей спектрального анализа статистически значимо снижались по VLF на 279,73 мс² ($p=0,015$), и по HF на 81,47 мс² ($p=0,011$); снижение LF на 172,47 мс² незначимо.

Важно, что показатели ВСР различались в зависимости от ФК ХСН (табл. 4). Показатели индекса rMSSD, рNN50%, отражающие активность ПНС статистически значимо увеличивались от I ФК к III ФК. Показатель частотной области (HF) увеличивался почти в два раза при III ФК, в сравнении с I и II ФК ХСН ($p=0,004$). По временной области показатель SDANN, отражающий активность СНС, был минимальным в группе со II ФК ХСН, хотя значимого

Таблица 3. Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у выживших больных с ревматической болезнью сердца за 5 лет наблюдения

Table 3. Heart rate variability change in survivors with rheumatic heart disease, 5-year follow-up

Показатель ВСР / HRV indicators	Исходные значения / Initial M±m, n=135	Через 5 лет наблюдения / After 5-year follow-up M±m, n=135	ρ
SDNN (мс)	122,91±3,44	119,41±3,25	0,170
ρNN50 (%)	7,55±0,58	6,42±0,57	0,078
rMSSD (мс)	33,29±1,69	30,91±1,14	0,145
SDNNidx (мс)	46,55±1,28	43,73±1,19	0,002
SDANN (мс)	108,24±3,25	106,00±3,09	0,376
VLF (мс ²)	1882,73±119,48	1603,54±99,22	0,015
LF (мс ²)	819,48±94,41	647,01±42,50	0,072
HF (мс ²)	334,34±33,13	252,87±17,84	0,011

Примечание: ВСР — вариабельность сердечного ритма
Note: HRV is heart rate variability

Таблица 4. Значения вариабельности сердечного ритма в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности

Table 4. Heart rate variability depending on function class of chronic heart failure

Показатель ВСР / HRV parameters	ФК / FC I M±m; 95%ДИ/CI n=21	ФК / FC II M±m; 95%ДИ/CI n=90	ФК / FC III M±m; 95%ДИ/CI n=45	ρ для тенденции
SDNN (мс)	138,83±8,27 (121,73; 155,93)	122,07±4,58 (112,98; 131,15)	139,00±5,41 (128,13; 149,87)	0,032
ρNN50 (%)	6,17±1,63 (2,79; 9,54)	5,53±0,57 (4,40; 6,67)	10,54±1,01 (8,51; 12,57)	0,001
rMSSD (мс)	26,67±2,87 (20,74; 32,59)	29,06±1,33 (26,43; 31,69)	43,69±3,49 (36,68; 50,71)	0,001
SDNNidx (мс)	53,51±4,54 (44,11; 62,89)	42,79±1,52 (39,77; 45,81)	54,69±2,51 (49,66; 59,73)	0,001
SDANN (мс)	119,67±7,29 (104,58; 134,75)	109,66±4,50 (100,73; 118,59)	119,54±5,23 (109,04; 130,04)	0,192
VLF (мс ²)	2743,67±529,74 (1647,82; 3839,52)	2219,58±307,67 (1609,45; 2829,71)	2678,00±281,84 (2112,18; 3243,82)	0,001
LF (мс ²)	1074,50±212,57 (634,76; 1514,24)	777,96±100,10 (579,47; 976,46)	1463,31±258,62 (944,10; 1982,52)	0,001
HF (мс ²)	254,67±41,68 (168,44; 340,89)	219,66±17,60 (184,75; 254,57)	541,23±85,37 (369,85; 712,61)	0,001

Примечание: ВСР — вариабельность сердечного ритма, ДИ — доверительный интервал, ФК — функциональный класс
Note: HRV is heart rate variability, CI is confidence interval, FC is function class

Таблица 5. Значения вариабельности сердечного ритма у выживших и умерших больных

Table 5. Heart rate variability in survived and deceased subjects

Показатель ВСР / HRV indicators	Выжившие / Survived M±m; 95%ДИ/CI n=146	Умершие / Deceased M±m; 95%ДИ/CI n=10	ρ
SDNN (мс)	125,86±2,16 (121,62; 130,10)	134,00±17,81 (96,73; 171,27)	0,345
ρNN50 (%)	7,74±0,43 (6,90; 8,59)	5,80±1,45 (2,76; 8,84)	0,153
rMSSD (мс)	33,20±1,05 (31,13; 35,27)	26,80±3,13 (20,25; 33,35)	0,107
SDNNidx (мс)	46,98±0,92 (45,17; 48,79)	41,00±5,40 (29,69; 52,31)	0,004
SDANN (мс)	111,31±2,08 (107,24; 115,41)	123,20±17,22 (87,15; 159,25)	0,613
VLF (мс ²)	2108,81±130,29 (1852,38; 2365,23)	1949,00±614,18 (663,51; 3234,49)	0,003
LF (мс ²)	894,67±65,26 (766,23; 1023,10)	436,40±96,61 (234,20; 638,60)	0,001
HF (мс ²)	333,45±21,25 (291,62; 375,28)	177,40±38,15 (97,55; 257,25)	0,014

Примечание: ВСР — вариабельность сердечного ритма, ДИ — доверительный интервал
Note: HRV is heart rate variability, CI is confidence interval

различия между группами не получено. Однако по частотному спектру в группе исследуемых больных со II ФК показатель LF, также показывающий активность СНС, был минимальным ($p=0,001$). Аналогично тонусу СНС вели себя показатели общего тонуса ВСР: SDNN и ультранизкочастотный компонент VLF, отражающий действие центральных механизмов регуляции, которые были минимальными при II ФК ХСН ($p=0,004$).

За пятилетний период наблюдения из 156 пациентов 10 умерло. Было проведено сравнение показателей исходных значений ВСР в группе умерших и выживших больных. Сравнение значений ВСР по временным показателям у пациентов с ХРБС (табл.5) показало снижение показателей ПНС ($rNN50$, $rMSSD$) и увеличение общего тонуса ВНС (SDNN), тонуса СНС (SDANN), но различия между группами были статистически незначимы. Только снижение SDNNidх было статистически значимым ($p=0,004$). Все частотные показатели (VLF, LF, HF) у умерших пациентов были статистически значимо снижены.

Обсуждение. Проведенное сравнение больных с ХРБС, АС, НМК по временным показателям ВСР показывает более низкий как общий тонус ВНС, так и тонус СНС в группе ХРБС. Аналогичная ситуация была и по частотным показателям ВСР: наиболее низкие значения тонуса СНС, ПНС и VLF отмечались в группе больных с ХРБС. Наибольшие показатели ВСР были в группе исследуемых с НМК, промежуточные — в группе с АС. Наилучшими значениями ВСР в группе с НМК, отражающие напряжение регуляторных систем, вероятно объясняются более поздней декомпенсацией данного порока. Снижение значений показателей вариабельности в случае АС описано в литературе у больных с асимптомным АС, и указано на связь сниженных показателей ВСР со смертностью [14]. Но оказывает ли дополнительное влияние на значения ВСР комбинация МС и АС? Оказалось, что ни по общему тонусу ВНС, ни по значениям СНС как во временной, так и в частотной области показатели ВСР в группе ХРБС с комбинированным митрально-аортальным стенозом и без митрально-аортального стеноза не различались. Выявлено только влияние комбинированного митрально-аортального стеноза на тонус ПНС со снижением по временным и частотным показателям. Вероятно, в случае стенозов двух клапанов происходит активация ПНС, как компенсаторная реакция на гемодинамические изменения в сердце. Однако линейный регрессионный анализ показал связь основных показателей временной и спектральной области ВСР с площадью митрального отверстия.

В динамике значения ВСР через 5 лет у исследуемых больных с ХРБС снижались и по временной области, и по спектральным показателям, однако по показателям ВСР во временной области статистически значимого снижения получено не было.

Возможно, это связано с медленным прогрессированием ХСН и постепенным изменением нейрогуморальной активации. Поскольку компенсаторная активация СНС при ХСН связана с нарушением насосной функции сердца и снижением фракции выброса [10], которые обычно отсутствуют при ХРБС, не следует ожидать значительных изменений общего тонуса ВНС и СНС в случае ХРБС. По частотной области ВСР в группе с ХРБС значимо снижались сверхнизкочастотный VLF, отражающий действие центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов регуляции [2] и высокочастотный диапазон HF, отражающий активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга. Вероятно, снижение этих показателей ВСР, связано не только с постепенным прогрессированием ХСН [13], но и возможным истощением регуляторных механизмов ВНС на фоне митрального стеноза с уменьшением тонуса ПНС. Для уточнения возникающих вопросов, вероятно, необходим более длительный период наблюдения за пациентами с ХРБС.

Считается, что между тяжестью ХСН и ВСР есть выраженная взаимосвязь: у пациентов с I-II ФК ХСН отмечается умеренное снижение общей ВСР, связанное с угнетением ПНС и повышением активности СНС [2]. При III-IV ФК ХСН наблюдается уже выраженное снижение общей ВСР на фоне развития вегетативной денервации сердца. Последнее приводит к значительному уменьшению всех показателей ВСР и нормализации вагосимпатического баланса [10]. Но это справедливо в первую очередь для пациентов с ХСН, обусловленной ИБС, кардиомиопатиями, артериальной гипертензией. У больных с ХРБС оценка частотных и спектральных показателей ВСР показывала значительное нарастание тонуса ПНС в группе с III ФК ХСН. Минимальные значения показателей общей ВСР, симпатического и парасимпатического тонуса отмечались у пациентов со II ФК ХСН, что отличает исследуемых пациентов с ХРБС от пациентов с ХСН, обусловленной ИБС и артериальной гипертензией.

У умерших пациентов по показателям временной области имело место повышение общего и симпатического тонуса ВНС со снижением тонуса ПНС, но показатели не достигали статистической значимости. При этом у пациентов с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом, по данным литературы, показатели SDNN и SDANN обычно снижаются [1, 2]. Возможно, полученные результаты связаны с небольшой группой умерших пациентов и получение данных за более длительный период наблюдения и на большей группе покажет изменения временных значений ВСР.

Иная ситуация была у больных с ХРБС по частотным показателям. И медленные волны второго порядка Майера (VLF), связанные с уровнем ренина, ангиотензина и альдостерона в плазме крови; и медленные волны первого порядка Траубе-Геринга (LF);

и значения высокочастотного (дыхательного) диапазона (HF²) в группе умерших были статистически значимо ниже, чем у выживших пациентов. Таким образом, можно предполагать снижение активности и гуморально-метаболических механизмов регуляции, и верхнего симпатического грудного ганглия, и кардиоингибиторного центра продолговатого мозга со снижением активности блуждающего нерва у умерших больных с ХРБС.

Происходящие вышеописанные изменения ВСР вероятно обусловлены изменениями геометрии и структуры камер сердца, поскольку на момент оценки ВСР у пациентов не было данных за острую ревматическую лихорадку.

Заключение. Таким образом, у исследуемых больных с ХРБС имеет место снижение общего тонуса ВНС в сравнении с пациентами с НМК и АС. Минимальные значения общего тонуса ВНС и СНС были у больных со II ФК ХСН, в то время как активность ПНС максимально нарастала к III ФК ХСН. Через 5 лет наблюдения отмечалось снижение как временных, так и частотных показателей ВСР, но статистически значимые изменения получены только для VLF и HF. Аналогичная ситуация наблюдалась у умерших пациентов, у которых были более низкие исходные значения частотных показателей ВСР в сравнении с выжившими.

Список литературы/References:

1. Bigger J., Fleiss J., Steinman R. et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 7: 1936–43. doi: 10.1161/01.cir.91.7.1936.
2. Алиева А.М., Голухова Е.З., Пинчук Т.В. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (литературный обзор). *Архивъ внутренней медицины*. 2013;14(6):47-52. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-6-47-52. Alieva A.M., Golouhova E.Z., Pinchuk T.V. Heart rate variability in chronic heart failure (literature review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2013; 14(6): 47-52. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-6-47-52 [in Russian].
3. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension*. 2009; 54: 690–697. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.119883.
4. Singh N., Moneghetti K.J., Christle J.W. et al. Heart Rate Variability: An old metric with new meaning in the era of using mHealth Technologies for Health and Exercise Training Guidance. Part One: Physiology and Methods. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2018;7(3):193–8. doi: 10.15420/aer.2018.27.2.
5. Конради А.О. Вегетативная нервная система при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности: современное понимание патофизиологической роли и новые подходы к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2013; 102(4): 52-63. doi: 10.15829/1560-4071-2013-4-52-63. Konradi A.O. Autonomic nervous system in arterial hypertension and heart failure: current understanding of its pathophysiologic role and innovative treatment approaches. *Russian Journal of Cardiology*. 2013; (4): 52-63. doi: 10.15829/1560-4071-2013-4-52-63 [in Russian].
6. Rydlewska A., Jankowska E., Ponikowska B. et al. Changes in autonomic balance in patients with decompensated chronic heart failure. *Clin. Auton. Res.* 2011;21(1):47–54. doi: 10.1007/s10286-010-0089-z.
7. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Основные направления первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2014;(4):55-68. Yakushin S.S., Filippov E.V. The main directions of the primary prevention of cardiovascular disease. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)* 2014;(4):55-68. [in Russian].
8. Прекина В.И., Самолькина О.Г. Анализ вариабельности ритма сердца при ишемическом инсульте в зависимости от тяжести и локализации очага. *Архивъ внутренней медицины*. 2014;(5):42-6. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-5-42-46. Prekina V.I., Samolkina O.G. Analysis of heart rate variability in ischemic stroke, depending on the severity and location of the focus. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2014;(5):42-6. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-5-42-46 [in Russian].
9. Зиеп Б.М., Таратухин Е.О. Возможности методики вариабельности сердечного ритма. *Российский кардиологический журнал*. 2011; 92(6):69-75. doi: 10.15829/1560-4071-2011-6-102-4. Ziep B.M., Taratukhin E.O. Heart rate variability assessment and its potential. *Russian Journal of Cardiology*. 2011; 92(6):69-75. doi: 10.15829/1560-4071-2011-6-102-104 [in Russian].
10. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Ющук Е.Н. и др. Вариабельность сердечного ритма в оценке клинико-функционального состояния и прогноза при хронической сердечной недостаточности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2006;2:61-66. doi: 10.20996/1819-6446-2006-2-2-61-66. Vasyuk Y.A., Shupenina E.Y., Yuschuk E.N. et al. Heart rate variability in assessment of clinical status, functional conditions and prognosis in heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2006;(2):61-6. doi: 10.20996/1819-6446-2006-2-2-61-66 [in Russian].
11. Петров В.С. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами с ревматическими пороками сердца. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015; 3:83-87. doi: 10.17816/pavlovj2015383-87. Petrov V.S. Result of 5-year observation for patients with rheumatic heart disease. *IP Pavlov Medical Biological Herald*. 2015; (3):83-7. doi: 10.17816/pavlovj2015383-87 [in Russian].
12. Guyatt G.H., Sullivan M.J., Thompson P.J. et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Archive of "Canadian Medical Association Journal"*. 1985; 132(8): 919–23.
13. Sassi R., Cerutti S., Lombardi F. et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015;17(9):1341-53. doi: 10.1093/europace/euv015.
14. Arslan U., Ozdemir M., Kocaman S.A. et al. Heart rate variability and heart rate turbulence in mild-to-moderate aortic stenosis. *Europace*. 2008; 10: 1434–41. doi:10.1093/europace/eun251.

Н.С. Лисютенко*¹, Н.А. Морова¹, В.Н. Цеханович^{1,2}¹— ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия²— БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», Омск, Россия

ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ ПО ПОВОДУ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С ОТДАЛЕННЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ОПЕРАЦИИ

N.S. Lisyutenko *¹, N.A. Morova¹, V.N. Tsekhanovich^{1,2}¹— Omsk State Medical University of Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia²— Budgetary Healthcare Institution of Omsk Region «Regional Clinical Hospital» Omsk, Russia

HEMOSTASIS PARAMETERS IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY FOR STABLE ANGINA

Резюме

Цель исследования — оценка значимости показателей гемостаза в послеоперационном периоде коронарного шунтирования для прогноза функционирования шунтов в течение одного года после операции. **Материал и методы.** Были обследованы 46 мужчин, перенесших операцию коронарного шунтирования по поводу стабильной стенокардии. 23 из них — лица с сахарным диабетом 2 типа (СД2), 23 — лица без диабета. На 14 день после операции всем пациентам было проведено исследование содержания в крови фибриногена, растворимых комплексов фибрин-мономеров, D-димера, индуцированной агрегации тромбоцитов, волчаночного антикоагулянта. Спустя год пациентам была проведена коронарошунтография для оценки проходимости шунтов. **Результаты.** В послеоперационном периоде между пациентами с СД2 и пациентами без диабета не было выявлено статистически значимых различий по содержанию в крови вышеперечисленных показателей гемостаза (p для критерия Манна-Уитни во всех случаях $>0,05$). Волчаночный антикоагулянт был обнаружен у 9 пациентов с диабетом и у 12 пациентов без диабета (p для критерия Фишера 0,554). Окклюзии коронарных шунтов спустя год после операции были выявлены у 10 больных диабетом и у 6 пациентов без диабета; различия по этому признаку не были статистически значимыми (p для точного критерия Фишера=0,18). Уровень фибриногена, растворимых комплексов фибрин-мономеров, D-димера, индуцированной агрегации тромбоцитов, не продемонстрировали прогностической значимости в отношении окклюзий коронарных шунтов в обеих группах пациентов (p для χ^2 в модели логистической регрессии $>0,05$). С высоким риском окклюзий коронарных шунтов у лиц с СД2 было ассоциировано высокое соотношение между скрининговым и подтверждающим тестом на определение волчаночного антикоагулянта (LA-соотношение) — отношение шансов 2,27; 95%-доверительный интервал 1,119-1,238; $p <0,05$. **Заключение.** У пациентов с СД2 и высоким LA-соотношением после КШ повышен риск окклюзии коронарных шунтов в течение года после операции.

Ключевые слова: коронарное шунтирование; сахарный диабет; волчаночный антикоагулянт; параметры гемостаза; прогноз

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Благодарности

Авторы выражают глубокую признательность всему коллективу отделения кардиохирургии БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» за помощь в организации данного исследования

*Контакты: Наталья Сергеевна Лисютенко, e-mail: n.labuzina@mail.ru

*Contacts: Natalia S. Lisyutenko, e-mail: n.labuzina@mail.ru

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 18.07.2019 г.

Принята к публикации 05.11.2019 г.

Для цитирования: Лисютенко Н.С., Морова Н.А., Цеханович В.Н. ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ ПО ПОВОДУ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С ОТДАЛЕННЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ОПЕРАЦИИ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 441-449. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-441-449

Abstract

The objective of research is to assess the significance of hemostatic profile in the postoperative period after coronary artery bypass surgery for predicting the one-year functioning of the grafts. **Materials and methods.** 46 men, who had coronary artery bypass surgery (CABS) for stable angina, were examined. 23 of them had 2 type diabetes mellitus (DM2), 23 of them did not have diabetes mellitus. All patients underwent fibrinogen, soluble fibrin monomer complex, D-dimer, induced platelet aggregation and lupus anticoagulant blood tests on the 14th day after surgery. The patients had coronary and bypass graft angiography for the assessment of graft patency a year after surgery. **Results.** During the postoperative period, there were no statistically significant differences between patients with DM2 and patients without DM2 in the results of the above hemostatic profile tests (p value for the Mann-Whitney test is >0.05). Lupus anticoagulant was detected in 9 patients with DM2 and in 12 patients without DM2 (p value for Fisher's exact test is 0.554). 10 patients with DM2 and 6 patients without DM2 had graft occlusions a year after surgery; the differences for this sign were not statistically significant (p value for Fisher's exact test is 0.18). Fibrinogen, soluble fibrin-monomer complex, D-dimer, and induced platelet aggregation tests did not demonstrate prognostic significance in relation to graft occlusions in both groups of patients (p for χ^2 in the logistic regression model is >0.05). The factors associated with higher risk of graft occlusion in patients with DM2 were high ratio between screening and confirmatory test for the detection of lupus anticoagulant (odds ratio 2.27; 95% -confidence interval 1.119–1.238; $p < 0.05$). **Conclusion.** After coronary bypass surgery, the one-year risk of graft thrombosis is higher in patients with DM2 and high positive LA activity

Key words: coronary artery bypass surgery, diabetes mellitus, lupus anticoagulant, hemostasis parameters, prognosis

Conflict of interests

The authors declare that this study, its theme, subject and content do not affect competing interests

Acknowledgments

The authors are deeply grateful to the entire staff of the cardiac surgery department of the Budgetary Healthcare Institution of Omsk Region «Regional Clinical Hospital» for their help in organizing this study

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 18.07.2019

Accepted for publication on 05.11.2019

For citation: Lisyutenko N.S., Morova N.A., Tsekhanovich V.N. HEMOSTASIS PARAMETERS IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY FOR STABLE ANGINA. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 441-449. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-441-449

АДФ — аденозиндифосфат, Ат — антитела, ВА — волчаночный антикоагулянт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КШ — коронарное шунтирование, РКФМ — растворимые комплексы фибрин-мономеров, СД2 — сахарный диабет 2 типа, LA1 — скрининговый тест на определение волчаночного антикоагулянта (время разведённого яда гадюки Рассела), LA2 — подтверждающий тест на определение волчаночного антикоагулянта (время разведённого яда гадюки Рассела, обогащённого фосфолипидами), LA-отношение — соотношение между скрининговым и подтверждающим тестом на определение волчаночного антикоагулянта (LA1/LA2)

Введение

Год от года в нашей стране возрастает потребность в кардиохирургической помощи населению за счёт увеличения количества пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Не умаляя успехов современной интервенционной кардиологии, следует отметить, что коронарное шунтирование (КШ) — предпочтительный метод реваскуляризации при многососудистом гемодинамически значимом поражении коронарных артерий.

Одной из важнейших проблем коронарной хирургии является рецидив ишемии миокарда после КШ (возврат стенокардии, инфаркт миокарда (ИМ)), чем обусловлена потребность в повторных коронарных вмешательствах [2]. Морфологическим субстратом

этих исходов, как правило, является недостаточность шунтов из-за их тромбоза, гиперплазии интимы, прогрессирования атеросклероза [3]. При этом пациенты с СД2 имеют худший прогноз после КШ в сравнении с лицами без нарушений углеводного обмена [4].

Выделение предикторов окклюзии коронарных шунтов позволило бы сформировать группы риска среди пациентов, перенесших КШ, и разработать для них эффективную стратегию вторичной профилактики. Согласно имеющимся литературным данным, активация системы гемостаза после операции КШ влияет на вероятность неблагоприятных клинических исходов. В частности, более высокие уровни D-димера через месяц после КШ ассоциированы с рецидивом стенокардии [5]. В. Yanagawa и соавт. в своём исследовании

довании подтвердили значимость фибриногена как биохимического предиктора окклюзии коронарных шунтов в отдалённом периоде операции [6]. Недостаточно изученный вопрос — влияние антигенов (Аг) к фосфолипидам на прогноз у пациентов с ИБС в тех случаях, когда нет оснований для установления диагноза «антифосфолипидный синдром» (при бессимптомном носительстве или при транзитном появлении Аг к кардиолипину, Аг к $\beta 2$ -гликопротеину-1 или Аг со свойствами волчаночного антикоагулянта (ВА)). Вопрос о прогностической значимости выявления ВА для пациентов, перенесших КШ, остаётся открытым.

Цель данного исследования — оценить наличие взаимосвязи между показателями системы гемостаза в послеоперационном периоде КШ и развитием окклюзий коронарных шунтов в течение одного года после операции.

Материалы и методы

Исследование проведено в 2016-2018 гг., является когортным, проспективным. План исследования был одобрен локальным этическим комитетом. От всех пациентов, участвующих в исследовании, было получено добровольное информированное согласие.

Обследованы 46 мужчин, перенесших операцию коронарного шунтирования по поводу стабильной стенокардии III-IV функционального класса (ФК) по Канадской классификации. Показание к операции — двух- и трёхсосудистое поражение коронарных артерий со стенозом 50% и более [7]. Из сорока шести пациентов двадцать три — лица с СД2, двадцать три — лица без диабета. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты с СД2 и пациенты без СД2 существенно не различались по возрасту, индексу массы тела, статусу курения, сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Однако у пациентов с СД2 окружность талии была значимо больше.

Критерии включения: мужской пол, перенесённая операция КШ в условиях искусственного кровообращения по поводу стабильной стенокардии 3-4 функционального класса.

Критерии исключения: ИМ, перенесённый менее чем за 12 недель до операции, периоперационный ИМ, заболевания и состояния, требующие назначения оральных антикоагулянтов, гнойно-септические осложнения, развившиеся в связи с перенесённой операцией КШ.

Всем пациентам операция КШ была выполнена в условиях искусственного кровообращения. Выбор кондуита и способа его наложения осуществлялся оперирующим хирургом в каждом случае

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Clinical characteristics of patients

Клинический признак Clinical sign	Пациенты с СД2 Patients with DM2 (n=23)	Пациенты без СД2 Patients without DM2 (n=23).	P для критерия Манна-Уитни, $\rho(U)$ / ρ для критерия Фишера, $\rho(F)$ P for Mann-Whitney test, $\rho(U)$ / ρ for Fisher test, $\rho(F)$
Возраст, года / Age, years, Me (P25; P75)	59 (53; 74)	58 (51; 65)	$\rho(U)=0,221$
ИМТ, кг/м ² / Body mass index, kg / m ² Me (P25; P75)	28,8 (25,3; 33,3)	26,8 (25,8; 30,7)	$\rho(U)=0,175$
Окружность талии, см / Waist circumference, cm, Me (P25; P75)	103 (95; 112)	89 (80; 95)	$\rho(U)=0,000$
Один ИМ, абс. / One myocardial infarction, (% $\pm S_p$)	14 (61 \pm 10%)	19 (83 \pm 8%)	$\rho(F)=0,189$
Повторный ИМ, абс. / Second myocardial infarction, (% $\pm S_p$)	3 (13 \pm 7%)	2 (8,7 \pm 6%)	$\rho(F)=1,000$
АГ, абс. / Arterial hypertension, (% $\pm S_p$)	19 (83 \pm 8%)	20 (86,9 \pm 8%)	$\rho(F)=0,189$
III ФК стенокардии, абс. / III functional class of angina pectoris, (% $\pm S_p$)	19 (83 \pm 7,8%)	20 (86,9 \pm 7,8%)	$\rho(F)=189$
IV ФК стенокардии, абс. / IV functional class of angina pectoris, (% $\pm S_p$)	4 (17,4 \pm 8%)	3 (13 \pm 7%)	$\rho(F)=1,000$
Статус курения, абс. / Smoking status, (% $\pm S_p$)	13(56,5 \pm 10%)	16 (69,6 \pm 10%)	$\rho(F)=0,542$
Гемодинамически значимый атеросклероз ВСА, абс. / Hemodynamically significant atherosclerosis of the internal carotid arteries, (% $\pm S_p$)	5 (21,7 \pm 9%)	6(26,1 \pm 9%)	$\rho(F)=1,000$
Гемодинамически незначимый атеросклероз ВСА, абс. / Hemodynamically insignificant atherosclerosis of the internal carotid arteries, (% $\pm S_p$)	14 (60,9 \pm 11%)	9 (39 \pm 10%)	$\rho(F)=0,238$

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, Me (P25; P75) — медиана, верхний и нижний квартили, ВСА — внутренние сонные артерии, абс. — абсолютное число, S_p — стандартная ошибка доли. ФК — функциональный класс. Полужирным шрифтом выделены значения ρ , свидетельствующие о наличии статистически значимых различий между группами

Note: AH — arterial hypertension, BMI — body mass index, Me (P25; P75) — median, upper and lower quartiles, ICA — internal carotid arteries, abs. — absolute number, S_p — standard error of the proportion, G — grade, DM2 — type 2 diabetes mellitus. P-values in bold indicate that there are statistically significant differences among the groups

Таблица 2. Основные стратегии КШ и виды использованных шунтов
Table 2. The main strategies for coronary artery bypass surgery and the types of grafts used

Сведения об использованных шунтах/ Grafts used	Пациенты с СД2/ Patients with DM2 (n=23)	Пациенты без СД2/ Patients without DM2 (n=23)	ρ для критерия Фишера/ ρ for the Fisher test, ρ(F)
ЛВГА+ВГ, абс. / LITA+SV (%±S _p)	14 (60,9±10,9%)	12 (52,2±10,4%)	ρ(F)=0,766
ЛВГА+ЛА+ВГ, абс. / LITA+RA+SV (%±S _p)	0	3 (13±7%)	ρ(F)=4,000
ЛВГА+ЛА, абс. / LITA+RA (%±S _p)	0	1 (4,3±4,3%)	ρ(F)=4,000
ЛА+ВГ, абс. / RA+SV (%±S _p)	1 (4,3±4,3%)	1 (4,3±4,3%)	ρ(F)=4,000
Только ВГ, абс. / Only SV, (%±S _p)	8 (34,8±9,9%)	5 (21,7±8,6%)	ρ(F)=0,513
Секвенциальные венозные шунты, абс. / Sequential venous grafts, (%±S _p)	12 (52,2±10,4%)	8 (34,8±9,9%)	ρ(F)=0,373
Два шунта, абс. / Two grafts, (%±S _p)	19 (83±7,8%)	15 (65,2±9,9%)	ρ(F)=0,314
Три шунта, абс. / Three grafts, (%±S _p)	4 (17,4±7,9%)	7 (30,4±9,6%)	ρ(F)=0,314
Общее количество шунтов / The total number of grafts, (%±S _p)	50	51	ρ(F)=4,000

Примечание: ЛВГА — левая внутренняя грудная артерия, ЛА — лучевая артерия, ВГ — вена голени; абс. — абсолютное число, S_p — стандартная ошибка доли.
Note: CV — calf vein; abs. — absolute number, S_p — standard error of the proportion. DM2 — type 2 diabetes mellitus; LITA — left internal thoracic artery; RA — radial artery; SV — saphenous vein

индивидуально в зависимости от клинической ситуации. В таблице 2 представлены сведения о том, какие кондуиты и в каком сочетании применялись в обеих группах пациентов.

На 10-14 день после операции всем пациентам был проведен забор крови для определения содержания фибриногена, растворимых комплексов фибриномономеров (РКФМ), D-димера, волчаночного антикоагулянта ВА и индуцированной агрегации тромбоцитов. Все пациенты в качестве антиагрегантной терапии получали только ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг. Низкомолекулярные гепарины отменялись на 4 день после операции.

Исследование уровня фибриногена проводили на автоматическом коагулометре «Sysmex 560» реагентами фирмы «Siemens». Уровень D-димера оценивали диагностическими наборами фирмы Nicomed («NuscoCard») на рефлектометре NuscoCard Reader II. Для определения РКФМ использовались реактивы фирмы «Технология-стандарт». Определение ВА производилось автоматическим коагулометром Sysmex ca-560 с использованием реагентов Siemens LA1 Screening Reagent, LA2 Confirmation Reagent. Скрининговый тест (LAC Screen) содержит разбавленный яд гадюки Рассела и предназначен для скринингового исследования наличия волчаночного антикоагулянта. Подтверждающий тест (LAC Confirm) содержит богатый фосфолипидами разбавленный яд гадюки Рассела и предназначен для подтверждения наличия ВА. После проведения этих тестов рассчитывалось соотношение между скрининговым и подтверждающим тестом — LA-отношение. При LA-отношении 1,2-1,5 содержание ВА расценивалось как малое, LA-отношение в пределах 1,5-2 — как умеренное. Если LA-отношение больше 2 — содержание ВА значительное.

Исследование агрегации тромбоцитов проводилось на оптическом агрегометре Chrono-log модель

490 с применением индукторов (ADP, Epinephrine) фирмы Chrono-log. Определение параметров индуцированной агрегации проводилась по кривой светопропускания. В качестве индукторов агрегации использовался эпинефрин (5 мкг/мл) и АДФ (5 мкг/мл).

В течение года после операции пациенты находились в условиях реальной клинической практики — наблюдались кардиологом-реабилитологом, сердечно-сосудистым хирургом, а также терапевтом по месту жительства. Все пациенты получали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг/сут., а также бета-блокаторы и статины в индивидуально подобранных дозах. Ингибиторы АПФ получали 19 пациентов с СД2 и столько же лиц без диабета. Блокаторы рецепторов ангиотензина были назначены двоим пациентам с СД2 и троим пациентам без СД2. Лица, получавшие до операции клопидогрел по поводу перенесённого ИМ, продолжили его приём до срока в 12 месяцев с даты ИМ (10 пациентов с СД2 и 9 пациентов без диабета). Монотерапию или комбинированную терапию пероральными сахароснижающими препаратами получали 17 пациентов с СД2, четверо пациентов получали инсулинотерапию и двое контролировали уровень гликемии посредством низкоуглеводной диеты.

Спустя год после операции всем пациентам была проведена коронарошунтография для оценки проходимости шунтов.

Статистические методы. Оценка вида распределения количественных непрерывных данных проводилась путём расчёта критерия Шапиро-Уилки. Для сравнения двух групп по количественным показателям использовался U-критерий Манна-Уитни. При сопоставлении групп по качественным бинарным признакам был применен критерий Фишера, двусторонний вариант. Для сравнения четырёх подгрупп по количественным признакам использовался крите-

рий Краскела-Уоллиса. Для прогнозирования вероятности окклюзии коронарных шунтов был применён логистический регрессионный анализ. Критическое значение уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты

Сахарный диабет — заболевание, способствующее активации гемостаза, поэтому в первую очередь пациенты с диабетом и пациенты без диабета были сопоставлены по всем изучаемым показателям гемостаза. Результаты представлены в таблице 3.

Значимых различий по содержанию указанных показателей гемостаза между группами выявлено не было. При этом близким к значимому было различие

в уровне АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов — у пациентов с СД2 агрегация была несколько выше.

Волчаночный антикоагулянт был выявлен у 9 пациентов с СД2 и у 12 пациентов без СД (p для критерия Фишера 0,554). Среди обследованных пациентов с сахарным диабетом у 8 пациентов ВА был обнаружен в малом количестве, у одного — в умеренном. У пациентов без диабета малое содержание ВА зарегистрировано в 9 случаях, умеренное — в 3х. Случаев выявления ВА в значительном количестве выявлено не было.

В таблице 4 приведены данные о значениях скринингового и подтверждающего тестов на определение волчаночного антикоагулянта, а так же их соотношения в обеих группах пациентов.

Таблица 3. Сравнение показателей гемостаза в послеоперационном периоде у пациентов с СД2 и у пациентов без диабета

Table 3. Comparison of hemostasis in the postoperative period in patients with and without type 2 diabetes mellitus

Исследуемый показатель гемостаза/ The studied parameter of hemostasis	Референсные значения/ Reference Values	Пациенты с СД2/ Patients with DM2 (n=23), Me (P25; P75)	Пациенты без СД2/ Patients without DM2 (n=23), Me (P25; P75)	p для критерия Манна-Уитни p for the Mann- Whitney test
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	2-4	4,65 (3,7; 5,5)	3,9 (3,6; 5,3)	0,398;
РКФМ, мг/100мл / Soluble fibrin monomer complexes, mg/100 ml	3,5-15	19 (12; 26)	24 (14; 26)	0,899;
D-димер, мг/мл / D-dimer, mg/ml	$\leq 0,3$	0,5 (0,3; 1,3)	0,5 (0,4; 0,9)	0,499;
Индукцированная агрегация тромбоцитов с эпинефрином в разведении 5 мкг/мл / Epinephrine-induced platelet aggregation, 5 μ g/ml, %	78-88*	40 (29; 56)	46 (31; 52)	0,955;
Индукцированная агрегация тромбоцитов с АДФ в разведении 5 мкг/мл / ADP-induced platelet aggregation, 5 μ g/ml, %	69-88*	62 (51; 72)	58 (31; 62)	0,054;

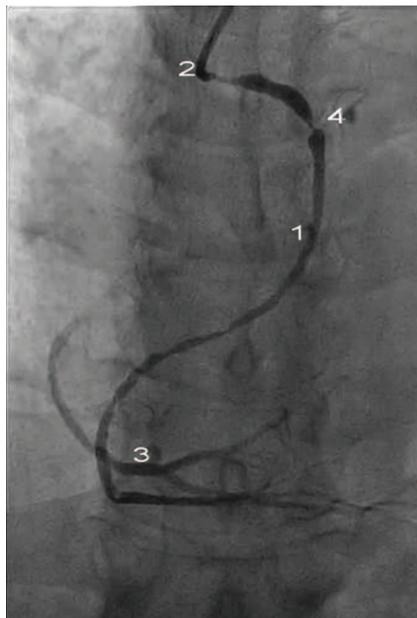
Примечание: * — приведены референсные значения для лиц, не получающих антиагрегантную терапию; Me — медиана, P25; P75 — верхний и нижний квартили
Note: * — reference values are provided for persons who do not receive antiplatelet therapy; Me — median, P25; P75 — upper and lower quartiles. ADP — adenosine diphosphate; DM2 — type 2 diabetes mellitus

Таблица 4. Значение скринингового и подтверждающего тестов на определение волчаночного антикоагулянта и их соотношения у пациентов с СД2 и у пациентов без диабета

Table 4. The significance of screening and confirmatory tests for the determination of lupus anticoagulant and LA ratio in patients with and without diabetes mellitus

Показатель / Parameter	Пациенты с СД2 / Patients with DM2 (n=23), Me (P25; P75)	Пациенты без СД2 / Patients without DM2 (n=23), Me (P25; P75)	p для критерия Манна-Уитни/ p for the Mann- Whitney test
LA1 скрининг, время разведённого яда гадюки Рассела, сек / LA1 screening, Dilute Russell's viper venom time, s	61 (56,3; 66,4)	60 (55,9; 72,2)	0,811
LA2 подтверждающий, время разведённого яда гадюки Рассела, обогащённого фосфолипидами, сек / LA2 confirmative, phospholipid-rich dilute Russell viper venom time, s	44,8 (40,1; 47,0)	42,3 (39,5; 47)	0,258
LA-отношение / LA ratio	1,27 (1,19; 1,35)	1,31 (1,16; 1,46)	0,451

Примечание: Me — медиана; P25; P75 — верхний и нижний квартили
Note: Me — median, P25; P75 — upper and lower quartiles. DM2 — type 2 diabetes mellitus

**Рисунок 1.**

Коронарошунтография.

Пациент А. 69 лет, с СД2.

Венозный шунт на правую коронарную артерию.

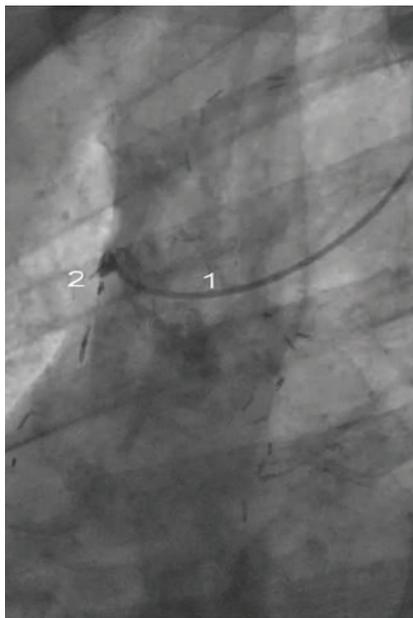
Субокклюзия в проксимальной трети шунта.

1 – венозный шунт

2 – ангиографический катетер

3 – правая коронарная артерия

4 – субокклюзия шунта

**Рисунок 2.**

Коронарошунтография.

Пациент П. 71 год, без диабета.

Проксимальная окклюзия венозного шунта на правую коронарную артерию.

Дистальнее места окклюзии шунт не контрастируется.

1 – ангиографический катетер

2 – локализация проксимальной окклюзии шунта

**Рисунок 3.**

Коронарошунтография.

Пациент Р. 52 года, без диабета.

Удовлетворительно функционирующий венозный шунт на заднюю межжелудочковую артерию.

1 – венозный шунт

2 – задняя межжелудочковая артерия

Рецидив стенокардии в течение года после операции развился у 9 пациентов с СД2 и у 14 пациентов без СД. Значимых различий в частоте рецидивов болевого синдрома выявлено не было (p для критерия Фишера 0,119). По результатам коронарошунтографии окклюзии шунтов были обнаружены у 16 пациентов из 46. В десяти случаях окклюзии коронарных шунтов имели место у пациентов с сахарным диабетом и в 6 случаях — у пациентов без диабета (рис. 1, 2). В ходе исследования не было выявлено случаев окклюзии 2-х и более шунтов у одного пациента (рис. 3).

У пациентов с СД2 не функционировали 20% шунтов (10 из 50), у пациентов без диабета — 12% шунтов (6 из 51). По количеству нефункционирующих шунтов между группами не было выявлено значимых различий (p для критерия Фишера 0,288). Среди пациентов с СД2 в 5 случаях рецидив болевого синдрома был связан с окклюзией шунта, в 4 случаях — нет, бессимптомная окклюзия шунтов выявлена у 5 пациентов. То есть у лиц с СД2 рецидив болевого синдрома не был ассоциирован с окклюзией шунта — p для критерия Фишера 0,417. У пациентов без диабета все 6 случаев окклюзии шунтов были ассоциированы с рецидивом болевого синдрома, в 8 случаях рецидив стенокардии не был связан с окклюзиями

шунтов, случаев бессимптомной окклюзии не было. То есть у пациентов без СД2 рецидив болевого синдрома статистически связан с окклюзиями шунтов (p для критерия Фишера 0,048).

Случаи стеноза коронарных артерий *de novo* выявлены у 6 пациентов с СД2 и у 7 пациентов без диабета (p для критерия Фишера). Однако рецидив стенокардии при нормальной проходимости шунтов объяснялся исключительно этим явлением лишь у одного пациента с СД2 и у одного пациента без диабета. В остальных случаях имело место сочетание окклюзии шунтов и прогрессии атеросклероза (3 случая в каждой группе соответственно), либо бессимптомная прогрессия атеросклероза (2 и 3 случая соответственно).

Закономерным является вопрос о влиянии медикаментозной терапии на прогноз после операции. Особый интерес представляет влияние клопидогрела на прогноз после КШ. Среди пациентов с СД2 окклюзии коронарных шунтов были обнаружены у 5 пациентов, получавших клопидогрел и у 5 пациентов — не получавших его (p для критерия Фишера 0,675). У пациентов без диабета эти цифры составили соответственно 2 и 7 (p для критерия Фишера 1,000). То есть факт приёма клопидогрела не влиял на вероятность окклюзии шунтов. Пациенты,

продолжившие принимать клопидогрел после операции КШ, получали его разное количество времени (от 1 до 9 месяцев) — до 1 года после перенесённого ИМ. В группе пациентов с СД2 у пациентов с окклюзиями шунтов медиана длительности приёма препарата составила 1 мес.; ($P_{25}=1$ мес.; $P_{75}=5$ мес.); у пациентов без окклюзий — 6 мес.; ($P_{25}=5$ мес.; $P_{75}=6$ мес.). Тем не менее, у лиц с СД2 не выявлено ассоциации между длительностью приёма клопидогрела и вероятностью окклюзии шунтов — ρ для критерия Манна-Уитни — 0,605. У лиц без диабета ситуация аналогична — у пациентов с окклюзиями шунтов медиана длительности приёма препарата составила 6 мес.; ($P_{25}=2$ мес.; $P_{75}=7$ мес.); у пациентов без окклюзий — 5 мес.; ($P_{25}=5$ мес.; $P_{75}=10$ мес.); ρ для критерия Манна-Уитни = 0,858.

Назначение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, а также особенности сахароснижающей терапии, согласно полученным данным, не влияли на вероятность окклюзии коронарных шунтов (ρ для критерия Фишера $\geq 0,05$).

Для того чтобы выяснить, ассоциировано ли значение показателей системы гемостаза в послеоперационном периоде КШ с вероятностью окклюзии коронарных шунтов, было проведено сравнение

показателей гемостаза у пациентов с окклюзиями шунтов и с нормально функционирующими шунтами с учётом наличия сахарного диабета. Результаты представлены в таблице 5.

Как видно, между пациентами с окклюзиями коронарных шунтов и пациентами без окклюзий не было выявлено статистически значимых различий в показателях системы гемостаза в послеоперационном периоде. Однако близкими к значимым были различия по LA-соотношению.

Из 10 пациентов с СД, имевших окклюзии шунтов, волчаночный антикоагулянт был ранее обнаружен у 6 из 6 пациентов без СД с окклюзиями — лишь у одного (ρ для критерия Фишера соответственно 0,102 и 0,069). То есть, факт выявления волчаночного антикоагулянта после КШ не был ассоциирован с окклюзиями шунта в отдалённом периоде.

Для того чтобы окончательно ответить на вопрос о влиянии показателей гемостаза на вероятность окклюзии шунтов, был проведён логистический регрессионный анализ.

Среди пациентов с СД2 ($n=23$) число окклюзированных шунтов составило 10. По результатам логистического регрессионного анализа, единственным показателем гемостаза, влияющим на вероятность

Таблица 5. Сравнение пациентов с окклюзиями коронарных шунтов и пациентов без окклюзий по уровню изучаемых показателей гемостаза в послеоперационном периоде КШ с учётом наличия или отсутствия сахарного диабета

Table 5. Patients with and without graft occlusions according to the hemostasis parameters level in the postoperative period, considering presence or absence of diabetes mellitus: Comparison

Показатель / Parameter	Пациенты с СД2 без окклюзий шунтов / Patients with DM2 without graft occlusion (n=13), Me (P25; P75)	Пациенты с СД2 с окклюзиями шунтов / Patients with DM2 with graft occlusions (n=10), Me (P25; P75)	Пациенты без СД2, без окклюзий шунтов / Patients with DM2 with graft occlusion (n=17), Me (P25; P75)	Пациенты без СД2 с окклюзиями шунтов / Patients without DM2, without graft occlusion (n=6), Me (P25; P75)	Критерий Краскела — Уоллиса, ρ / Kruskal — Wallis test, ρ
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g / l	4,25 (3,65; 4,95)	5,45 (4,5; 6)	4 (3,7; 5,3)	3,8 (3,1; 5,1)	3,697 $\rho=0,296$
РКФМ, мг/100мл / Soluble fibrin monomer complexes, mg/100 ml	17 (12; 26)	21 (18; 26)	24 (17; 26)	12 (4; 21)	6,222 $\rho=0,101$
Д-димер, мг/мл / D-dimer, mg/ml	0,5 (0,3; 0,8)	0,7 (0,4; 1,4)	0,5 (0,4; 0,9)	0,4 (0,2; 0,5)	4,181 $\rho=0,243$
LA-отношение / LA ratio	1,195 (1,16; 1,129)	1,345 (1,25; 1,39)	1,36 (1,18; 1,48)	1,23 (1,15; 1,27)	7,002 $\rho=0,072$
Индукцированная агрегация тромбоцитов с АДФ, 5 мкг/мл / ADP-Induced platelet aggregation, 5 μ g/ml, %	62 (57; 72)	63 (40; 71)	58 (33; 64)	59,5 (29; 65)	4,085 $\rho=0,254$
Индукцированная агрегация тромбоцитов с эпинефрином, 5 мкг/мл / Epinephrine-induced platelet aggregation, 5 μ g/ml, %	43 (29; 64)	32 (30; 55)	48 (31; 53)	39,5 (33; 47)	0,738 $\rho=0,864$

Примечание: Me — медиана, P25; P75 — верхний и нижний квартиль. DM2 — type 2 diabetes mellitus
Note: Me — median, P25; P75 — upper and lower quartiles. DM2 — type 2 diabetes mellitus

окклюзии коронарных шунтов, являлось LA-отношение. Уравнение логистической регрессии в данном случае имело вид $Y = B_0 + B_1 \times LA_{\text{отн}}$. χ^2 для модели в целом 6,676; $p = 0,009$; $B_0 = -15,827$; $B_1 = 12,279$; χ^2 для прогностического признака 4,542; отношение шансов = 2,27; 95%-доверительный интервал 1,119–1,238; $p = 0,033$. Вычислив Y , вероятность окклюзии шунта для конкретного пациента можно рассчитать по формуле $P = e^Y / (1 + e^Y)$, где e — основание натурального логарифма, приблизительно равное 2,72. Y в данном случае является натуральным логарифмом отношений шансов для окклюзии шунта.

Примеры расчетов. 1) У пациента А, страдающего сахарным диабетом 2 типа, LA-отношение на 14 день после операции КШ = 1,17.

$$Y = -15,827 + 12,279 \times 1,17 = -1,461$$

Вероятность окклюзии шунта найдем по формуле $P = e^Y / (1 + e^Y)$; $P = 2,72^{-1,461} / (1 + 2,72^{-1,461}) = 0,188$; то есть при таких исходных данных, согласно уравнению логистической регрессии, вероятность окклюзии шунта у данного пациента составит 18,8%.

2) У пациента Б, страдающего сахарным диабетом 2 типа, LA-отношение на 14 день после операции КШ = 1,39.

$$Y = -15,827 + 12,279 \times 1,39 = 1,241$$

$P = 2,72^{1,241} / (1 + 2,72^{1,241}) = 0,775$; то есть при таких исходных данных, согласно уравнению логистической регрессии, вероятность окклюзии шунта у данного пациента составит 77,5%.

У пациентов без диабета логистический регрессионный анализ не показал ассоциации между показателями гемостаза и вероятностью окклюзии шунтов в анамнезе (p для χ^2 в модели логистической регрессии $> 0,05$).

Обсуждение

В послеоперационном периоде КШ между пациентами с СД2 и пациентами без СД2 не было выявлено статистически значимых различий по содержанию в крови изучаемых показателей гемостаза. В соответствии с литературными данными, у пациентов с СД2 следовало ожидать более выраженной активации как коагуляционного, так и тромбоцитарно-сосудистого гемостаза [8]. Отсутствие существенных различий в состоянии гемостаза между лицами с СД2 и лицами без диабета, вероятно обусловлено тем, что травматичное вмешательство в условиях искусственного кровообращения является мощным активатором свёртывающей системы крови. При этом у пациентов с СД2 имела место тенденция к более высокой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, что вполне соответствует описанным особенностям гемостаза у пациентов СД2 [9].

Содержание фибриногена, РКФМ, D-димера, а также уровень индуцированной агрегации тромбоцитов, согласно полученным данным, не были связаны с окклюзией шунта в течение года после операции. Данные литературы отчасти подтверждают это положение: состояние гиперкоагуляции в периоперационном периоде КШ повышает вероятность тромботических событий, но влияние активации гемостаза на проходимость коронарных шунтов не доказана. По результатам исследования BARI 2D, высокие уровни фибриногена и D-димера после реваскуляризации у лиц с СД2 связаны с риском ИМ, инсульта и общей смертностью в течение 5 лет после вмешательства [10]. Исследование M. Zacho и соавт. подтверждает наличие статистической связи между состоянием гиперкоагуляции (по результатам тромбоэластографии) и развитием тромботических событий после КШ. В то же время состояние гиперкоагуляции не было ассоциировано с нарушением проходимости коронарных шунтов в первые месяцы после операции [11].

По результатам настоящего исследования у пациентов с СД2, в отличие от пациентов без диабета, не было выявлено ассоциации между рецидивом болевого синдрома и нарушением проходимости коронарных шунтов — в 5 случаях из 10 окклюзия шунтов протекала бессимптомно. Наиболее вероятная причина этой особенности — безболевого ишемия миокарда как проявление автономной нейропатии (кардиоваскулярная форма). Среди пациентов с ИБС и СД2 безболевого ишемия встречается с частотой до 50% и является неблагоприятным прогностическим фактором [12]. Поэтому инструментальные методы выявления ишемии миокарда (нагрузочные пробы, Холтер-ЭКГ) должны являться неотъемлемой частью наблюдения за пациентами с СД2 после КШ.

Впервые в проспективном исследовании продемонстрировано негативное влияние антител с активностью ВА на прогноз функционирования коронарных шунтов у лиц с СД2. Ранее К.Е. Morton и соавт. была установлена ассоциация между носительством антител к кардиолипину и высокой вероятностью окклюзии коронарных шунтов [13]. ВА после КШ выявляется у большого количества пациентов — $46 \pm 7\%$. Выявление ВА у обследованных нами пациентов может включать следующие клинические ситуации:

1. Антифосфолипидный синдром — при сохранении ВА в крови более 12 недель и при наличии верифицированного тромбоза в анамнезе (в частности ИМ). Таким пациентам, безусловно, показана вторичная тромбопрофилактика и наблюдение гематолога [14].
2. Бессимптомное носительство ВА — при сохранении ВА в крови более 12 недель у пациентов без тромбозов в анамнезе [14].
3. Транзиторное появление ВА — имеет место в тех случаях, когда спустя 12 недель после первичного

выявления, ВА в крови не определяется. Появление антител с активностью ВА может быть проявлением системного воспаления в ответ на обширное хирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения [15].

Актуальной задачей представляется дальнейшее изучение клинической значимости антител к фосфолипидам в развитии сердечно-сосудистой патологии, ассоциированной с атеросклерозом и атеротромбозом.

Выводы

1. Между пациентами с сахарным диабетом и пациентами без диабета в послеоперационном периоде КШ не было выявлено значимых различий по содержанию в крови фибриногена, РКФМ, D-димера. Так же группы не различались по уровню индуцированной агрегации тромбоцитов и частоте выявления ВА.
2. Окклюзия коронарных шунтов у пациентов без СД2 во всех случаях проявила себя рецидивом стенокардии в течение одного года после операции, чего не наблюдалось у лиц с СД2.
3. У пациентов с СД2 и высоким LA-соотношением после КШ повышен риск окклюзии коронарных шунтов в течение года после операции.

Вклад авторов:

Лисютенко Н.С. — сбор и анализ первичных клинических данных, написание рукописи

Морова Н.А. — разработка концепции и дизайна, формулировка выводов, интерпретация и критический анализ результатов

Цеханович В.Н. — сбор и анализ первичных клинических данных, интерпретация и критический анализ результатов

Все авторы читали рукопись, одобрили её окончательный вариант и дали согласие на публикацию

Contribution of Authors

Lisyutenko N.S. — collection and analysis of primary clinical data, manuscript writing

Morova N.A. — development of the concept and design, formulation of conclusions, interpretation and critical analysis of the results

Tsekanovich V.N. — collection and analysis of primary clinical data, interpretation and critical analysis of results

All authors read the manuscript, approved its final version, and consented to publication

Список литературы/References:

1. Богачев-Прокофьев А.В., Сапегин А.В., Караськов А.М. Состояние и перспективы развития кардиохирургической помощи в Сибирском федеральном округе. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017; 21(4):13-18. DOI: 10.21688-1681-3472-2017-4-13-18 Bogachev-Prokophiev AV, Sapegin AV, Karaskov AM. Cardiac surgery in Siberia: present and perspectives. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2017; 21 (4):13-18. [in Russian]
2. Janiec M., Nazari Shafiti T.Z., Dimberg A. et al. Graft failure and recurrence of symptoms after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J*. 2018; 52(3):113-119. doi: 10.1080/14017431.2018.1442930
3. Gaudino M., Antoniadis C., Benedetto U. et al. Mechanisms, Consequences, and Prevention of Coronary Graft Failure. *Circulation*. 2017 Oct 31; 136(18):1749-1764. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027597
4. Kogan A., Ram E., Levin S. Impact of type 2 diabetes mellitus on short- and long-term mortality after coronary artery bypass surgery. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17(1):151-159. doi: 10.1186/s12933-018-0796-7
5. Wang Z., Qian Z., Ren J. et al. Long Period and High Level of D-Dimer after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Int Heart J*. 2018; 59(1):51-57. doi: 10.1536/ihj.16-595
6. Yanagawa B., Algarni K.D., Singh S.K., et al. Clinical, biochemical, and genetic predictors of coronary artery bypass graft failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148(2):515-520. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.011
7. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2013; 34(38):2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296
8. Петрик Г.Г., Павлищук С.А., Космачева Е.Д. Сахарный диабет и кардиоваскулярные нарушения: фокус на гемостаз. Российский кардиологический журнал. 2014; 3(107):114-118. Petrik G.G., Pavlishchuk S.A., Kosmacheva E.D. Diabetes mellitus and cardiovascular disorders: focus on hemostasis. *Russ J Cardiol*. 2014;3(107): 114-118. [in Russian]
9. Строев Ю.И., Утехин В.И., Файтельсон В.И. и др. Тромбоцитарное звено гемостаза при сахарном диабете. Клиническая патофизиология. 2015;4:41-49. Stroyev Yu.I., Utekhin V.I., Faitelson V.I., et al. Platelet link of hemostasis in diabetes mellitus. *Clinical pathophysiology*. 2015; 4: 41-49. [in Russian]
10. Sobel B.E., Hardison R.M., Genuth S. et al. Profibrinolytic, antithrombotic, and antiinflammatory effects of an insulin-sensitizing strategy in patients in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Circulation*. 2011; 124(6):695-703. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014860.
11. Zacho M., Rafiq S, Kelbæk H et al. Hypercoagulability in relation to coronary artery bypass graft patency and clinical outcome. *Scand Cardiovasc J*. 2013; 47(2):104-8. doi: 10.3109/14017431.2012.754934
12. Diou M., You N., Gaye ND, et al. Comparative Study Of Coronary Artery Disease In Diabetics And Non-Diabetics In The Department Of Cardiology Of Aristide Le Dantec University Hospital. *Mali Med*. 2017; 32(3):40-43.
13. Morton K.E., Gavoghan T.P., Krilis S.A. et al. Coronary artery bypass graft failure — an autoimmune phenomenon? *Lancet*. 1986; 11:1353-1357.
14. Pengo V., Biasiolo A., Gesele P., et al. A Comparison of Lupus Anticoagulant-Positive Patients with Clinical Picture of Antiphospholipid Syndrome and Those Without. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27:e309–e310.
15. Wartler D.C., Laffey J.G., Boylan J.F. et al. The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery: Implications for the Anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002; 97:215-252.

Н.А. Морова*¹, В.Н. Цеханович^{2,1}

¹— Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Омск, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница», Омск, Россия

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ КЛАПАНО- СОДЕРЖАЩИМ КОНДУИТОМ

N. A. Morova*¹, V. N. Tsekhanovich^{2, 1}

¹ — Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² — The Regional clinic hospital, Omsk, Russia

INFECTIOUS ENDOCARDITIS COURSE AFTER ASCENDING AORTA REPLACEMENT WITH A VALVED CONDUIT

Резюме

Цель. На примере личных наблюдений инфекционного эндокардита у пациентов, перенесших в прошлом протезирование восходящей аорты клапаносодержащим кондуитом, продемонстрировать особенности течения этого варианта эндокардита. **Материал и методы.** Представлено описание шести клинических случаев заболевания инфекционным эндокардитом в отдаленном периоде после протезирования восходящей аорты клапаносодержащим кондуитом. **Результаты.** В описанных клинических случаях патологический процесс был представлен абсцессом корня аорты, парапротезной флегмоной, фистулой в стенку кондуита, в камеры сердца. Вегетаций на протезе не было, что определило трудности диагностики. Время от появления лихорадки до установления диагноза составило от 1 недели до 2,5 месяцев. Во всех случаях первые изменения были выявлены с помощью чреспищеводной эхокардиографии, но этот метод не давал необходимой информации на ранних этапах болезни. **Заключение.** Инфекционный эндокардит у лиц после протезирования аорты клапаносодержащим кондуитом имеет ряд особенностей. Чаще всего процесс приводит к образованию абсцессов корня аорты. Диагностика этого вида инфекционного эндокардита представляет трудности. Наличие лихорадки у носителей клапаносодержащего кондуита — повод заподозрить инфекционный эндокардит и начать соответствующее лечение, не дожидаясь визуализации структурных изменений.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, протезирование аорты, клапаносодержащий кондуит, абсцесс корня аорты

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Благодарности

Заведующей отделением функциональной диагностики И.А. Воробьевой, заведующей отделением ревматологии Н.В. Тюриной, заведующему патологоанатомическим отделением А.В. Павлову, врачам Б.А. Стаценко, Ю.В. Арбузовой, Е.С. Шелягиной, Е.А. Гусевой, М.В. Мильченко, И.Р. Пиратинскому

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.07.2019 г.

Принята к публикации 16.09.2019 г.

*Контакты: Наталия Александровна Морова, e-mail: nataliya-morova@yandex.ru

*Contacts: Natalia A. Morova, e-mail: nataliya-morova@yandex.ru

Для цитирования: Морова Н.А., Цеханович В.Н. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ КЛАПАНСОДЕРЖАЩИМ КОНДУИТОМ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 450-459. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-450-459

Abstract

Objective. To demonstrate the peculiarities of infectious endocarditis course in patients after ascending aorta replacement using a valved conduit based on the personal observations. **Material and methods.** Six cases of delayed infectious endocarditis after ascending aorta replacement using a valved conduit are presented. **Results.** The pathological process was represented by aortic root abscess, paraprosthetic phlegmon, fistula penetrated into the conduit wall and cardiac chambers. There was no vegetation on the prosthesis therefore the diagnosis was complicated. Period from fever onset to final diagnosis lasted from 1 week to 2.5 months. The first pathologic changes in all cases were detected using transesophageal echocardiography, but this method was not informative in the early stages of the disease. **Conclusion.** Infectious endocarditis in patients after ascending aorta replacement using a valved conduit has its own peculiarities. The most frequently, the process leads to the development of aortic root abscess. Diagnosis of infectious endocarditis in such cases is difficult. Infectious endocarditis should be suspected in patients – carriers of valved conduit with unexplained fever and treatment should be started in accordance with the diagnosis. In this case, structural changes visualization to confirm the disease is not necessary.

Key words: *infective endocarditis, aorta replacement, valved conduit, aortic root abscess.*

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments

To I. A. Vorobyova, head of the Department of Functional Diagnostics, N. V. Tyurina, head of the Department of Rheumatology, A. V. Pavlov, head of the Department of Pathology, and to the doctors B. A. Stacenko, Yu. V. Arbutova, Ye. S. Schelyagina, Ye. A. Guseva, M. V. Milchenko, and I. R. Pyratinsky.

Sources of Funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 01.07.2019

Accepted for publication on 16.09.2019

For citation: Morova N. A., Tsekhanovich V. N. INFECTIOUS ENDOCARDITIS COURSE AFTER ASCENDING AORTA REPLACEMENT WITH A VALVED CONDUIT. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 450-459. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-450-459

Введение

При аневризмах восходящей аорты (истинных и расслаивающих) показано сложное реконструктивное вмешательство — протезирование аорты и клапана одновременно путем имплантации клапаносодержащего кондуита. Конduit представляет сосудистый протез сшитым в него механическим или биологическим клапаном. Коронарные артерии в ходе операции отсекают, а затем имплантируют во шитый сосудистый протез. Согласно литературным данным за период с 1982 по 2002 гг. заболеваемость аневризмами грудного отдела аорты выросла в 2 раза [1]. В связи с этим можно ожидать увеличения числа больных, нуждающихся в хирургическом лечении по поводу аневризм восходящей аорты.

Также, как и другие носители искусственных клапанов, больные, перенесшие данную операцию, находятся в группе риска по развитию инфекционного эндокардита (ИЭ). Заболеваемость ИЭ остается высокой. Развитие ИЭ у лиц, ранее перенесших операцию протезирования восходящей аорты клапаносодержащим кондуитом, имеет свои особенности. Описаны абсцессы корня аорты с деструкцией тканей, свищи, медиастиниты со свищами на переднюю грудную стенку, вегетации на внутренней стенке кондуита [2, 3]. Репротезирование представляет значительный риск, методом выбора при повторных операциях считают применение криосохраненных

аллографтов [2, 4]. Диагностика парапротезных изменений часто сложна. Знание особенностей течения ИЭ в этой группе больных может ускорить постановку диагноза и начало адекватной терапии, что позволит в некоторых случаях избежать реопераций.

Под нашим наблюдением находились 6 пациентов — носителей клапаносодержащего кондуита, которые перенесли ИЭ в отдаленном периоде после протезирования восходящей аорты. Каждый случай сопровождался трудностями диагностики.

Клинические наблюдения

Случай 1

Пациент Е., 53 лет. В 2009 г. по поводу расслаивающей аневризмы аорты произведено супракоронарное протезирование восходящего отдела аорты и дуги аорты сосудистым протезом по Bentall — de Bono [5]. Из анамнеза — страдает артериальной гипертензией, подагрой. В мае 2014 г. отмечалось повышение температуры до 40°C, госпитализирован в порядке неотложной помощи в отделение пульмонологии с подозрением на пневмонию. Диагноз пневмонии не подтвердился, но на фоне антибактериальной терапии температура тела нормализовалась, больной был выписан. Через две недели наблюдалось повышение температуры до 38°C, на-

растание общей слабости, повторно госпитализирован. На фоне терапии температура тела нормализовалась. Был выписан, но дома опять появилась лихорадка до фебрильных цифр, артериальная гипотензия, тахикардия. Госпитализирован. Состояние расценено как тяжелое. Хрипов в легких, шумов над областью сердца не наблюдалось. Общий анализ крови: гемоглобин 99 г/л, лейкоциты $5,6 \times 10^9$ /л (палочкоядерные нейтрофилы 4%, сегментоядерные нейтрофилы 56%, эозинофилы 4%, базофилы 1%, лимфоциты 29%, моноциты 5%), эритроциты $3,09 \times 10^{12}$ /л, СОЭ 33 мм/час. Общий анализ мочи: белок 1 г/л, эпителий 4-5-6, лейкоциты 8-10, эритроциты 2-3 в поле зрения. Ионный состав крови: мочевины 5,2 мкмоль/л, креатинин 142 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 48 мл/мин. С-реактивный белок (СРБ) 19,16 мг/л. Электрокардиограмма (ЭКГ) — Отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево, выраженные метаболические изменения в миокарде. В связи с подозрением на протезный ИЭ, многократно проводили трансторакальную эхокардиографию (ТТЭхоКГ) и чреспищеводную эхокардиографию (ЧПЭхоКГ) — дополнительных образований на протезе не выявлено, функция протеза не нарушена, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) в норме. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки выявлены эмфизема легких, бронхоэктазы, по данным МСКТ головного мозга — очаговые изменения в левом полушарии головного мозга и мозжечка, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости — гепатоспленомегалия, гипоплазия левой почки. В течение длительного времени диагноз оставался неясным. Диагностический поиск включал обследование на туберкулез, сифилис, ВИЧ-инфекцию, оппортунистические инфекции, онкопатологию, системные воспалительные заболевания. Была попытка объяснить лихорадку бронхоэктатической болезнью, либо другой патологией. Диагноз ИЭ отвергался в связи с отсутствием изменений на протезе. В июле (почти через два месяца после появления лихорадки) бактериологически в гемокультуре обнаружен *Staphylococcus aureus*. 15 августа (почти через три месяца после появления лихорадки) при ЧПЭхоКГ выявлены изменения — визуализирован свободный край нижней стенки протеза и его избыточная подвижность, появился кровоток между стенкой протеза и стенкой аорты. Нижняя стенка сосудистого протеза утолщена за счет дополнительных наложений. Дополнительных образований на створках клапана нет.

Клинический диагноз: поздний протезный инфекционный эндокардит, острый, с поражением области аорто-сосудистого анастомоза (бактериологически *Staphylococcus aureus*). Частичный отрыв кондуита. Эмболии в головной мозг.

Состояние после супракоронарного протезирования восходящего отдела и дуги аорты сосудистым

протезом ATS medical 29 от 02.07.2009 г. по поводу расслаивающей аневризмы аорты 1 типа по Де-Бейки со сдавлением левой почечной артерии.

Назначен ванкомицин. Со следующего дня после начала антибиотикотерапии температура тела пришла в норму, и в дальнейшем не повышалась. Лечение ванкомицином продолжено в течение 28 дней. Показатели общего анализа крови и СРБ нормализовались. В связи с тем, что нарушения функции протеза были умеренными, от репротезирования было решено воздержаться. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии, рекомендовано проведение ЭхоКГ и наблюдение кардиохирурга в динамике.

Случай 2

Пациентка К., 19 лет. Страдала врожденным пороком сердца (бикуспидальный аортальный клапан, клапанный аортальный стеноз, аневризма восходящего отдела аорты, коарктация аорты, гипоплазия устья правой коронарной артерии, открытый артериальный проток, аномалия развития брахиоцефальных артерий). В 2014 г. произведено протезирование восходящего отдела аорты клапано-содержащим кондуитом с реимплантацией устьев коронарных артерий по Ventall — de Vono, истмопластика аорты, лигирование открытого артериального протока. Ухудшение состояния возникло 10 июля 2016 г. После длительного пребывания на пляже и употребления в пищу грибов и жирной сметаны появились головокружение, тошнота, головная боль, рвота. Пациентка и врач по месту жительства связали данное ухудшение с перегревом и погрешностями в диете. Очередное ухудшение состояния произошло 13 июля: появилась слабость в конечностях и двоение в глазах, нечеткость речи, заторможенность. Экстренно госпитализирована в отделение неврологии (в реанимацию). При объективном осмотре правосторонний гемипарез, глазодвигательные нарушения. По результатам МРТ головного мозга — множественные ишемические очаги. По данным ЭхоКГ нарушений функции протеза, дополнительных образований не выявлено. С момента госпитализации у больной наблюдалась лихорадка, получала левофлоксацин. Согласно результатам бактериологического исследования крови (*Staphylococcus aureus*) назначен ванкомицин с положительной динамикой в виде нормализации температуры. По ЧПЭхоКГ 26 августа выявлены следующие изменения: по периметру аортального фиброзного кольца визуализируется анэхогенное жидкостное пространство высотой до 1,9 см — полость абсцесса. При доплерографии в полости абсцесса определяется кровоток. Визуализируется дефект соединения кондуита с фиброзным кольцом, кровоток через него в полость абсцесса, поток сброса из полости абсцесса в полость правого предсердия. Вдоль стенок кондуита в восходящем отделе лоцируется гипозоногенное пространство. Заключение по данным ЧПЭхоКГ: признаки абсцесса аортального

фиброзного кольца с частичным отрывом аортального кондуита и дренированием в парааортальные ткани и в полость правого предсердия.

Клинический диагноз: поздний протезный инфекционный эндокардит, острый, с поражением протеза аортального клапана и аорты, трикуспидального клапана (бактериологически *Staphylococcus aureus*). Абсцесс области фиброзного кольца аортального клапана с дренированием в парааортальные ткани и в полость правого предсердия, частичный отрыв аортального кондуита. Ложная аневризма восходящей аорты. Осложнения: Эмболии в головной мозг, вторичный менингоэнцефалит, внутримозговая гематома правой лобной доли. Правосторонний гемипарез. Глазодвигательные нарушения. Вторичная постзастойная атрофия правого зрительного нерва.

Состояние после протезирования восходящего отдела аорты и дуги клапаносодержащим кондуитом Carbomedics 21мм-AP, № S1014 478-B с реимплантацией устьев коронарных артерий по методике Bentall — de Bono с истмопластикой аорты, лигирование открытого артериального протока (24.09.2014 г.).

Оперирована 01.09.16 г. Обнаружена парапротезная флегмона с частичным расплавлением правой коронарной артерии. Полость левого желудочка сообщается с ложной аневризмой аорты, отрыв протеза на 40% диаметра окружности, парапротезно-правопредсердная фистула. Произведено репротезирование восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом МедИнж АДМ 21мм, № 90972 с реимплантацией устья левой коронарной артерий по методике Bentall — de Bono, ушивание парапротезно-правопредсердной фистулы, удаление вегетаций из полости правого предсердия, обработка тканей антисептическим раствором.

Послеоперационный период осложнился пневмонией, септическим шоком, полиорганной недостаточностью, нарушениями ритма и проводимости. Несмотря на проведенное лечение, наступила смерть.

Патологоанатомический диагноз: основное заболевание. I 33.0. Поздний протезный инфекционный эндокардит, острый, с поражением протеза аортального клапана и аорты, трикуспидального клапана. Очаговый продуктивный миокардит. Абсцесс фиброзного кольца аортального клапана с дренированием в парааортальную жировую клетчатку, полость правого предсердия, частичный отрыв аортального кондуита, умеренная недостаточность трикуспидального клапана. Осложнение основного заболевания. Многоочаговое поражение головного мозга: вторичный менингоэнцефалит, внутримозговая гематома правой лобной доли.

Осложнения послеоперационного периода. Правосторонняя очаговая и сливная гнойная пневмония (бактериологически из легкого выделены *Kl. pneumoniae* 10⁸, *Ps. aeruginosa* 10⁸). Тяжелые дистро-

фические изменения печени, почек, миокарда. Очаговый некронефроз.

Состояние после операции протезирования восходящего отдела аорты и дуги клапаносодержащим кондуитом по поводу врожденного порока сердца, аневризмы аорты. Сопутствующие заболевания. Аномалия развития брахиоцефальных сосудов: аневризма проксимального отдела подключичной артерии. Мегаколон.

СЛУЧАЙ 3

Пациент П. 55 лет. Протезирование восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом с реимплантацией устьев коронарных артерий по Bentall de Bono по поводу истинной аневризмы аорты, бicuspidального аортального клапана, удаление тромбов из бифуркации проведено 01.07.2014 г. Ухудшение состояния произошло 17 августа 2016 г. — повышение температуры тела до 39°C с ознобом. Начата антибактериальная терапия. ЭхоКГ (7 сентября) — умеренная гипертрофия стенок левого желудочка, функция протеза не нарушена, дополнительных образований на нем не визуализировано. По результатам бактериологического исследования гемокультуры (7 сентября) выделен *Staphylococcus aureus*, чувствительный к цефалоспорином, карбапенемам. ЧПЭхоКГ (9 сентября) — в области фиброзного кольца по периметру кондуита визуализируется неоднородное по эхогенности пространство с наличием анаэрогенных включений, с небольшим кровотоком при доплерографии. Заключение. Признаки абсцесса области фиксации кондуита к фиброзному кольцу. По данным ЭКГ выявлена атриовентрикулярная блокада 1 степени, полная блокада правой ножки пучка Гиса. При ЧПЭхоКГ (10 октября) наблюдалось увеличение полости абсцесса, частичный отрыв протеза от фиброзного кольца в области аортально-митрального контакта с дренированием крови в парааортальные ткани, при доплерографии абсцесс полностью прокрашивается цветом.

Клинический диагноз: поздний протезный инфекционный эндокардит, острый, с поражением протеза аортального клапана и аорты, (бактериологически *Staphylococcus aureus*). Абсцесс области фиксации кондуита к фиброзному кольцу. Частичный отрыв протеза от фиброзного кольца в области аортально-митрального контакта с дренированием крови в парааортальные ткани. Состояние после протезирования восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом Carbomedics 27 мм-AP № S10384178-B с реимплантацией устьев коронарных артерий по методике Bentall- de Bono (01.07.2014 г.) по поводу аневризмы восходящего отдела аорты, бicuspidального аортального клапана. Атриовентрикулярная блокада 1 степени, полная блокада правой ножки пучка Гиса.

Проведена антибактериальная терапия в течение 8 недель. На фоне терапии — температура тела нормализовалась и больше не повышалась, анализы

крови и мочи в норме, признаки дисфункции протеза не прогрессировали, периферическое кровообращение не страдало. Принято решение воздержаться от операции.

Данный случай демонстрирует низкие возможности ТТЭхоКГ в ранней диагностике абсцессов корня аорты у носителей кондуитов, необходимость проведения ЧПЭхоКГ при первых подозрениях на инфекционное поражение этой области.

Случай 4

Пациент П., 30 лет. Перенес операцию протезирования восходящей аорты клапаносодержащим кондуитом по поводу аневризмы восходящей аорты (висцеральное проявление псориаптической артропатии) и расслаивающей аневризмы аорты в 2013 г. Ухудшение состояния возникло 23 сентября 2018 г., когда появилась тошнота, рвота, диарея, психические нарушения, психомоторное возбуждение. Предполагалось острое отравление, кишечная инфекция. Госпитализирован в центральную районную больницу, откуда был переведен в областную больницу. Состояние при поступлении тяжелое. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 125 в минуту, артериальное давление (АД) 100/60 мм рт.ст., при аускультации — шумов нет. При проведении ТТЭхоКГ — нарушений функции протеза, дополнительных образований на нем не выявлено. Общий анализ крови: гемоглобин (Hb) 180 г/л, эритроциты $5,91 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $15,7 \times 10^9/л$ (палочкоядерные нейтрофилы 22%, сегментоядерные нейтрофилы 59%, эозинофилы 5%, лимфоциты 9%, моноциты 5%), СОЭ 1 мм в час. Общий анализ мочи: белок 1,32 г/л, лейкоциты в большом количестве, эритроциты в боль-

шом количестве, гиалиновые цилиндры 4-5-6, бактерии в большом количестве в поле зрения. Биохимическое исследование крови: общий белок 56 г/л, мочевина 14,3 ммоль/л, креатинин 238 ммоль/л, аспаратаминотрансферазы (АСТ) 308 у/л, креатинкиназа 7283 у/л. МСКТ головного мозга с контрастированием: в правом полушарии в теменной доле — зона пониженной денситометрической плотности неправильной формы с четкими контурами 26,5×27×38 мм, в центральной части — участок повышенной плотности 16×22×9 мм, в затылочной доле участок пониженной плотности 13×28×27 мм, в левом полушарии в затылочной доле — зона пониженной денситометрической плотности размером 32×28×21 мм, в данной зоне прослеживаются сосуды и участок повышенной денситометрической плотности размером 16×10×7 мм. При контрастировании на участках геморрагического пропитывания определяется накопление контраста. Изменения в головном мозге расценены как множественные кардиоэмболические инфаркты обеих гемисфер головного мозга со вторичным паренхиматозным геморрагическим пропитыванием и образованием внутримозговых гематом. Бактериологическое исследование крови: *Staphylococcus aureus*. ЧПЭхоКГ (4 октября): по периметру фиброзного кольца полукруглообразно определяется неоднородное по эхоструктуре пространство, с анэхогенными включениями, шириной до 8 мм (абсцесс корня аорты). При цветовой доплерографии определяется кровоток в зоне отрыва кондуита от фиброзного кольца, дренирование абсцесса в правые отделы сердца, регургитация по области смыкания створок до уровня выходного тракта левого желудочка (рис. 1, 2).

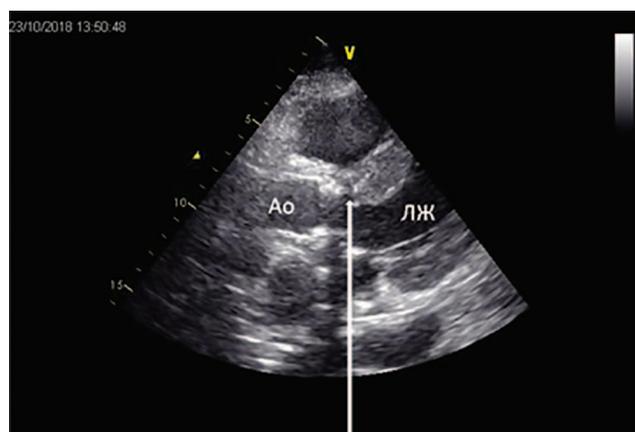


Рисунок 1. Чреспищеводное ЭхоКГ-исследование пациента П. ЛЖ – левый желудочек. Ao – аорта. Стрелкой показано место отрыва кондуита от фиброзного кольца аорты

Figure 1. Transesophageal echocardiography of patient P. LV – left ventricle. Ao – aorta. The arrow shows the zone of conduit detachment from the fibrous ring of the aorta

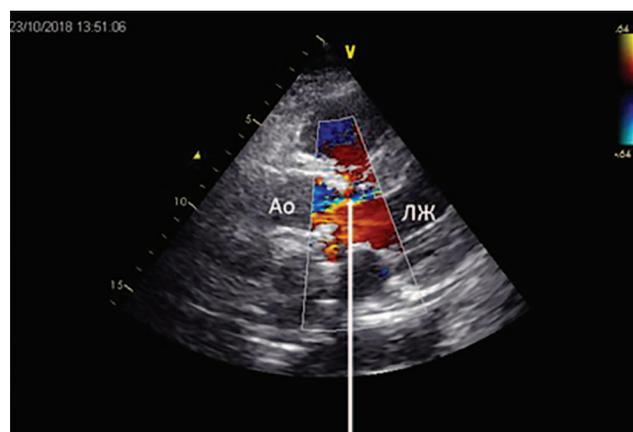


Рисунок 2. Чреспищеводное ЭхоКГ-исследование с цветной доплерографией пациента П. ЛЖ – левый желудочек. Ao – аорта. При цветовой доплерографии определяется кровоток в зоне отрыва кондуита от фиброзного кольца (стрелка)

Figure 2. Transesophageal Doppler echocardiography of patient P. LV – left ventricle. Ao – aorta. Color Doppler imaging determines blood flow in the zone of conduit detachment from the fibrous ring (arrow)

Клинический диагноз: поздний протезный инфекционный эндокардит, острый с поражением корня аорты, клапаносодержащего аортального кондуита, трикуспидального клапана (бактериологически *Staphylococcus aureus*). Абсцесс корня аорты, дренирование абсцесса в правые отделы сердца. Отрыв кондуита. Недостаточность трикуспидального клапана. Двусторонняя полисегментарная деструктивная пневмония. Плеврит. Кардиоэмболические инфаркты обеих гемисфер головного мозга. Множественные инфаркты селезенки и обеих почек. Нефрит.

Состояние после протезирования аортального клапана и восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом Carbomedics № 25/28 SN S 1086553-B с репротезированием устьев коронарных

артерий по методике Bentall- de Bono 11.07.2013 по поводу аневризмы восходящего отдела аорты. Осложнения: Множественные эмболии в головной мозг с вторичным паренхиматозным геморрагическим пропитыванием и образованием внутримозговых гематом малого объема.

Выполнена операция. В обеих плевральных полостях обнаружено около 500 мл серозного экссудата. Фиброзное кольцо аортального клапана представлено абсцессом с гнойным отделяемым. Протез аортального клапана держится на 5 П-образных швах (рис. 3).

Иссечена полость абсцесса и клапаносодержащий кондуит на расстоянии 5 см. Отсутствуют тромбы, вегетации, элементы, препятствующие движению протеза (рис. 4).

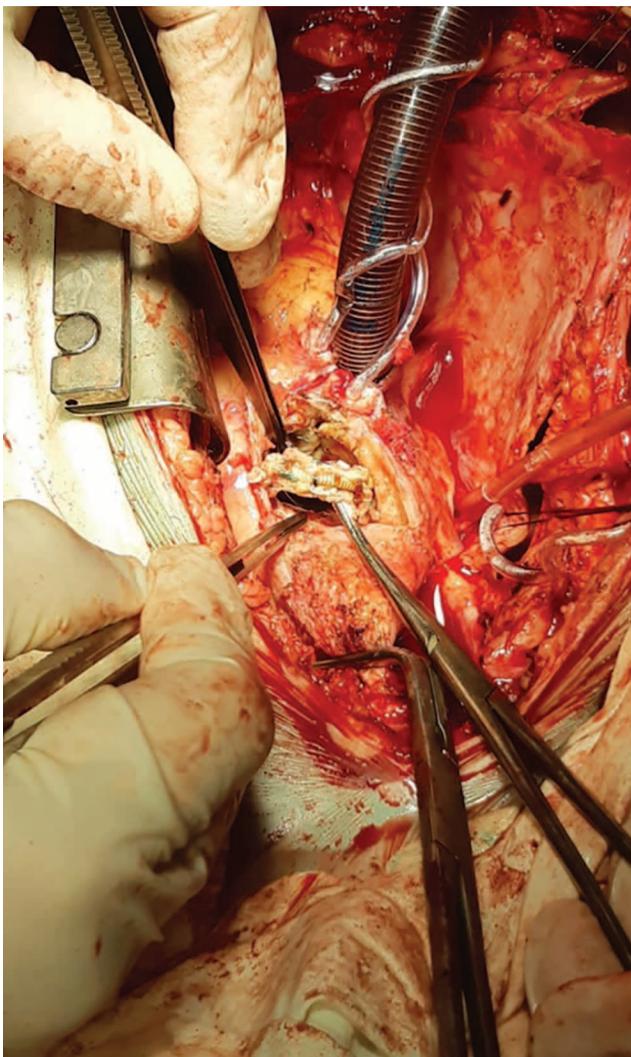


Рисунок 3. Этап операции – извлечение протеза. Протез пропитан сливкообразным гноем, свободно извлечен, зона фиксации сохранилась всего на 1/4 окружности манжеты

Figure 3. Stage of operation – prosthesis removal. Prosthesis is impregnated with creamy pus. Freely removed. The area of fixation of the prosthesis is preserved only for 1/4 of the cuff circumference



Рисунок 4. Извлеченный протез. Отсутствуют тромбы, вегетации, элементы, препятствующие движению протеза. Протез полностью сохранил свои функциональные возможности

Figure 4. Extracted prosthesis. There are no blood clots, vegetations or elements that interfere the movement of the prosthesis. The prosthesis fully retained its functionality

Протез полностью сохранил свои функциональные возможности. Полость левого желудочка, оставшаяся часть протеза обработаны 1,5% раствором перекиси водорода и раствором бетадина. Произведено репротезирование аортального клапана и восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом МедИнж 23/26 мм SN 102282. Перед имплантацией протеза устья правой и левой коронарной артерии соединены между собой сосудистым протезом 8 мм по методике Cabrol. Дистальная часть сосудистого протеза вшита в оставшийся протез. Сосудистый протез 8 мм имплантирован в клапаносодержащий кондуит. Выполнен шунт Cabrol в правое предсердие с использованием заплаты из PTFE и нити 4,0.

Послеоперационный период осложнился медиастинитом, сепсисом, септическим шоком, полиорганной недостаточностью. На фоне лечения антибиотиками резерва сохранялась фебрильная лихорадка. Было принято решение о рестернотомии с целью санации средостения. При переключении пациента с целью транспортировки в операционную — фибрилляция желудочков, разрядом дефибрилятора 270 Дж трижды восстановлена сердечная деятельность. Увеличена доза инотропной поддержки, посиндромная терапия, санационное дренирование полости перикарда. В связи с прогрессированием почечной недостаточности проводилась продленная заместительная почечная терапия на аппарате «Призмафлекс» с цитратной антикоагуляцией. Неоднократно — ротация антибактериальной терапии с учетом бактериологического исследования. Постепенно нарастали гемодинамические нарушения, потребовавшие увеличения доз инотропной терапии. 06 ноября 2018г. выполнена пункционная трахеостомия. Состояние постепенно ухудшалось, наблюдалась гипотония, нечувствительная к терапии, снижение сатурации. Интенсивное лечение в течение полутора месяцев эффекта не дало, пациент умер.

Патологоанатомический диагноз: основное заболевание. I 33.0. Инфекционный эндокардит протеза аортального клапана трикуспидального клапана, поздний, острый, бактериологически *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*. Абсцесс корня аорты, дренирование абсцесса в правые отделы сердца. Отрыв кондуита. Передний гнойный медиастинит. Фибринозный перикардит. Двусторонняя очаговая и сливная гнойная пневмония с абсцедированием в S9-S10 левого легкого (бактериологически из легкого выделена *Klebsiella pneumoniae* 10⁷). Множественные инфаркты почек и селезенки с организацией. Анемия (Hb 75г/л). Продуктивный миокардит. Гломерулит.

Осложнения основного заболевания. Множественные кардиоэмболические инфаркты обеих гемисфер головного мозга со вторичным паренхиматозным геморрагическим пропитыванием и образованием внутримозговых гематом малого объема. Тяжелые дистрофические изменения печени, почек, миокарда. Очаговый некронефроз (мочевина сыворотки крови 25,8 ммоль /л).

Состояние после протезирования аортального клапана, восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом Carbomedics № 25/28 SN S 1086553-B с репротезированием устьев коронарных артерий по методике Bentall — de Bono (11.07.2013г.) по поводу аневризмы восходящего отдела аорты.

СЛУЧАЙ 5

Пациент Б., 22 года. Четыре года назад перенес протезирование восходящей аорты по поводу аневризмы на фоне врожденного аортального порока. Заболел остро 16.04.2017г., без видимой причины повысилась температура тела до 38°C с ознобом. Принимал жаропонижающие препараты без эффекта. При поступлении состояние тяжелое. На коже сливающаяся геморрагическая сыпь. АД 100/70 мм рт.ст., ЧСС 94 в минуту. При аускультации в легких дыхательные везикулярные, хрипов нет, тоны сердца ритмичные, шумов нет. В анализе крови гемоглобин 141 г/л, лейкоциты 10,1×10⁹/л (палочкоядерные нейтрофилы 10%, сегментоядерные нейтрофилы 76%, лимфоциты 12%, моноциты 2%), эритроциты 4,3×10¹²/л, тромбоциты 81×10⁹/л, СОЭ 20 мм/час. Общий анализ мочи: белок 0,66 г/л, лейкоциты 1-3, эритроциты 6-8 в поле зрения. При проведении ТТЭхоКГ вегетаций нет, нарушений функции протеза не выявлено. ЧПЭхоКГ (24 апреля — через 5 дней от появления температуры) — патологических изменений не выявлено. На основании наличия следующих признаков — инородное тело в сердце, лихорадка до высоких цифр, иммунные нарушения (геморрагическая сыпь, протеинурия, гематурия), несмотря на отсутствие изменений по ЭхоКГ, с учетом личного клинического эмпирического опыта, выставлен диагноз «Инфекционный эндокардит». Начата терапия ванкомицином, эффекта от антибактериальной терапии не было. Далее при бактериологическом исследовании гемокультуры выделен *Staphylococcus aureus*, чувствительный к бензилпеницилину и цефалоспорином. Произведена смена антибиотика. На фоне лечения бензилпеницилином отмечен клинический эффект — температура тела нормализовалась, появился аппетит, исчезла кожная сыпь, отмечалась положительная динамика в лабораторных анализах. При проведении ЧПЭхоКГ отмечено увеличение объема эхопозитивных тканей в области аортального фиброзного кольца, в динамике других изменений не выявлено. Проведена антибактериальная терапия в течение четырех недель, после чего пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

Клинический диагноз: поздний протезный инфекционный эндокардит, острый, с поражением корня аорты (бактериологически *Staphylococcus aureus*). Протезирование восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом Carbomedics 25 мм, S\N S 1108497-B с реимплантацией устьев коронарных артерий по методике Bentall — de Bono по поводу аневризмы восходящего отдела аорты, врожден-

ного аортального порока (12.11.2013). Геморрагический васкулит. Гломерулит.

Этот случай демонстрирует возможности своевременного медикаментозного лечения для купирования инфекционного процесса без хирургического вмешательства.

Случай 6

Пациент А., 58 лет. В 2013 г. перенес операцию протезирования восходящей аорты клапаносодержащим кондуитом по поводу аневризмы аорты. 28 сентября 2018г. появилась лихорадка до 38°C и боли в правой поясничной области. Был госпитализирован. На фоне антибактериальной терапии возникли эпизоды повышения температуры до 39,5°C. ТТЭхоКГ (07 октября 2018г.) выявила увеличение обоих предсердий, гипертрофию стенок левого желудочка. Зон гипокинеза нет, сократительная способность миокарда удовлетворительная. В позиции аортального клапана и восходящего отдела аорты — клапаносодержащий кондуит. Трансаортальный градиент 14 мм рт.ст. Нарушений функции протеза нет. Дополнительных образований на протезе не лоцируется.

16 октября по результатам ЧПЭхоКГ найдены следующие изменения: на половину периметра фиброзного кольца аортального клапана визуализируется абсцесс высотой 1,0 см×2,0 см с наличием неоднородного содержимого и включением жидкостных компонентов. Кровотока в полости абсцесса не получено. Антибактериальная терапия продолжалась. 22 ноября 2018г. при проведении ЧПЭхоКГ отмечена отрицательная динамика: увеличение размеров абсцесса корня аорты (рис. 5).

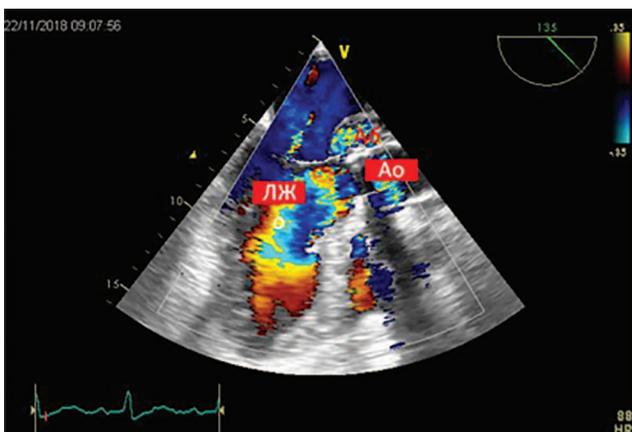


Рисунок 5. Чреспищеводное ЭхоКГ-исследование с цветовой доплерографией пациента А. ЛЖ – левый желудочек. Ао – аорта. Аб – абсцесс корня аорты. В полости абсцесса имеется кровоток (прокрашивается цветом)

Figure 5. Transesophageal Doppler echocardiography of patient A. LV – left ventricle. Ao – aorta. Ab – aortic root abscess. There is blood flow in the abscess cavity (stained with color)

Полость абсцесса анэхогенная, в полости визуализируются дополнительные гиперэхогенные тонкие пристеночные структуры (наложения фибрина и вегетации), высота полости абсцесса 2,2 см, распространяется на 2/3 фиброзного кольца аортального клапана и до 5,0 см вдоль восходящего отдела аорты. В полости абсцесса регистрируется интенсивный кровоток, имеется минимальный сброс в левое предсердие. При доплерографии значимой аортальной регургитации не выявлено, митральная регургитация незначительная. Заключение. Абсцесс корня аорты с признаками неполного отрыва кондуита и признаками дренирования в полость левого предсердия. Бактериологически из крови выделен *Staphylococcus epidermidis*.

Клинический диагноз: поздний протезный инфекционный эндокардит, острый с поражением корня аорты, клапаносодержащего аортального кондуита (бактериологически *Staphylococcus epidermidis*). Абсцесс корня аорты. Состояние после протезирования аортального клапана и восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом Carbomedics 25/58 № S 1065975-B с реимплантацией устьев коронарных артерий по методике Bentall — de Bono (21.02.2013г.). 29 ноября выполнена операция, во время которой обнаружен отрыв клапана от фиброзного кольца. Фиброзное кольцо аортального клапана представлено абсцессом с гнойным отделяемым. Протез держится на 7 П-образных швах. Между протезом и фиброзным кольцом — полость. Произведено репротезирование аортального клапана и восходящего отдела аорты клапаносодержащим кондуитом с реимплантацией устьев коронарных артерий по методике Cabrol, шунт Cabrol (длительность операции 9 часов 55 минут). 11.12.2018 имплантация ЭКС Vitatron E60DR в комплекте с электродами пассивной фиксации ЭЛБИ 221С-53/211С-58.

Течение послеоперационного периода осложнилось полиорганной недостаточностью с постепенным купированием всех симптомов на фоне длительного лечения. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Статистические данные о частоте развития ИЭ у лиц после протезирования восходящей аорты крайне ограничены. Имеющиеся в литературе немногочисленные сообщения позволяют сделать вывод о том, что протезный ИЭ у лиц после данных операций встречается относительно редко. Малашенков А.И. с соавт. (2009), обобщив отдаленные результаты протезирования аорты ксеноперикардальным кондуитом, содержащим механический клапан, отметили развитие ИЭ, ставшего причиной смерти, у трех пациентов из 121 [6]. В группе, изученной Ramos A. et al. (2016), из 3200 пациентов, страдавших доказанным ИЭ, 27 пациентов были носителями клапаносодержащих кондуитов [7]. По данным Monsefi N. et al. (2014) ИЭ встречается с частотой 0,3% у лиц,

оперированных в сроке до 5 лет, с частотой 3% при давности операции более 5 лет [8]. В нашей клинике Мы не встречали больных с ИЭ после протезирования восходящей аорты до 2014г., хотя такие операции выполняют в нашем центре более четверти века. Возможно, появление этих случаев связано с увеличением объемов операций по поводу аневризм восходящей аорты. Вместе с тем повсеместное увеличение числа операций по поводу аневризм восходящей аорты делает проблему ИЭ у таких пациентов актуальной. Из числа наших пациентов двое заболели ИЭ через два года после операции, один — в сроке 4 года и трое — через 5 лет после вмешательства.

Эндокардит у лиц, перенесших протезирование восходящей аорты, имеет свои особенности. В литературе присутствуют сообщения о частом поражении внеклапанных структур, что также наблюдалось и в нашей практике. Ramos A. et al. (2016) обнаружили околоклапанные абсцессы в 62,5% случаев ИЭ в этой группе [7]. Коллеги из Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева наблюдали абсцессы корня аорты с деструкцией тканей и образованием свищей, медиастинит со свищами на переднюю грудную стенку [2, 3, 4]. На сосудистый трансплантат инфекция, как правило, не распространяется [7].

У наших пациентов патологический процесс проявился развитием абсцесса корня аорты, парапротезной флегмоны, прорывами в правый желудочек, левое предсердие, отрывом протеза от кольца аорты. В одном случае развился медиастинит. Во всех случаях, с которыми мы столкнулись, не было вегетаций на створках и кольце протеза. Отсутствие вегетаций, которые являются одним из «больших» критериев ИЭ, определило возникновение диагностических трудностей. Выраженные параклапанные аневризмы могут быть визуализированы с помощью ТТЭхоКГ [9], но для ранней диагностики следует использовать ЧПЭхоКГ. Во всех описанных случаях ЧПЭхоКГ-исследование позволило визуализировать изменения в корне аорты, когда трансторакальная ЭхоКГ не позволяла этого сделать. Для диагностики аневризм корня аорты может быть также использовано МРТ-исследование сердца [9].

Несомненно, имеет значение личный опыт и представление о том, где наиболее вероятно развитие инфекционного процесса. Наибольшие трудности представляла диагностика в случае пациента, который встретился нам первым. По мере накопления клинического опыта время до установления диагноза сократилось от 2,5 месяцев до 11 дней.

Заключение

Лихорадка может быть поводом для обращения пациента к терапевту, врачу общей практики, инфекционисту, ревматологу. Для врачей этих специальностей осведомленность о клинических проявлениях

ИЭ у лиц — носителей аортального кондуита — важна в такой же степени, как для кардиолога и кардиохирурга. Знание особенностей ИЭ в данной группе больных позволит сократить время до установления диагноза, улучшить результаты лечения. Наличие лихорадки у лиц — носителей клапаносодержащего кондуита должно быть поводом сразу же заподозрить наличие ИЭ. Облегчить диагностику поможет учет таких признаков как наличие инородного тела в сердце, лихорадка до высоких цифр при отсутствии явных причин, воспалительные изменения в крови, изменения в моче, появление очагов во внутренних органах и головном мозге, подозрительных на отсевы. Очень важно помнить, что у носителей аортальных кондуитов инфекция может приводить к абсцессу корня аорты, трудно визуализируемому по ТТЭхоКГ. При малейшем подозрении на ИЭ у лиц, перенесших операцию протезирования восходящей аорты клапаносодержащим кондуитом, необходимо проведение ЧПЭхоКГ. Даже при отсутствии убедительных ЭхоКГ-признаков ИЭ у пациентов, не имеющих явных альтернативных причин для лихорадки, следует подозревать ИЭ и в соответствии с этим диагнозом проводить лечение. Изменения по ЭхоКГ могут появиться поздно, когда медикаментозное лечение станет неэффективным, а операция — рискованной. Целесообразно многократно повторять бактериологическое исследование крови. Ранняя диагностика повышает шансы пациента на выздоровление: в нашей группе у трех пациентов из шести медикаментозное лечение было успешным и пациентам не потребовалось хирургическое лечение.

Вклад авторов

Н.А. Морова — вклад автора в разработку концепции и дизайна, роль автора в сборе данных, написание рукописи, роль автора в окончательном утверждении, согласие быть ответственным за все этапы работы.

В.Н. Цеханович — роль автора в сборе данных и проверке критически важного интеллектуального содержания, роль автора в окончательном утверждении для публикации.

Contribution of Authors

N.A. Morova — the contribution of the author to the development of the concept and design, the role of the author in collecting data, writing the manuscript, the role of the author in the final statement, consent to be responsible for all stages of the work.

V.N. Tsekanovich — the role of the author in collecting data and verifying critical intellectual content, the role of the author in the final statement for publication.

Список литературы/References:

1. Olsson C., Thelin S., Stahle E. et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection: Increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation*, 2006; 114:2611–8.
2. Кокоев М.Б., Мироненко В.А., Рычин С.В. и др. Особенности повторных операций с применением криосохраненного аллогraftа и синтетического кондуита при протезном эндокардите

- с деструкцией корня аорты. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева «Сердечно-сосудистые заболевания». 2016; 17(53): 30.
- Kokoev M.B., Mironenko V.A., Rychin S.V. et al. Features of repeated operations using a cryopreserved allograft and synthetic conduit for prosthetic endocarditis with aortic root destruction. Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistyye zabolevaniya». 2016; 17(53): 30. [In Russian].
3. Кокоев М.Б., Мироненко В.А., Рычин С.В. и др. Повторные вмешательства на восходящей аорте и дуге. Современные аспекты. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева «Сердечно-сосудистые заболевания». 2017; 18(53): 23.
Kokoev M.B., Mironenko V.A., Rychin S.V. et al. Repeated interventions on the ascending aorta and the arch. Modern aspects. Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistyye zabolevaniya». 2017; 18(53): 23. [In Russian].
 4. Мироненко В.А., Рычин С.В., Кокоев М.Б. и др. Применение криосохраненного аллогraftа при повторных операциях по поводу распространенной инфекции корня аорты, медиастинита и протезного эндокардита. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2017; 6(59): 375-85.
doi: 10.24022/0236-2791-2017-59-6-375385.
Mironenko V.A., Rychin S.V., Kokoev M.B. et al. Use of cryopreserved allograft in reoperations in cases of extended aortic root infection, mediastinitis and prosthetic endocarditis. Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2017; 6(59): 375-85.
doi: 10.24022/0236-2791-2017-59-6-375385. [In Russian]
 5. Каледа В.И., Болдырев С.Ю., Барбухатти К.О. Профессор Хью Бенталл (1920–2012) и протезирование восходящей аорты (к 50-летию операции Бенталла). Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016; 20(2): 120–6.
doi: 10.21688-1681-3472-2016-2-120-126
Kaleda V.I., Boldyrev S.Yu., Barbukhatti K.O. Professor Hugh Bentall (1920—2012) and his operation for replacement of the ascending aorta (50th anniversary of Bentall procedure). Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya 2016; 20(2): 120–6.
doi: 10.21688-1681-3472-2016-2-120-126. [In Russian]
 6. Малашенков А.И., Русанов Н.И., Терещенко В.И. и др. Отдаленные результаты имплантации ксеноперикардиальных кондуитов при хирургической коррекции аневризм восходящей аорты. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2009; 10(53): 23.
Malashenkov A.I., Rusanov N.I., Tereshchenko V.I. et al. Long-term results of xenopericardial conduit implantation during surgical correction of ascending aortic aneurysms. Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistyye zabolevaniya». 2009; 10(53): 23. [In Russian].
 7. Ramos A., García-Montero C., Moreno A. et al. Endocarditis in patients with ascending aortic prosthetic graft: a case series from a national multicentre registry. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2016; 50(6): 1149–57. doi.org/10.1093/ejcts/ezw190.
 8. Monsefi N., Zierer A., Risteski P. et al. Long-term results of aortic valve resuspension in patients with aortic valve insufficiency and aortic root aneurysm. Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2014; 18(4): 432–37. doi.org/10.1093/icvts/ivt530.
 9. Kobayashi A., Nakazato K., Jin Y. et al. The ascending aorta pseudoaneurysm with myocardium rupture complicated with prosthetic valve infective endocarditis after aortic valve replacement. JGPR. 2014; 2: 155. doi:10.4172/2329-9126.1000155.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРА ГЛЮКАГОНА RVT-1502 ПРИ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА, НЕКОНТРОЛИРУЕМОМ ПРИ МОНОТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ: 12-НЕДЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ИЗМЕНЕНИЕМ ДОЗЫ

EFFICACY AND SAFETY OF THE GLUCAGON RECEPTOR ANTAGONIST RVT-1502 IN TYPE 2 DIABETES UNCONTROLLED ON METFORMIN MONOTHERAPY: A 12-WEEK DOSE-RANGING STUDY

Цели и задачи:

Оценить эффективность и безопасность RVT-1502, нового перорального антагониста рецептора глюкагона, у пациентов с диабетом 2 типа, неадекватно контролируемым метформином.

Материалы и методы:

Во 2 фазу двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования были включены пациенты с диабетом 2 типа (n=166), получающие стабильную дозу метформина. Пациенты были рандомизированы (1: 1: 1) в группы: плацебо или RVT-1502 5, 10 или 15 мг. Исследуемый препарат/плацебо назначался один раз в день в течение 12 недель. Первичная конечная точка: изменение уровня в HbA1c по сравнению с исходными значениями для каждой дозы RVT-1502 по сравнению с плацебо. Вторичные конечные точки: изменение уровня глюкозы в плазме натощак по сравнению с исходными значениями и оценка безопасности.

Полученные результаты:

На фоне 12-недельного назначения RVT-1502 было выявлено снижение уровня HbA1c по сравнению с плацебо на 0,74%, 0,76% и 1,05% в группах 5, 10 и 15 мг (p < 0,001) соответственно, а также снижение уровня глюкозы натощак на 2,1, 2,2 и 2,6 ммоль/л (p < 0,001). Процент пациентов, достигших уровня HbA1c < 7,0%, составил 19,5% в группе плацебо и 39,5%, 39,5% и 45,0% в группе пациентов, получавших RVT-1502 5, 10 и 15 мг соответственно

(p < 0,02 по сравнению с плацебо). Эпизоды гипогликемии регистрировались редко и не было зарегистрировано ни одного эпизода тяжелой гипогликемии.

В группах пациентов, которые получали RVT-1502 было выявлено повышение уровней трансаминаз, но оно было обратимым и, по-видимому, не зависело от дозы, не было выявлено изменения со стороны других биохимических маркеров поражения печени. Не было получено различий между исследуемыми группами по изменению веса и липидного спектра. Связанное с применением RVT-1502 повышение артериального давления не зависело от дозы.

Выводы:

Антагонист к рецепторам глюкагона RVT-1502 значительно снижает HbA1c и тощаковой глюкозы. В результате исследования была продемонстрирована безопасность исследуемого препарата. Полученные результаты позволяют продолжить клинические исследования антагониста к рецепторам глюкагона RVT-1502.

Pettus J.H., D'Alessio D., Frias J.P., Vajda E.G., Pipkin J.D., Rosenstock J., Williamson G., Zangmeister M.A., Zhi L., Marschke K.B. *Diabetes Care*. 2019 Nov 6. pii: dc191328. doi: 10.2337/dc19-1328. [Epub ahead of print] <http://care.diabetesjournals.org/cgi/primidlookup?view=long&pmid=31694861>

Н.М. Никитина*, **О.Л. Александрова,**
Е.Н. Скрябина, Н.А. Магдеева

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии
лечебного факультета, Саратов, Россия

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАК ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У БОЛЬНОЙ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

N.M. Nikitina*, **O.L. Aleksandrova,**
Ye.N. Skryabina, N.A. Magdeeva

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky,
the Ministry of Healthcare of Russia, Saratov, Russia

INFECTIOUS COMPLICATIONS AS PREDICTORS OF ADVERSE OUTCOME IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (CLINICAL CASE)

Резюме

Системная красная волчанка — это системное аутоиммунное заболевание. За последние десятилетия в ее лечении достигнуты большие успехи. Однако смертность при системной красной волчанке остается по-прежнему высокой. Неблагоприятный исход может наступить при возникновении поражении почек, нервной системы, тяжелых гематологических нарушениях и т.д. Одним из факторов неблагоприятного прогноза является присоединение инфекционных осложнений. В статье представлено проспективное клиническое наблюдение тяжелого течения системной красной волчанки с летальным исходом. Пациентка наблюдалась в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова с 2007 по 2014 гг. Наличие высокой активности заболевания, полисиндромность поражения — полиартрит, волчаночный нефрит, гепатит, лейкопения, рецидивирующий язвенно-некротический кожный васкулит требовали назначения высоких доз иммуносупрессивных препаратов. Прогрессирующее течение заболевания, резистентность к гормональной терапии, быстрое присоединение инфекционных осложнений определяло прогноз для жизни пациентки как крайне неблагоприятный. Фоном к развитию осложнений являлась стойкая аутоиммунная лейкопения. На фоне сочетанной терапии — применения высоких доз глюкокортикоидов внутрь и в режиме пульс-терапии, антибактериальных препаратов широкого спектра действия, внутривенного введения иммуноглобулина, средств, улучшающих трофику и микроциркуляцию тканей, удалось не только подавлять активность заболевания, но и восстанавливать функциональную активность пациентки, сохранять низкую активность заболевания на протяжении трех лет и продлить жизнь молодой пациентки на восемь лет. Неблагоприятное сочетание высокой активности системной красной волчанки с рецидивирующими инфекциями мягких тканей затрудняло проведение терапии; лейкопения и присоединение вторичной инфекции делало невозможным использование адекватных доз цитостатических и назначение генно-инженерных биологических препаратов, что и привело к гибели пациентки.

Ключевые слова: системная красная волчанка, тяжелое течение, язвенно-некротический кожный васкулит, лейкопения, лечение системной красной волчанки, инфекционные осложнения

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Наталья Михайловна Никитина, e-mail: nikina02@yandex.ru

*Contacts: Natalia M. Nikitina, e-mail: nikina02@yandex.ru

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.07.2019 г.

Принята к публикации 01.10.2019 г.

Для цитирования: Никитина Н.М., Александрова О.Л., Скрябина Е.Н. ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАК ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У БОЛЬНОЙ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ). Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 460-466. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-460-466

Abstract

Systemic lupus erythematosus is a systemic autoimmune disease. Over the past decades, great success has been achieved in its treatment. However, mortality in systemic lupus erythematosus is still high. An adverse outcome may occur because of kidney damage, damage of the nervous system, severe hematological disorders, etc. The factor of unfavorable prognosis is infectious complications.

The article presents a prospective clinical observation of a fatal case of severe course of systemic lupus erythematosus. The patient was treated in the rheumatology department of the State Regional Clinical Hospital in Saratov from 2007 to 2014.

The presence of high disease activity, multiple system disorders — polyarthritis, lupus nephritis, hepatitis, leukopenia, and recurrent necrotizing cutaneous vasculitis required the administration of high doses of immunosuppressive drugs.

The progressive course of the disease, resistance to hormonal therapy, the rapid development of infectious complications made the prognosis for the patient's life extremely unfavorable. Persistent autoimmune leukopenia was the background condition for the development of complications.

We used combined therapy — the oral administration of high doses of glucocorticoids together with intravenous injections (pulse therapy), broad-spectrum antibacterial drugs, intravenous immunoglobulin, drugs that improve tissue trophicity and microcirculation. It was possible to decrease the disease activity, and also to restore the functional activity of the patient, to maintain low disease activity for 3 years, to prolong the life of a young patient by 8 years. The adverse combination of high activity of systemic lupus erythematosus with recurrent soft tissue infections caused difficulties for the therapy. Administration of adequate doses of cytostatic and biological agents were impossible due to leukopenia and secondary infection, which led to the death of the patient.

Key words: systemic lupus erythematosus, severe course, necrotizing cutaneous vasculitis, leukopenia, treatment of systemic lupus erythematosus, infectious complications

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interests.

Sources of Funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 01.07.2019

Accepted for publication on 01.10.2019

For citation: Nikitina N. M., Aleksandrova O. L., Skryabina Ye. N. INFECTIOUS COMPLICATIONS AS PREDICTORS OF ADVERSE OUTCOME IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (CLINICAL CASE). The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 460-466. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-460-466

АНА — антинуклеарные антитела, ВИГ — внутривенный иммуноглобулин, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ГК — глюкокортикоиды, ИО — инфекционные осложнения, МП — метилпреднизолон, СКВ — системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) — это системное аутоиммунное заболевание, для которого характерны потеря толерантности к ядерным антигенам, нарушение активации Т- и В-лимфоцитов с дальнейшей поликлональной активацией В-лимфоцитов, вырабатывающих антитела, образованием иммунных комплексов, приводящих к повреждению различных органов и тканей [1]. За последние десятилетия в лечении СКВ достигнуты большие успехи [2]. Однако смертность при СКВ остается по-прежнему высокой. По данным литературы вероятность летальных исходов при СКВ в 2-5 раз выше, чем в популяции. Одним из факторов неблагоприятного прогноза является присоединение инфекционных осложнений (ИО) [3].

По данным ревматологического отделения ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) среди 8 умерших в 2018 году в стационаре пациентов 3 имели диагноз «Системная красная волчанка».

В анамнезе у 2 из 3 пациентов были указания на инфекцию в анамнезе (у 1 — на перенесенный кавернозный туберкулез, у 1 диагностировали сепсис на фоне иммуносупрессии). В то же время ни в одном из этих случаев инфекция не явилась непосредственной причиной смерти. Как известно, при рецидивирующем характере инфекции прогноз заболевания утяжеляется.

Ранее мы представляли случай сочетания тяжелого течения СКВ и инфекции кожи [4]. Наблюдение за пациенткой продолжалось в дальнейшем.

Представляем результаты проспективного клинического наблюдения за больной М.З., 1983 года рождения, которая наблюдалась в отделении ревматологии ГУЗ «Областная клиническая больница» (ОКБ) г. Саратова с 2007 по 2014 год.

Из анамнеза известно, что с февраля 2007 года после острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) появились лихорадка (37,7-38,1°C), при-

пухлость мелких суставов кистей, стоп, покраснение и зуд в области переносицы и щек после инсоляции. В апреле 2007 года больная поступила для обследования и уточнения диагноза в ревматологическое отделение ГУЗ «ОКБ» г. Саратова. Изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, пищеварения, нервной системы выявлено не было. Анамнез жизни — без особенностей. При объективном обследовании выявлен полиартрит, при лабораторном исследовании обнаружены лейкопения ($2,5 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 43 мм/ч, признаки нефрита (микрогематурия, протеинурия — 1,2 г/л), фильтрационная функция почек сохранена (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 92 мл/мин/1,73 м² по формуле MDRD), выявлялись положительные антитела (АТ) к ДНК.

Был установлен диагноз: СКВ, острое течение по началу заболевания, активность II, нефрит, лейкопения, полиартрит, фотодерматит. Индекс активности СКВ SELENA-SLEDAI составил 15 баллов. Динамика основных клинико-лабораторных проявлений, лечения больной представлена на рис. 1.

Больной были назначены внутрь метилпреднизолон (МП) 44 мг/сутки в течение месяца с дальнейшим снижением дозы, гидроксихлорохин 200 мг/сутки, препараты кальция, гастропротекторы, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). В связи с нефритом начата программная пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК) по 500-1000 мг в режиме 1 раз в месяц.

В течение последующих двух лет (июнь 2007 — май 2009 гг.) болезнь прогрессировала: отмечалось появление кожного васкулита, афтозного стоматита, гепатита (повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы в 3,5 — 12,5 раз), сохранение стойкой лейкопении ($2,7-3,2 \times 10^9/\text{л}$), умеренной протеинурии (0,6-1,8 г/л). Результаты исследования на ВИЧ, вирусные гепатиты были отрицательными. Индекс активности СКВ (SELENA-SLEDAI) при прогрессировании СКВ составлял 17-31 балл.

Несмотря на коррекцию терапии с октября 2007 года (увеличение дозы МП внутрь до 52 мг в день, продолжение программной пульс-терапии МП 1 раз в 3-4 недели в сочетании с плазмаферезом, добавление к лечению гепатопротекторов), эффект от лечения был кратковременным и неполным. У больной сохранялись явления кожного васкулита, гепатита, нефрита, лейкопения.

С июля 2008 года течение СКВ утяжелилось не только за счет нарастания активности СКВ, но и присоединения ИО. В течение последующих 2-3 месяцев последовательно отмечались формирование абсцесса правой ягодицы, левого голеностопного сустава, гнойный бурсит правого локтевого сустава. С учетом рецидивирующих гнойных ИО, фебрильной лихорадки с ознобами, палочкоядерного сдвига до 40%, появления спленомегалии, был диагностирован сепсис у больной с высокой активностью СКВ. При по-

севе крови на стерильность был обнаружен золотистый стафилококк. Проводилась антибактериальная терапия цефалоспоридами III-IV поколения, карбапенемами, продолжалось лечение высокими дозами ГК внутрь и в виде пульс-терапии, дополнительно осуществлялось внутривенное введение иммуноглобулина (ВИГ) суммарно 250 мл. Кратковременное улучшение состояния наступило в ноябре-декабре 2008 года (рис. 1).

Несмотря на проводимую терапию, с февраля 2009 года отмечалось прогрессирование афтозного стоматита, дерматита, гепатита (повышение АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в 16,5, 6,3 и 20,0 раз соответственно). Наблюдалось усиление проявлений кожного васкулита, появление ладонного капиллярита, участков ишемизированной ткани на коже кистей, стоп, груди, локтевых суставов, коленных суставов с явлениями некроза, самопроизвольное вскрытие абсцесса левой ягодицы, сохранение лихорадки до 39 °С с ознобом. В связи с отсутствием эффекта пульс-терапия ГК проводилась в большем объеме (по 1000 г № 1-3 через 3 недели), по-прежнему использовались высокие дозы МП внутрь (32-40 мг в сутки), продолжалось лечение цефалоспоридами III-IV поколения в высоких дозах.

Состояние больной продолжало ухудшаться. В апреле-мае 2009 года при лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «ОКБ» состояние больной было расценено как крайне тяжелое, что было обусловлено активностью СКВ, рецидивирующей гнойной инфекцией кожи и мягких тканей, сепсисом. У больной вновь усилились все проявления СКВ: язвенный стоматит, дигитальный артериит, люпус-хейлит, лейкопения, прогрессировал нефрит, присоединился васкулит сетчатки, выявлялись положительные АТ к ДНК в высоком титре (175 Ед/мл), положительный антинуклеарный фактор. Сохранение фильтрационной функции почек (СКФ 94 мл/мин/1,73 м²) при наличии патологии почек позволило сделать заключение о наличии 1 стадии хронической болезни почек (ХБП). Уровень суточной альбуминурии не исследовался.

Маркеры антифосфолипидного синдрома были отрицательными, показатели коагулограммы — в пределах нормы. Ведущим и наиболее грозным проявлением СКВ являлся язвенно-некротический васкулит с участками глубокого некроза в области коленного сустава, локтевого сустава, на пальцах кистей, на коже стоп, груди.

В дальнейшем у больной появился сухой некроз ногтевой фаланги II пальца левой кисти. Диагноз в этот период времени был сформулирован следующим образом:

СКВ, острое течение, активность III степени (индекс SELENA — SLEDAI — 31 балл). Фотодерматит. Сетчатое ливедо. Ладонный капиллярит. Распространенный кожный васкулит. Язвенно — некротическое поражение кожи и слизистых оболочек. Люпус-хейлит.

	2007 г.			2008 г.			2009 г.			X-2009 г. – IX-2012 г.		2013 г.	2014 г.	2014 г.		
	IV	VI	X-XII	III	VII	XI-XII	II	IV-V	VI	VIII	X-09	I-IX	V-XII	V	VI-VII	4/X
Лихорадка, °C	38,1	36,9	37,8	37	38-39	37,1	39	38-39	36,9	36,8	36,6	38,1	38,3	38,3	36,9	37,1
Дерматит																
Кожный васкулит (язвенно-некротический)																
Инфекционные осложнения																
				сепсис			сепсис			остеомиелит		влажная гангрена				
АСТ, е/л	32	185	123	82	648	170	656	530	65	37	28	45	38	42	32	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	2,5	3,0	1,7	2,5	2,0	3,2	2,6	2,81	4,9	6,2	4,5	3,1	3,7	3,9	4,2	
СОЭ, мм/ч	43	28	37	27	48	20	40	52	30	20	14	35	28	40	20	
Суточная протеинурия, г/л	1,2	1,1	0,7	0,6	0,7	0,2	0,2	1,8	0,4	0,3	отр	1,4	0,6	0,7	0,6	
Эритроцитурия (п/зр)	8	6	20	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Альбумин, г/л	36	34	32	34	31	38	30	34	30	35	33	30	32	28	32	
ГГТП ,ед/л	25	45	55	64	990	458	988	230	180	60	42	45	40	48	40	
SELENA-SLEDAI баллы	15	17	17	6	18	9	16	31	12	8	4	21	16	14	6	
Лечение:																
ГК per os (МП, мг)	44	24	52	20	32-40	12	32	40	32	16	8	24	8	8	8	
пульс-терапия МП, мг	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓		↓↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓		
	500-1000		1000		500	500	1000	500	750		500	500-750	500			
плазмаферез			↓		↓↓↓											
антибиотики					+	+	+	+	+			+	+	+		
иммуноглобулин, мл					250			500				150		150		
Алпростадил, мкг								100								
Азатиоприн, мг										50	75		50		50	50
Гидроксихлорахин, мг	200		200	200		200		200			200	200	200	200	200	200

Смерть

Рисунок 1. Динамика основных клинико-лабораторных проявлений, лечения больной М.

	2007			2008			2009			X-2009 – IX-2012		2013	2014	2014	2014	
	IV	VI	X-XII	III	VII	XI-XII	II	IV-V	VI	VIII	X-09	I-IX	V-XII	V	VI-VII	4/X
Fever, °C	38.1	36.9	37.8	37	38-39	37.1	39	38-39	36.9	36.8	36.6	38.1	38.3	38.3	36.9	37.1
Dermatitis																
Cutaneous vasculitis (necrotizing ulcerative)																
Infectious complications																
				sepsis			sepsis			osteomyelitis		wet gangrene				
AST, U/l	32	185	123	82	648	170	656	530	65	37	28	45	38	42	32	
White blood cells, 10 ⁹ /l	2.5	3.0	1.7	2.5	2.0	3.2	2.6	2.81	4.9	6.2	4.5	3.1	3.7	3.9	4.2	
ESR, mm/h	43	28	37	27	48	20	40	52	30	20	14	35	28	40	20	
Daily proteinuria, g/l	1.2	1.1	0.7	0.6	0.7	0.2	0.2	1.8	0.4	0.3	neg	1.4	0.6	0.7	0.6	
Hematuria (per HPF)	8	6	20	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Albumin, g/l	36	34	32	34	31	38	30	34	30	35	33	30	32	28	32	
GGT, U/l	25	45	55	64	990	458	988	230	180	60	42	45	40	48	40	
SELENA-SLEDAI	15	17	17	6	18	9	16	31	12	8	4	21	16	14	6	
Treatment:																
GC per os (MP, mg)	44	24	52	20	32-40	12	32	40	32	16	8	24	8	8	8	
pulse MP therapy, mg	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓		↓↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓		
	500-1,000		1,000		500	500	1,000	500	750		500	500-750	500			
plasmapheresis			↓		↓↓↓											
Antibacterial agents					+	+	+	+	+			+		+	+	
Immunoglobulin, m					250			500				150		150		
Alprostadil, µg								100								
Azathioprine, mg										50	75		50		50	50
Hydroxychloroquine, mg	200		200	200		200		200			200	200	200	200	200	200

Death

Figure 1. Changes of the main clinical and laboratory signs and the treatment of patient M.

Дигитальный артериит с формированием сухого некроза ногтевой фаланги II пальца левой кисти. Нефрит (ХБП С1). Лейкопения, гепатит, васкулит сетчатки. Положительные АТ к ДНК, антинуклеарные антитела (АНА). Полиартрит в анамнезе.

Сепсис, острое течение. Вскрытие абсцесса мягких тканей левого бедра 04.2009 (рис. 2). Инфицированная рана правого предплечья, инфильтрат правой ягодицы.

Осл.: Медикаментозный синдром Иценко — Кушинга. Вторичная артериальная гипертензия.

На фоне массивной антибактериальной терапии (цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы, фторхинолоны, противогрибковые препараты), приема МП внутрь в дозе 28 — 40 мг/сутки, пульс-терапии МП 500-750 мг № 6 с интервалом в 14 дней, дополнительного введения обычного (500 мл) и противостафилококкового иммуноглобулина 100 МЕ № 1, средств, улучшающих трофику и микроциркуляцию тканей (в/в инфузии пентоксифиллина, актовегина, алпростадила), состояние больной постепенно начало улучшаться. У пациентки нормализовалась температура тела, отмечены уменьшение выраженности кожного васкулита, исчезновение нарушений со стороны сетчатки, снижение активности гепати-

та, повышение уровня эритроцитов, лейкоцитов. После формирования демаркационной линии была проведена экзартикуляция II пальца левой кисти.

В результате проведенного лечения наступило стойкое улучшения состояния больной. Было начато снижение дозы пероральных ГК, в качестве базисной терапии с учетом гепатита и нефрита была назначена цитостатическая терапия — азатиоприн 50 мг в сутки внутрь.

На протяжении трех последующих лет (с октября 2009 по сентябрь 2012 гг.) на фоне поддерживающих доз иммуносупрессивных препаратов (МП 8 мг/день внутрь, азатиоприн 50-75 мг/сутки, гидроксихлорохина 200 мг/сутки) активность СКВ была минимальной. Периодически отмечались умеренные проявления дерматита, небольшое повышение уровня иммунологических маркеров, изредка — умеренная лейкопения. Нефрит, гепатит, кожный васкулит, ИО не рецидивировали.

С января 2013 года у больной вновь наблюдалось нарастание активности СКВ, рецидивирование инфекции мягких тканей на фоне кожного васкулита. Пациентка неоднократно находилась на лечении в ревматологическом и периодически — в гнойном отделении ГУЗ «ОКБ». Проявления СКВ были прежними: вначале кожный васкулит, дерматит, фебрильная лихорадка, лейкопения, спустя полгода — тяжелый язвенно-некротический васкулит с глубокими язвами кожи ягодиц, бедер, умеренно выраженный нефрит (суточная протеинурия 1,4 г/л), значительное повышение уровня антител к ДНК.

В январе 2013 г. течение СКВ осложнилось присоединением остеомиелита средней и ногтевой фаланг III пальца правой кисти, развившемся после травмы, в мае 2014 г. — развитием влажной гангрены правой кисти. Лечение осуществлялось совместно ревматологами и хирургами. Больной вновь были увеличены дозы МП до 24 мг/сутки внутрь со снижением в дальнейшем до 12 мг/сутки, продолжен прием гидроксихлорохина 200 мг/сутки. После купирования ИО проводилась программная терапия МП 500,0-750 мг 1 раз в 1-2 месяца, лечение малыми дозами азатиоприна (50 мг/сутки). В период присоединения ИО проводилась длительная (в течение 1,5 месяцев) терапия антибактериальными препаратами, ВИГ, осуществлялась хирургическая обработка ран. С учетом ИО адекватная доза цитостатических препаратов, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) по-прежнему не могли быть назначены. В этот период времени на фоне лечения активность СКВ снижалась незначительно. Индекс SELENA-SLEDAI при улучшении составлял от 6 до 11 баллов. Относительная стабилизация состояния пациентки отмечалась в июне-июле 2014 г. после купирования явлений влажной гангрены: не рецидивировали кожный васкулит, гепатит, не нарастали суточная протеинурия, лейкопения. Больная принимала 15 мг/сутки МП внутрь, гидроксихлорохин 200 мг/сутки. Самочувствие расценивалось



Рисунок 2. В области верхней трети левого бедра — глубокая язва мягких тканей с участками некроза, гнойным содержимым, частично кровавистыми корочками. В области нижней части ягодицы слева — грубый рубец после самопроизвольного вскрытия абсцесса мягких тканей

Figure 2. In the region of the upper third of the left thigh, there is a deep soft tissue ulcer with foci of necrosis, suppurative exudate and partially with bloody crusts. In the area of the lower part of the left buttock, there is a rough scar after spontaneous opening of an abscess of soft tissues

как удовлетворительное. Была выписана на амбулаторное лечение.

В дальнейшем пациентка исчезла из нашего поля зрения.

Позже нам удалось выяснить, что осенью 2014 года после контакта с больным ребенком у больной появились насморк, сухой кашель, боли в горле, в мышцах, повышение температуры тела 37,6-38,8°C с ознобом, общая слабость, одышка, кровохарканье. Больная была госпитализирована в стационар по месту жительства. При явлениях нарастающей легочной недостаточности 04.10.2014 года наступила смерть больной. По документам причиной смерти была признана тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). В то же время с учетом рецидивирующих инфекций, лейкопении нельзя исключить развитие инфекционно-токсического шока, что и послужило причиной резкого ухудшения состояния и гибели пациентки.

Обсуждение

Клиническая картина СКВ очень разнообразна, а течение зачастую непредсказуемо. Дебют СКВ в представленном клиническом наблюдении у больной без тяжелого поражения внутренних органов и выраженных гематологических проявлений с хорошим первоначальным ответом на терапию ГК не предполагал тяжелого течения СКВ в дальнейшем.

Особенностью течения СКВ у больной явилось развитие гепатита с выраженным синдромом цитолиза, холестаза, умеренным снижением уровня альбумина, наличие язвенно-некротического васкулита кожи, упорной лейкопении. Другой особенностью течения заболевания было присоединение тяжелых рецидивирующих ИО кожи и мягких тканей, развитие остеомиелита, влажной гангрены правой кисти. Несмотря на последние достижения в ревматологии, лечение СКВ по-прежнему является сложной задачей. Высокодозовая цитостатическая терапия циклофосфамидом, показанная в случаях тяжелого васкулита, нефрита, при данном сочетании осложняющих факторов у пациентки была невозможна.

Традиционное лечение тяжелой СКВ с использованием высоких доз ГК внутрь и в виде пульс-терапии, применение цитостатиков, ВИГ не всегда бывает эффективным. С учетом наличия тяжелого гепатита, кожного васкулита, неэффективности проводимой терапии, к лечению целесообразно было бы добавить терапию ГИБП анти-В-клеточным препаратом (ритуксимабом). Ритуксимаб, применяемый в течение последних лет при СКВ «of label», является перспективным средством для лечения больных, у которых стандартная терапия ГК и цитостатиками неэффективна [5]. Однако, рецидивирующие тяжелые ИО являлись противопоказанием к его назначению. Известно, что ИО утяжеляют течение СКВ, затрудняют ведение больных, а назначение иммуносупрес-

сивной терапии в полном объеме и использование ГИБП ухудшают прогноз [3].

Врожденные и приобретенные дефекты иммунной системы при СКВ повышают склонность к развитию инфекционных заболеваний, включая бактериальные, вирусные и другие инфекции [6].

ИО мягких тканей, которые неоднократно отмечались у больной, не являются характерными для данного заболевания. По мнению исследователей, при СКВ наиболее часто встречаются пневмонии (36,8%), сепсис (18,1%), туберкулез (13,5%), инфекции мочевыводящих путей (12,9%) [7].

По данным моновариантного анализа значимыми причинами развития ИО при СКВ являются нефрит, активность СКВ, выраженность лейкопении, высокий уровень антител к ДНК, низкое содержание комплемента, использование ГК в целом и в суточной дозе более 10 мг/сутки. По данным мультивариантного анализа статистически значимыми факторами риска развития ИО при СКВ являются низкое содержание комплемента, применение ГК в суточной дозе более 20 мг/сутки в сочетании с циклофосфамидом [8].

У нашей пациентки ведущую роль в развитии ИО, по-видимому, сыграл длительный прием ГК внутрь в средних и высоких дозах, а также в виде пульс-терапии. Назначение цитостатических препаратов, в частности, азатиоприна в адекватных дозах было невозможным из-за рецидивирующих инфекций, лейкопении, гепатита. Тяжелые ИО являлись противопоказанием к назначению ГИБП.

Для лечения данной пациентки, как в случае высокой активности СКВ, так и при развитии ИО, был задействован весь арсенал имеющихся в то время лекарственных средств.

Вопросы назначения терапии ГИБП не обсуждались вследствие отсутствия клинических рекомендаций по поводу их применения при СКВ на момент развития заболевания, экономических причин при стабилизации состояния больной и наличия противопоказаний при рецидивировании инфекции.

Больная наблюдалась совместно ревматологами и хирургами, вследствие чего при таком упорном, резистентном к лечению течении заболевания пациентка прожила 8 лет. Летальный исход у данной пациентки мог наступить в любое время, прежде всего от рецидива инфекции ИО на фоне тяжелого аутоиммунного заболевания и наличия иммуносупрессии.

Необходима разработка новых лекарственных препаратов для лечения различных вариантов СКВ. Появление генно-инженерных биологических препаратов сделало новый шаг в лечении больных СКВ [9]. Своевременное назначение ГИБП для лечения тяжелых форм СКВ с поражением костного мозга, легких и почек, при наличии противопоказаний к цитостатической терапии позволяют сократить сроки и снизить дозы используемых гормональных препаратов, улучшить прогноз заболевания.

Выводы

Таким образом, необходимо помнить, что, несмотря на достижения современной ревматологии, в ряде случаев СКВ остается по-прежнему тяжелым заболеванием. Инфекционные осложнения остаются одной из ведущих причин смерти у больных с СКВ: затрудняют лечение СКВ, делают невозможным назначение адекватных доз иммуносупрессивных препаратов, включая использование ГИБП.

Вклад авторов

Никитина Н.М. — сбор информации, обзор литературы, оформление статьи, коррекция статьи после рецензирования

Александрова О.Л. — сбор информации, обзор литературы, описание клинической части статьи

Скрябина Е.Н. — сбор информации

Магдеева Н.А. — сбор информации, перевод резюме на английский язык, размещение статьи на сайте журнала

Contribution of Authors

Nikitina N.M. — collection of information, literature review, paper design, article correction after reviewing

Alexandrova O.L. — collection of information, literature review, description of the clinical part of the article

Scriabin E.N. — collection of information

Magdeeva N.A. — collecting information, translating resumes into English, posting articles on the journal's website

Список литературы/References:

1. Heinlen L.D., McClain M.T., Merrill J. et al. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(7):2344-2351. doi: 10.1002/art.22665
2. Doria A., Iaccarino L., Ghirardello A. et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* 2006; 119(8):700-706. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.11.034

3. Белов Б.С., Соловьев С.К., Клюквина Н.Г. и др. Коморбидные инфекции у больных системной красной волчанкой: современное состояние проблемы. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(4):469-477. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-469-477>. Belov B.S., Solovyev S.K., Klyukvina N.G. et al. Comorbid infections in patients with systemic lupus erythematosus: State-of-the-art. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2016;54(4):469-477 [in Russian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-469-477>.
4. Александрова О.Л., Бутенко И.А., Никитина Н.М., Нам И.Ф., Ребров А.П. Тяжелое течение системной красной волчанки — трудности и возможности терапии. *Клиницист,* 2013; 3-4: 62-66. doi: 10.17650/1818-8338-2013-3-4-62-66. Aleksandrova O.L., Butenko I.A., Nikitina N.M., Nam I.F., Rebrov A.P. A case of severe systemic lupus erythematosus — difficulties and possibilities in treatment. *Klinitsist.* 2013; 3-4: 62-66. [in Russian]. doi: 10.17650/1818-8338-2013-3-4-62-66.
5. Цанян М.Э., Соловьев С.К., Торгашина А.В. и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):159-168. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-159-168>. Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2014;52(2):159-168. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-159-168> [in Russian].
6. Doria A., Canova M., Tonon M. et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2008; 8 (1): 24–28. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.019
7. Dubula T., Mody G.M. Spectrum of infections and outcome among hospitalized South Africans with systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.* 2015;34(3):479-488. doi: 10.1007/s10067-014-2847-0.
8. Bosch X., Guilabert A., Pallares L. et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus.* 2006; 15(9):584-589. doi: 10.1177/0961203306071919.
9. Samotij D., Reich A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019:8142368. doi: 10.1155/2019/8142368.

АА АМИЛОИДОЗ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ: ВАЖНАЯ ПРИЧИНА СМЕРТНОСТИ AA AMYLOIDOSIS AFTER RENAL TRANSPLANTATION: AN IMPORTANT CAUSE OF MORTALITY

Введение:

В настоящее время данные об исходах после трансплантации почек у пациентов с АА амилоидозом, вызванным семейной средиземноморской лихорадкой очень ограничены. Целью настоящего исследования является оценка демографических, клинических, лабораторных, прогностических характеристик и показателей исходов у данной группы пациентов.

Материалы и методы:

В исследование были включены: 81 реципиент почечного трансплантата (трансплантация почки проводилась в связи с АА амилоидозом на фоне средиземноморской лихорадки (группа 1) и 81 реципиент трансплантата (трансплантация почки проводилась по другим поводам, не связанным с амилоидозом) (группа 2). Дизайн исследования: ретроспективное, многоцентровое исследование.

Результаты:

Риск отторжения аллотрансплантата был выше в группе 1 по сравнению с группой 2 [25 (30,9%) против 12 (14,8%), $p=0,015$]. Риск

летального исхода был выше в 1-ой группе [11 (13,6%) против 0%, $p=0,001$]. Анализ Каплана Мейера показал, что 5-летняя и 10-летняя выживаемость пациентов в группе 1 (92,5% и 70,4%) были значительно ниже, чем в группе 2 (100% и 100%; $p=0,026$ и $p=0,023$ соответственно).

Выводы:

АА амилоидоз связан с более высоким риском смертности после трансплантации почки. Маркеры воспаления должны тщательно контролироваться, а постоянный высокий уровень острофазных белков должен вызывать опасения по поводу рецидива амилоидоза в аллотрансплантате.

Sarihan I., Caliskan Y., Mirioglou S., Ozluk Y., Senates B., Seyahi N., Basturk T., Yildiz A., Kilicaslan I., Sever M.S.

Transplantation. 2019 Oct 30.

doi: 10.1097/TP.0000000000003043. [Epub ahead of print].

<https://insights.ovid.com/crossref?an=00007890-900000000-95859>

Н.П. Ильев¹, О.А. Максакова¹, О.С. Зайцев^{*1,2},
Д.И. Пицхелаури¹, А.П. Троицкий¹, Г.Л. Кобяков¹,
А.А. Поддубский¹, С.А. Маряшев¹, А.Е. Быканов¹

¹ — ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Москва, Россия

² — Приволжский исследовательский медицинский университет, Н. Новгород, Россия

ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ БИОПСИИ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ)

N.P. Ilyayev¹, O.A. Maksakova¹, O.S. Zaitsev^{*1,2},
D.I. Pitskhelauri¹, A.P. Troitskiy¹, G.L. Kobiakov¹,
A.A. Poddubskiy¹, S.A. Maryashev¹, A.E. Bykanov¹

¹ — Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Neurosurgery Named After N.N. Burdenko", Moscow, Russia

² — Privolzhsky Research Medical University, N. Novgorod, Russia

PRIMARY CEREBRAL LYMPHOMA. MENTAL DISORDERS AFTER BIOPSY (CASE REPORT)

Резюме

В статье приведен обзор литературы по диагностике и лечению первичных лимфом центральной нервной системы и описан случай развития психических нарушений до и после операции у пациентки с диагнозом лимфома III желудочка головного мозга. Благодаря междисциплинарному подходу психопатологическая динамика анализировалась с учетом структурно-функционального состояния головного мозга, что позволило уточнить возможные причины ее возникновения и способы лечения. Острый дебют заболевания в виде спутанности и головной боли был связан с затруднением ликворотока, обусловленным локализацией опухоли. Причиной дезинтеграции сознания в послеоперационном периоде явилась гипоксия мозга и вызванная ей нестабильность связей между церебральными структурами. Своеобразие процесса восстановления сознания могло определяться преморбидными личностными особенностями.

Ключевые слова: лимфома головного мозга, третий желудочек мозга, биопсия, дезинтеграция сознания, психические нарушения, психопатология, психофармакотерапия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.09.2019 г.

Принята к публикации 29.11.2019 г.

Для цитирования: Ильев Н.П., Максакова О.А., Зайцев О.С. и др. ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ПСИХИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ БИОПСИИ (ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ). Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 467-474. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-467-474

Abstract

The article reviews the literature on the diagnosis and treatment of primary lymphomas of the central nervous system and describes a case of mental disorder before and after surgery in a patient with lymphoma of the third ventricle. Using an interdisciplinary approach, psychopathological dynamics is analyzed taking into account the structural and functional state of the brain, which allowed to clarify the possible causes of mental disorders and methods of treatment. Acute onset of confusion and headache was associated with disorders of the liquor outflow, due to the localization of

*Контакты: Олег Семенович Зайцев, e-mail: OZaitsev@nsi.ru

*Contacts: Oleg S. Zaitsev, e-mail: OZaitsev@nsi.ru

the tumor. The reason for the disintegration of consciousness after surgery was brain hypoxia and the instability of connections between cerebral structures associated with it. The peculiarity of the consciousness recovery could be determined by premorbid personal traits.

Key words: *brain lymphoma; third brain ventricle; biopsy; disintegration of consciousness; mental disorders, psychopathology; psychopharmacotherapy*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 02.09.2019

Accepted for publication on 29.11.2019

For citation: Ilyaev N.P., Maksakova O.A., Zaitsev O.S. et al. PRIMARY CEREBRAL LYMPHOMA. MENTAL DISORDERS AFTER BIOPSY (CASE REPORT).

The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 467-474. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-467-474

Лимфома является заболеванием лимфоидной и миелоидной тканей. Первичная лимфома центральной нервной системы (ПЛЦНС) — редкая форма неходжкинских лимфом, которая возникает в центральной нервной системе (ЦНС) и не распространяется за ее пределы. Заболеваемость этой патологией составляет 4-7 случаев на 1 000 000 населения [1-3]. ПЛЦНС была впервые выделена как нозологическая единица более 80 лет тому назад [4], далее ее классифицировали как саркому из ретикулярных клеток и микроглиому. Усовершенствование диагностических методов позволило окончательно подтвердить лимфоидную природу ПЛЦНС и способствовало возрастанию ее выявляемости [5], что обусловило усиление научно-практического интереса к этому заболеванию, в том числе в специальных обзорах литературы [6, 7].

Локализация ПЛЦНС весьма разнообразна: одиночные или множественные очаги в головном и спинном мозге, глазных яблоках, в структурах переднего зрительного пути [8] и в оболочках мозга. Наиболее часто лимфома головного мозга располагается супратенториально, в 15% — инфратенториально. В 60% случаев опухоль локализуется в паравентрикулярной зоне (таламус, базальные ганглии, мозолистое тело). Лобные доли вовлечены в 20% случаев, височные — 18%, теменные — 15% и затылочные — в 4% случаев [9].

При первичном выявлении обнаруживаются очаги различного размера, чаще всего — хорошо видимые образования более 2 см в диаметре. Визуализация с контрастом выявляет плотное, гомогенное образование у иммунокомпетентных больных и менее оформленное, гетерогенное — при ВИЧ-ассоциированной ПЛЦНС. Перитуморозный отек, локальный масс-эффект наблюдаются реже, чем при внутримозговых новообразованиях другой этиологии, кроме того, для ПЛЦНС не характерны кальцификаты или кровоизлияния в опухоль [10].

Предполагают, что в патогенезе лимфомы играют роль как неблагоприятные внешние факторы, так и снижение эффективности иммунной системы. Среди возможных предрасполагающих факторов рассматриваются воздействие радиационного облучения и винилхлоридного газа, табака, а также употребление продуктов, содержащих канцерогены.

Иммунодефицитные состояния, способствующие возникновению лимфом, могут быть вызваны ВИЧ-инфекцией, вирусом Эпштейна-Барр, последствиями лучевой терапии и пересадки органов.

Люди с сохранным иммунитетом чаще заболевают ПЛЦНС после 50 лет. Симптоматически болезнь проявляется достаточно быстро. По-видимому, на ранних этапах ее роста какая-либо специфическая симптоматика отсутствует. Первичные симптомы возникают при нарастании локального объема опухолевой ткани за счет повышения внутричерепного давления, поражения глаза, сдавления окружающей ткани головного мозга или проводниковых путей. В целом патологические признаки определяются объемом и локализацией интракраниального поражения, однако существуют некоторые отличия проявлений этого заболевания от внутричерепных опухолей иного генеза. Так, в отличие от глиом, менингиом и вторичных опухолевых поражений ЦНС при ПЛЦНС относительно редко развивается структурная эпилепсия. В то же время очаговая неврологическая симптоматика, изменения личности, головные боли и сонливость наблюдаются в большинстве случаев [11]: фокальный неврологический дефицит выявляется в 70% случаев ПЛЦНС; до 43% пациентов обнаруживают поведенческие или нейропсихиатрические изменения, которые в силу своей неспецифичности затягивают постановку диагноза; в 33% случаев выявляются признаки повышения внутричерепного давления (готовная боль, тошнота и рвота), в 14% — эпилептические припадки, в 4% — нарушения зрения.

Лимфома головного мозга чаще манифестирует локальной симптоматикой. Когнитивные и личностные изменения, как и при других внутримозговых опухолях, могут наблюдаться при разной локализации (лобные доли, мозолистое тело, перивентрикулярные структуры). Симптомы, обусловленные масс-эффектом (головная боль, тошнота, рвота), встречаются реже, чем при глиомах и метастазах.

Психопатологическая симптоматика, как правило, наблюдается в комбинации с фокальным неврологическим дефицитом [12]. В некоторых наблюдениях сообщалось о доминировании психических нарушений при ПЛЦНС. Melinz с соавт. (2002) описали пациента с манией [13], R.Fisher и C.Harper в 1983г [14]

наблюдали случай с ПЛЦНС, затронувшей лимбическую систему, которая проявлялась депрессией и периодической рвотой. В недавней работе китайские коллеги показали, что на ранних стадиях первичная лимфома может оказывать влияние на настроение — основным и доминирующим симптомом у пациента была депрессия, которую длительно лечили лекарственной терапией, прежде чем был установлен правильный диагноз [15].

Из-за относительной редкости первичной лимфомы головного мозга стандарта ведения пациентов с этой патологией в настоящее время не существует. До сегодняшнего дня дискутируется вопрос возможности и необходимости проведения лучевой терапии в качестве первой линии лечения.

Пациентам с ПЛЦНС иногда требуется назначение препаратов для коррекции неврологических нарушений. Однако здесь необходима осторожность: например, следует избегать профилактического использования противоэпилептических препаратов не только из-за отсутствия доказательств эффективности такой профилактики, но и вследствие вероятности усиления токсических эффектов химиотерапии.

Хирургические методы применяются, в основном, с диагностической целью посредством стереотаксической биопсии. Радикальное удаление первичной лимфомы головного мозга не увеличивает продолжительность жизни, но может приводить к неврологическим нарушениям. При локализации опухоли в труднодоступных местах (ствол головного мозга) открытая биопсия оказывается более предпочтительной. Хирургическое лечение используется в целях декомпрессии при быстром нарастании тяжести состояния, связанным с нарушением оттока ликвора и внутричерепной гипертензией [16]. Еще 20 лет назад считалось, что прогноз при первичной лимфоме неблагоприятный: продолжительность жизни пациентов составляла от двух месяцев до двух лет [17]. Однако в настоящее время этот пессимистический прогноз пересматривается [18]. Применение современных методов химиотерапии значительно улучшило результаты лечения. С введением специфической полихимиотерапии появилась возможность длительных полных ремиссий более чем в 50% случаев [19].

Выбор химиотерапевтических препаратов определяется их активностью и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Комбинированная химиолучевая терапия дает более высокую выживаемость пациентов [20].

Риск возникновения рецидива для пациентов, получающих комбинированную терапию, составляет примерно 50%. Большинство рецидивов возникает в течение первых двух лет с момента окончания первоначальной терапии, но возможны и более поздние рецидивы — в течение 5 лет после завершения лечения. Опасность рецидива выше (более 40%) у пациентов с системной лимфомой, лимфомой глаза и леп-

томенингитом [21]. Опухоль рецидивирует или на месте первичного очага, или в других участках мозга. Рецидивы ухудшают прогноз, но при продолжении лечения шансы на достижение повторной ремиссии достаточно высоки. Некоторые пациенты остаются чувствительными к терапии, несмотря на многочисленные рецидивы. У пациентов с предшествующим тотальным облучением головы существует высокий риск возникновения токсического поражения нервной системы. У пожилых больных риск развития прогрессирующего неврологического синдрома, характеризующегося деменцией, атаксией и дизурией, особенно высок. Обычно симптомы нейротоксического поражения появляются в течение года от начала лечения.

Несмотря на относительно большое число исследований по диагностике и лечению первичной лимфомы головного мозга, нам не удалось обнаружить ни одной публикации, посвященной или описывающей нарушения психики при этой патологии или в результате ее лечения. Общепризнано, что первичная лимфатическая опухоль головного мозга не имеет специфических психопатологических черт, ее симптомы определяются локализацией. Не претендуя на участие в диагностике заболевания, психиатр стилизуется как с психопатологическими проявлениями заболевания, так и с последствиями лечебного воздействия. Относительная редкость заболевания заставляет фиксировать каждый случай, когда «что-то пошло не так».

Описание случая

Больная П., 53 года, правша.

По образованию врач, работала заведующей лабораторией.

Росла и развивалась в соответствии с возрастом, наследственность психопатологически не отягощена. Со слов родственников стремилась быть лидером, ответственно относилась к делу. В то же время муж отмечал, что она «была деспотичной, с тяжелым характером, все брала в свои руки, командовала всеми». По данным представленной выписки заболевание впервые проявилось в виде сильного и длительного озноба. За медицинской помощью не обращалась. Через пять дней появилось головокружение, затем рвота. Еще через два дня родственники заметили заторможенность, нарушение памяти, дезориентацию в месте и времени. Вечером бригадой скорой медицинской помощи пациентка госпитализирована в реанимационное отделение местной больницы. Через 18 дней переведена в реанимационное отделение Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Николая Ниловича Бурденко (НМИЦ нейрохирургии им акад. Н.Н. Бурденко).

При спиральной компьютерной томографии (СКТ) головного мозга до операции (см. рис. 1А) выявлено

незначительное смещение срединных структур головного мозга вправо до 2 мм. Боковые желудочки асимметричны, D>S. Третий желудочек деформирован опухолевой тканью. Конвексимальные субарахноидальные пространства больших полушарий не расширены. Базальные цистерны прослеживаются. В экстренном порядке была выполнена открытая биопсия опухоли III желудочка, микрохирургическая тривентрикулостомия. При оперативном вмешательстве не было каких-либо осложнений. Доступ в передний рог правого бокового желудочка осуществлялся через межполушарный доступ. Явное присутствие незначительного количества опухоли обнаружено в передней части и в области воронки гипофиза, в латеральных стенках III желудочка признаков опухолевой ткани не отмечено. Небольшой фрагмент опухоли взят на биопсию. По результатам срочной биопсии — лимфома.

На СКТ головного мозга после операции (см. рис. 1Б) очагов патологической плотности в веществе голов-

ного мозга не выявлено. Боковые желудочки умеренно асимметрично расширены в проекции тел. Срединные структуры мозга не смещены. Базальные цистерны прослеживаются, не сужены. Субарахноидальное пространство симметрично, не расширено. Борозды мозжечка подчеркнуты.

В первые сутки после операции на фоне сниженного уровня сознания у пациентки наблюдалось устойчивое двигательное беспокойство, с разнообразными нецеленаправленными движениями. Ведение этого состояния осуществлялось без назначения нейролептиков из-за опасения дальнейшего снижения уровня сознания, но с использованием мягкой фиксации конечностей к кровати, с контролем каждые два часа.

На третьи сутки после операции состояние пациентки резко ухудшилось: произошла серия фокальных судорожных приступов, последний — с вторичной генерализацией. После первого приступа назначена противосудорожная терапия: диазепам 10мг в/м,

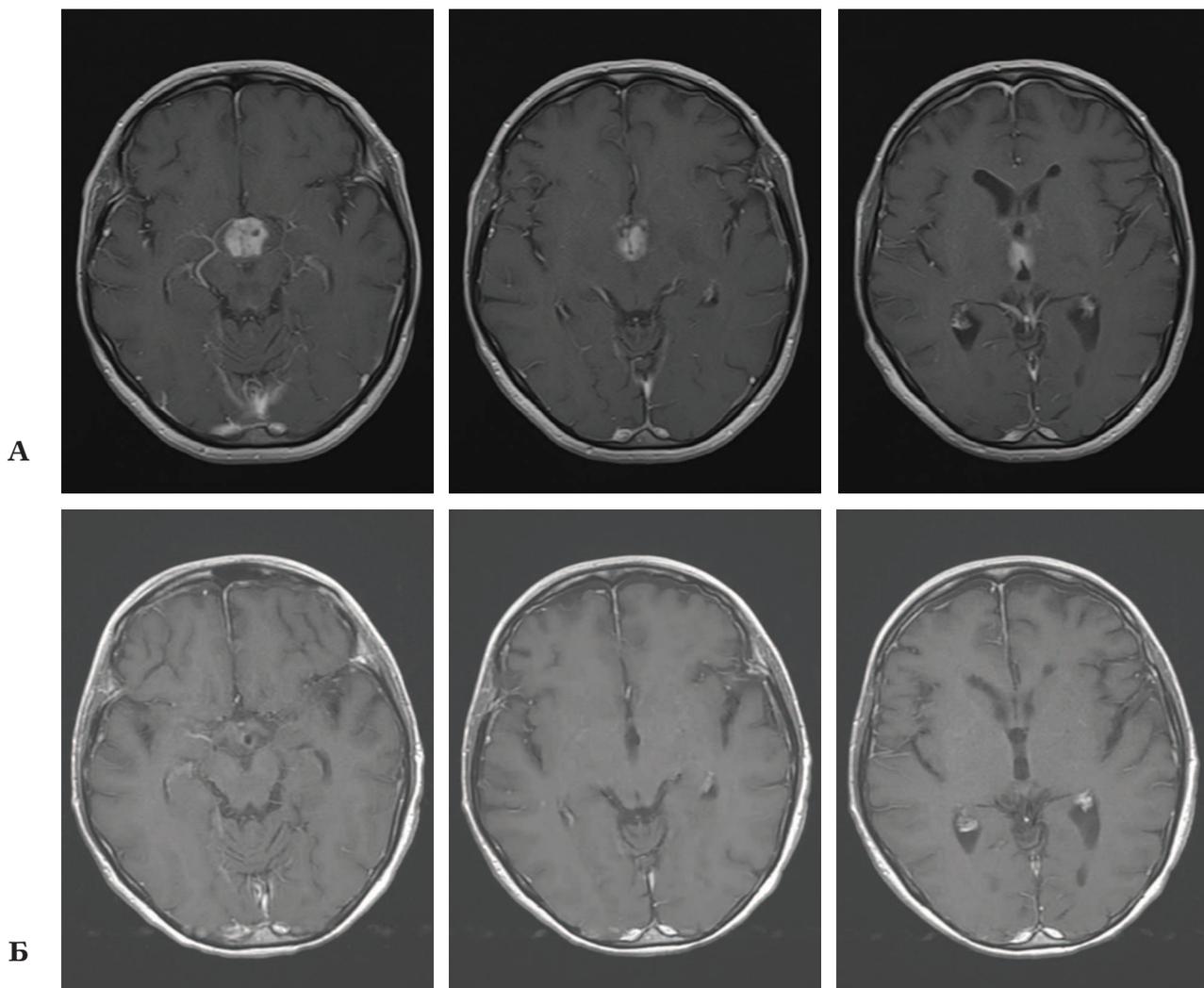


Рисунок 1. СКТ с контрастным усилением: А – до операции. Визуализируется гиперинтенсивная опухоль в проекции III желудочка; Б – после операции

Figure 1. SCT with contrast enhancement: A – before surgery. Hyperintense tumor in the projection of the third ventricle is visualized; B – after surgery

вальпроат натрия 1000 мг в/в кап, леветирацетам 2000 мг в/в. После третьего приступа отмечалось угнетение уровня бодрствования до сопора, была выполнена интубация трахеи, пациентка переведена на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В ходе осмотра наблюдались миоклонические подергивания лицевой мускулатуры. На фоне ИВЛ пациентка не реагировала на обращенную речь.

В последующие двое суток состояние не изменилось: больная лежала в приданной позе с закрытыми глазами, на обращенную речь не реагировала, на болевые раздражители появлялась мимическая реакция. В связи с отсутствием эпилептических приступов и угнетением сознания противосудорожная терапия была отменена.

На 5-е сутки после операции у пациентки возник эпизод фибрилляции желудочков с неэффективным кровообращением. Реанимационные мероприятия (непрямой массаж сердца, дефибрилляция, введение антиаритмических препаратов) привели к восстановлению сердечного ритма.

Еще через четыре дня отмечался короткий эпизод фибрилляции предсердий с тахикардией, выраженной артериальной гипотонией до 40/20 мм рт.ст.

Все это время уровень активности пациентки оставался прежним (пассивная поза, периодические сгибания в локтевых суставах, отсутствие ответов на вопросы, наличие только непостоянного приоткрывания глаз в ответ на внешние раздражители).

Через сутки у пациентки обнаружен пневмоторакс, в связи с чем был установлен дренаж.

На следующий день (11-е сутки после операции) появилось спонтанное открывание глаз.

На 12-е сутки больная ответила на обращение, по просьбе вывела язык за линию зубов. Через две недели после операции появилась фиксация взгляда.

Еще через три дня процесс восстановления осложнился гнойным трахеобронхитом, потребовавшим проведения антибиотикотерапии.

Несмотря на крайне быструю истощаемость, связанную с тяжелыми соматическими осложнениями, спонтанное восстановление продолжалось: через 26 дней после оперативного вмешательства пациентка бодрствовала в течение дня, следила взором за происходящим, появилась спонтанная двигательная активность. Больная все еще лежала в приданной позе, но на обращенную речь фиксировала взор, выполняла простые инструкции, расширился объем целенаправленных движений в конечностях. При использовании шприх-канюли выяснилось, что речевая функция сохранна. Это позволило выявить колебания уровня сознания, проявлявшиеся эпизодами психомоторного беспокойства.

На 31-й день нахождения в стационаре, с учетом гистологического диагноза, а также состояния пациентки, начат курс химиотерапии в режиме монотерапии: Темозоломид 150 мг/м² — 250 мг внутрь ежедневно с 1 по 5 дни 28-дневного цикла. После первой недели терапии с учетом относительного утяжеле-

ния состояния пациентки, ухудшения гематологических показателей (снижение лейкоцитов до 1,45 тыс. в мл, нейтрофилов до 0,43 тыс. в мл, тромбоцитов до 22 тыс. в мл), химиотерапия была прервана.

Пациентка была переведена из реанимационного отделения в нейрохирургическое через 35 суток после операции. В этот же день была повторно осмотрена психиатром в связи с возбуждением: на момент осмотра жалоб не предъявляла, контакт был затруднен в связи с наличием трахеостомической трубки. При осмотре отмечалось двигательное беспокойство, пыталась вырвать катетер, продолжала это делать, не смотря на уговоры прекратить.

Еще через неделю на 39-й день после операции психиатром отмечена обедненная мимика, безразличное выражение лица. Пациентка лежала в кровати, не пытаясь поменять позу в течение осмотра. Визуальный контакт поддерживала. К этому времени с пациенткой установился устойчивый речевой контакт, она оказалась ориентированной в собственной личности, дезориентированной во времени (сказала, что «сейчас обед», хотя осмотр проводился в 11 утра), была не точно ориентирована в месте («в реабилитационном центре Бурденко»). Правильно перечисляла еду, съеденную на завтрак. Причину нахождения в больнице объяснить не могла. Заявляла, что хочет «выйти из этой сказки». Предъявляла жалобы на слабость, высказала желание «снять катетер». На вопросы отвечала в плане заданного, после непродолжительной паузы, в целом по существу. Выполняла простые и сложные инструкции. Предполагала, что где-то здесь находятся ее внуки и дети: «они где-то ходят». Со слов мужа, ранее действительно приходили родственники и заходили ее навещать по одному. Сообщала, что «главный врач больницы специально дает седативные медикаменты, чтобы помешать встрече с родственниками, чтобы не было желания общаться с ними».

На 42-й день после операции со слов мужа больная быстро забывала текущую информацию. Во время всего осмотра пациентка сидела в кресле, ориентирована во времени верно, однако говорила, что находится в «больнице Семашко». Жаловалась на то, что долго находится на лечении, устала, болят ноги от компрессионного белья, требовала «выпустить» ее. Ночью спала. Простые инструкции выполняла. Были назначены аминоксиды, витаминная кислота 500 мг/сутки, кветиапин 12,5 мг при возбуждении.

К 46-му дню после операции пациентка была правильно ориентирована в собственной ситуации и времени, не всегда ориентирована в месте. Высказывала претензии по поводу приема лекарств, заявляя, что ей это не нужно, ей «специально это делают», на вопрос «зачем?» отвечала: «не знаю, это надо моим родственникам». Не признавала наличие заболевания, считала, что оно выдуманно несмотря на то, что ей неоднократно рассказывали о болезни и ходе лечения. Был назначен рисперидон 0,5 мг × 2 раза в день.

Повышение реабилитационной нагрузки (вертикализация) привело к развитию у пациентки коллапса (артериальное давление 80/50 мм рт.ст.), после которого в течение нескольких часов она находилась в сомнолентном состоянии. Через 2 часа состояние больной стабилизировалось, эпизод нарушения сознания был полностью амнезироваан.

На 49-й день после операции в течение осмотра лежала в постели, практически не меняя позы, жаловалась на то, что «колют препараты, которые вредят, не нужны», просила сделать один день перерыв, отказывалась есть творог, так как «он не рассыпчатый». Суточная доза рисперидона была увеличена до 2 мг.

На 53-й день после операции со слов дочери и лечащего доктора в течение дня пациентка отказывалась от приема пищи, лекарств, кидала таблетки в персонал, родственников, на уговоры не поддавалась. При осмотре лежала в постели, на обращенную к ней речь поворачивала голову в сторону собеседника. В беседу вступала спокойно. Разговаривать соглашалась только наедине с врачом. Попросила родственников выйти из палаты. Заявила, что отказывается от таблеток, инъекций, так как препараты «вредят ей». Не уверена, что ей приносят препараты, которые действительно назначены. Требовала показать ей «документ с назначениями врача». Правильно назвала текущий год, месяц, число. Название больницы вспомнила с подсказкой. Сколько дней находится в больнице, сказать затруднилась. Не уверена, была ли операция. Во время осмотра двигательны спокойно. После длительных уговоров согласилась принять рисперидон. Ночью спала.

Ко дню выписки (56-й день после операции) отмечена положительная динамика в виде нормализации сна, аппетита, восстановления ориентировки в месте и времени. В пределах постели была спокойна. Препараты принимала без уговоров, идей отношения не высказывала.

Катамнестические данные были получены заочно, со слов дочери.

После выписки из института пациентка прошла 6 курсов химиотерапии в измененном режиме, с учетом гематотоксичности изначальной схемы: 1) темозоломид 250 мг на прием – с 1 по 4 день, и 2) ритуксимаб — 375 мг/м² — 1 раз в 3 недели внутривенно капельно (медленно).

Дважды проводилось восстановительное лечение в реабилитационном стационаре.

После первого курса химиотерапии двигательный дефицит значительно регрессировал: стала самостоятельно ходить, выходить на улицу, полностью себя обслуживать, появилась возможность оставлять ее дома одну. В летнее время по собственной инициативе работала в саду у дома. Однажды с помощью родственников ездила на работу, где провела в окружении сотрудников несколько часов, при этом признаков усталости не проявляла. В первые месяцы по вечерам отмечались эпизоды спутанности сознания, когда не понимала, где находится, в дальнейшем они

прекратились. Отмечалась крайняя пассивность в отношении мероприятий по дальнейшему восстановлению, а также раздражение в ответ на предложение тех или иных доступных занятий. Много времени проводит за компьютером, совершает бессмысленные покупки в интернете. Не интересуется жизнью близких, в то же время требует к себе особого внимания. Говорит, что хотела бы выйти на работу, хотя формально понимает, что не в состоянии это сделать.

Обсуждение

Описанное в данном сообщении наблюдение представляет собой сложный случай возникновения и развития психопатологической симптоматики у пациентки с лимфомой небольшого размера, локализованной в проекции III желудочка головного мозга. Психические нарушения в виде нарушения памяти и дезориентированности дебютировали остро, после озноба, на фоне общемозговой симптоматики (головная боль, рвота, заторможенность).

По-видимому, появившиеся нарушения соответствовали дезинтеграции сознания в виде нарастающей его спутанности. На этом фоне было проведено минимальное нейрохирургическое вмешательство (открытая биопсия опухоли, микрохирургическая тривентрикулостомия). Несмотря на щадящий характер операции в раннем послеоперационном периоде нарушение сознания нарастало: дезинтеграция сменилась угнетением. Это наступило после серии судорожных приступов, развившихся на третьи сутки после операции, и далее, на 5-е и 7-е сутки состояние усугубилось вследствие эпизодов тяжелого нарушения сердечного ритма (фибрилляции желудочков, фибрилляции предсердий) и пневмоторакса, диагностированного на 10-е сутки. Вслед за этими соматическими нарушениями, несмотря на экстренные реанимационные интервенции, наступило бессознательное состояние длительностью не менее недели с дальнейшим выходом в угнетенное сознание с ограниченным контактом.

Только после регресса соматических осложнений появились признаки реинтеграции сознания, сопровождавшейся вначале эпизодами нецеленаправленного возбуждения, а затем конфабуляциями, реакциями протеста, идеями отношения, страхом отравления, которые регрессировали только после назначения рисперидона.

Данные заочного катамнестического исследования свидетельствуют о том, что на фоне возобновления химиотерапии при в целом восстановленном самообслуживании и прекращении эпизодов спутанности имеется когнитивное и эмоционально-личностное снижение с преимущественным дефицитом управленческих функций в виде сложности формирования и реализации программы деятельности, недостаточной критики к своему состоянию и возмож-

ностям, эмоциональной уплощенности, оскудения межличностного взаимодействия и форм поведения. Описанное в данном сообщении расстройство сознания соответствует классическому представлению о психопатологии при опухолях III желудочка [22]. Психиатрами прошлого века в одних случаях выявлялись такие феномены, как вялость, спонтанность, подавленное настроение, иногда спутанность, нарушение ориентировки, корсаковоподобный синдром и сонливость, в других — эйфория, расторможенность, дурашливость, иногда двигательное беспокойство. У некоторых пациентов отмечалась динамическая мозаика патологических состояний: сонливость, апатия сменялись эйфорией или лабильными делириозными признаками, нарушениями ориентировки и корсаковоподобными состояниями, колеблющимися по интенсивности.

Безусловно, причиной психических расстройств в дооперационном периоде могло быть затруднение ликворотока, а в послеоперационном — нарушение стабильности связей между структурами, отвечающими не только за контроль жизненно важных функций, но и за сознание. Нарушение сердечного ритма и пневмоторакс могли привести к церебральной гипоксии, которая представляется весьма вероятной причиной значительного замедления восстановления сознания и психической деятельности в целом.

Можно также предположить, что некоторые личностные особенности пациентки, в том числе, ее стремление контролировать происходящее и людей из ближайшего окружения (дома и на работе), властьность, сложное формирования доверия акцентуировались в результате поражения мозга, трансформировавшись в паранойяльную подозрительность, страх потери контроля над событиями. Сниженная, но не полностью утраченная критика к собственному состоянию, создавала потребность в человеке, которому она могла бы доверять. Таким «доверенным лицом», если следовать логике пациентки и ее принадлежностью к медицине, мог быть только врач, с которым она была более откровенна, чем с родственниками, и только после разговора с которым согласилась на прием психотропной терапии.

Успешное в данном наблюдении применение rispидона подтверждает целесообразность рекомендации использования в посткоматозных психотических состояниях атипичных нейролептиков, в отличие от типичных, являющихся более безопасными для процесса реинтеграции сознания [23].

Влияние химиотерапии на психическое состояние в приведенном наблюдении оказалось неоднозначным: если при первой попытке ее проведения наряду с гематотоксичностью отмечалось некоторое нарастание психопатологической симптоматики, то при плановом ее проведении после выписки, наоборот, психическое состояние улучшилось, исчезли эпизоды спутанного сознания, восстановилось самообслуживание.

Выводы

1. Первичная лимфома головного мозга является относительно редкой формой церебральной патологии, требующей особого внимания врачей разных специальностей, в том числе, психиатров.
2. Локализация первичной лимфомы в глубинных областях головного мозга предполагает быструю смену тяжелых психопатологических явлений с расстройством сознания, которые, возможно, не подлежат стандартным способам симптоматического лечения, а требуют индивидуального подбора психофармакотерапии и психотерапевтических воздействий, направленных, в частности, на согласие соблюдать врачебные рекомендации.
3. На фоне химиотерапии у пациентов с первичной лимфомой головного мозга может происходить как ухудшение (вероятно, вследствие интоксикации), так и улучшение (вслед за регрессом опухоли) психического состояния и социальной адаптации.

Вклад авторов

Ильев Н.П., Максакова О.А., Зайцев О.С. — разработка концепции и дизайна

Ильев Н.П., Быканов А.Е., Троицкий А.П., Поддубский А.А., Маряшев С.А. — сбор и анализ первичных клинических данных

Ильев Н.П., Максакова О.А., Зайцев О.С. — написание рукописи
Зайцев О.С., Пицхелаури Д.И., Кобяков Г.Л., Троицкий А.А., Ильев Н.П. — интерпретация и критический анализ результатов, формулировка выводов

Contribution of Authors

Ilyayev N.P., Maksakova O.A., Zaitsev O.S. — development of the study concept and design

Ilyayev N.P., Bykanov A.E., Troitsky A.P., Poddubsky A.A., Maryashov S.A. — data collection, and analysis of primary clinical data

Ilyayev N.P., Maksakova O.A., Zaitsev O.S. — manuscript writing
Zaitsev O.S., Pitskhelauri D.I., Kobayakov G.L., Troitsky A.A., Ilyayev N.P. — interpretation and critical analysis of the results, formulation of conclusions

Список литературы/References:

1. Villano J.L., Koshy M., Shaikh H. et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer*. 2011; 105(9):1414–8. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.357>.
2. Mendez J.S., Quinn O.T., Kruchko C. et al. Changes in survival of primary central nervous system lymphoma based on a review of national databases over 40 years. *J Clin Oncol*. 2017; 35(15_suppl):2040.
3. O'Neill B.P., Decker P.A., Tieu C. et al. The changing incidence of primary central nervous system lymphoma is driven primarily by the changing incidence in young and middle-aged men and differs from time trends in systemic diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol*. 2013 Dec; 88(12): 997-1000. doi: 10.1002/ajh.23551. Epub 2013 Sep 12.
4. Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg*. 1929; 18: 1359–1402p.
5. Ferreri A.J., Reni M., Villa E. Primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Cancer Treat. Rev*. 1995; 21: 415–46.
6. Sinicrope K., Batchelor T. Primary Central Nervous System Lymphoma. *Neurol Clin*. 2018 Aug; 36(3): 517-32. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.008.

7. Schaff, L.R. & Grommes, C. Updates on Primary Central Nervous System Lymphoma. *Curr Oncol Rep.* 2018; 20: 11. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0666-1>.
8. Тропинская О.Ф., Серова Н.К., Голанов А.В. и др. Злокачественная В-клеточная лимфома переднего зрительного пути. Вопросы нейрохирургии. 2014; 4: 59–66. Tropinskaya O.F., Serova N.K., Golanov A.V. et al. Malignant b-cell lymphoma of the anterior visual pathway. *Voprosy neirokhirurgii.* 2014; 4: 59–66 [in Russian].
9. Fine H.A., Mayer R.J. Primary central nervous system lymphoma. *Ann. Intern. Med.* 1993; 119: 1093–1107.
10. Bataille B., Delwail V., Menet E. et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: A report of 248 cases. *J. Neurosurg.* 2000; 92: 261–6.
11. O'Neill B.P., Illig J.J. Primary central nervous system lymphoma. *Mayo Clin Proc.* 1989; 64:1005–20.
12. Eichler A.F., Batchelor T.T. Primary central nervous system lymphoma: presentation, diagnosis and staging. *Neurosurg Focus.* 2006; 21: E15.
13. Melinz K., Bonelli R.M., Niederwieser G. et al. Primary high-grade B cell lymphoma of the CNS. Case report and review of the literature. *Nervenarzt.* 2002; 73: 779–84.
14. Fisher R., Harper C. Depressive illness as a presentation of primary lymphoma of the central nervous system. *Aust N Z J Psychiatry.* 1983; 17: 84–90.
15. Liu W., Xue J., Yu S. et al. Primary central nervous system lymphoma mimicking recurrent depressive disorder: A case report. *Oncology Letters.* 2015; 9: 1819–21.
16. Thiessen B., DeAngelis L.M. Hydrocephalus in radiation leukoencephalopathy: results of ventriculoperitoneal shunting. *Arch Neurol.* 1998; 55: 705–10.
17. Нуднов Н.В., Гамова Е.В., Тюников Б.А. и др. Первичная лимфома головного мозга (клинико-диагностическое наблюдение). Медицинская визуализация. 1999, Октябрь–декабрь; 53–6. Nudnov N.V., Gamova E.V., Tyunikov B.A. et al. Primary lymphoma of the brain (clinical and diagnostic observation). *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 1999, October–December; 53–6 [in Russian].
18. Миненко С.В., Ларина Ю.В., Птушкин В.В. и др. Лечение лимфом центральной нервной системы — обзор литературы и собственные данные. Онкогематология. 2011; 3: 50–6. Minenko S.V., Larina U.V., Ptushkin V.V. et al. Treatment of central nervous system lymphomas — literature review and own data. *Oncohematology.* 2011; 3: 50–6 [in Russian].
19. Крячок И.А., Филоненко Е.С., Кущевой Е.В. и др. Первичные лимфомы ЦНС: от научных исследований к практике. Онкогематология. 2012; 2: 91–100. Kryachok I.A., Philonenko E.S., Kushevoy E.V. et al. Primary CNS lymphomas: from research to practice. *Oncohematology.* 2012; 2: 91–100 [in Russian].
20. DeAngelis L.M., Seiferheld W., Schold S.C. et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93–10. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4643–48.
21. Reni M., Ferreri A.J., Landoni C. et al. Salvage therapy with temozolomide in an immunocompetent patient with primary brain lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute.* 2000; 92(7): 575–78.
22. Голант Р.Я. Память человека и её расстройства. М., Институт санитарного просвещения. 1948; 36с. Golant R.Ya. Human memory and it's disorders. М., Institute of health education. 1948; 36 p [in Russian].
23. Зайцев О.С., Царенко С.В. Нерореаниматология. Выход из комы (терапия посткоматозных состояний). 2-е изд., пер. и доп., М., Литасс. 2014; 160с. Zaitsev O.S., Tsarenko S.V. Neuro-resuscitation. Emerging from coma (Therapy of post-comatose states). 2 ed., M.Litass. 2014; 160p. [in Russian].

ОТНОШЕНИЕ НЕЙТРОФИЛЫ/ЛИМФОЦИТЫ И РИСК РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ RELATION OF NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO TO RISK OF INCIDENT ATRIAL FIBRILLATION

Введение:

Клинические и экспериментальные данные подтверждают важную роль системного воспаления при сердечно-сосудистых заболеваниях. Целью настоящего исследования было изучение связи между маркером воспаления – коэффициентом нейтрофилы/лимфоциты и фибрилляцией предсердий у бессимптомных взрослых пациентов.

Материалы и методы:

В исследование были включены 21 118 пациентов обоих полов, которые самостоятельно ежегодно проходили медицинское обследование. Все пациенты, включенные в исследование, ранее не страдали фибрилляцией предсердий. Всем пациентам при первом медицинском осмотре было проведено определение уровней лейкоцитов и лимфоцитов и рассчитан коэффициент лейкоциты/лимфоциты. Субъекты были разделены на 2 группы в зависимости от их исходного коэффициента лейкоциты/лимфоциты: низкий (<2,83; n = 17 524) и высокий (≥2,83; n = 3594). Средний возраст исследуемой популяции составлял 48±10 лет, 72% исследуемых были мужчины.

Результаты:

За период наблюдения было зарегистрировано 563 (2,7%) новых пароксизмов фибрилляции предсердий. Регрессивный анализ Кокса продемонстрировал, что каждое увеличение на 1 единицу коэффициента лейкоциты/лимфоциты было связано с увеличением риска возникновения первого пароксизма фибрилляции предсердий на 14% (p < 0,001) и на 20% с увеличением риска смерти.

Анализ выживаемости Каплана-Мейера показал, что кумулятивная вероятность возникновения пароксизма фибрилляции предсердий была значительно выше среди субъектов с высоким коэффициентом лейкоциты/лимфоциты по сравнению с группой с низким коэффициентом лейкоциты/лимфоциты (p=0,006). Кагорный анализ показал, что риск, связанный с коэффициентом лейкоциты/лимфоциты, зависел от возраста. В «младшей» возрастной группе (≤50 лет) у пациентов с высоким коэффициентом лейкоциты/лимфоциты риск развития первого пароксизма фибрилляции предсердий был в два раза выше по сравнению с группой с низким коэффициентом лейкоциты/лимфоциты (p=0,027), тогда как среди лиц старшего возраста частота событий была одинаковой вне зависимости от коэффициента лейкоциты/лимфоциты.

Выводы:

Полученные результаты позволяют предположить, что высокий коэффициент лейкоциты/лимфоциты связан с повышенным риском возникновения первого пароксизма фибрилляции предсердий в популяции молодых пациентов.

Berkovitch A, Younis A, Grossman Y, Segev S, Kivity S, Sidi Y, Beinart R, Goldenberg I, Maor E.

Am J Cardiol. 2019 Feb 1;123(3):396–401.

doi: 10.1016/j.amjcard.2018.10.036. Epub 2018 Nov 7.

https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(18)32051-4/fulltext

**Л.И. Мельникова¹, Л.Ю. Ильченко*^{1,2,3}, Е.А. Дунаева⁴,
Козицына М.В.⁴, О.П. Дрибноходова⁴, К.О. Миронов⁴**

¹— ФГБУЗ «Клиническая больница № 85» ФМБА России, Москва, Россия

²— ФГБНУ «Федеральный Научный центр исследования и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова» РАН, Москва, Россия

³— ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴— ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

ВЫЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА МЕТОДОМ ПИРОСЕКВЕНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**L.I. Melnikova¹, L.Yu. Ilchenko*^{1,2,3}, E.A. Dunaeva⁴,
M.V. Kozitsyna⁴, O.P. Dribnokhodova⁴, K.O. Mironov⁴**

¹— Federal State Budgetary Healthcare Institution Clinical Hospital No. 85, FMBA of Russia, Moscow, Russia

²— Federal State Budgetary Scientific Institution Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³— Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

⁴— Federal Budgetary Scientific Institution Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

DIAGNOSIS OF GILBERT'S SYNDROME VIA PYROSEQUENCING IN CLINICAL PRACTICE

Резюме

Актуальность. Синдром Жильбера (СЖ) — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное либо нарушением уровня экспрессии гена *UGT1A1*, кодирующего изоформу фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТА1), либо структурными модификациями УДФ-ГТА1. СЖ характеризуется неконъюгированной гипербилирубинемией; возможны нарушения метаболизма лекарств, развитие межлекарственных взаимодействий. Для диагностики СЖ с помощью молекулярно-биологических методов проводят определение однонуклеотидных полиморфизмов (ОП). Данные о распространенности ОП, касающиеся СЖ, в России малочисленны. **Цель исследования:** детекция генетического варианта (ТА)5/6/7/8 (rs8175347) в гене *UGT1A1* (синдром Жильбера) методом пиросеквенирования у пациентов в амбулаторной практике. **Материал и методы:** обследовано 200 пациентов амбулаторной практики. Из них: мужчин — 107 (53,5%), женщин — 93 (46,5%) в возрасте от 15 до 86 лет; преобладали пациенты от 30 лет и старше — 175 (87,5%). Детекция генетического варианта (ТА)5/6/7/8 (rs8175347) в гене *UGT1A1* (СЖ) осуществлялась методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа серии РугоMark «АмплиСенс® Пироскрин *UGT1A1*» (производство ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). В качестве сравнения использовали секвенирование по F. Sanger. **Результаты:** нормальный генотип (ТА)6/(ТА)6 установлен у 71 (35,5%) пациента, генотип (ТА)6/(ТА)7 — у 81 (40,5%) (гетерозиготное состояние) и (ТА)7/(ТА)7 — у 48 (24%) (гомозиготное состояние). Редкие генотипы (ТА)5/(ТА)6, (ТА)5/(ТА)7, (ТА)6/(ТА)8 и (ТА)7/(ТА)8 обнаружены не были. Результаты определения генотипов (ТА)6/(ТА)7 в гомо- и гетерозиготном состоянии методом пиросеквенирования и при секвенировании по Сэнгеру совпадали во всех случаях. У 30 из 48 пациентов СЖ был диагностирован впервые, в половине случаев это лица старшей возрастной группы. Ни у одного из них не наблюдалось повышения содержания билирубина. **Заключение:** частота выявления СЖ у амбулаторных пациентов составила 24%. Метод пиросеквенирования позволяет

*Контакты: Ильченко Людмила Юрьевна, e-mail: ilchenko-med@yandex.ru

*Contacts: Lyudmila Yu. Ilchenko, e-mail: ilchenko-med@yandex.ru

выявить различные варианты полиморфизма (ТА)5/6/7/8 в гомо- и гетерозиготном состоянии. Применение набора «АмплиСенс® Пироскрин UGT1A1» в клинической практике может быть использовано для диагностики СЖ и оценки побочных эффектов при назначении лекарств.

Ключевые слова: синдром Жильбера, гипербилирубинемия, уридиндифосфат-глюкурозилтрансфераза 1A1 (УГТ1А1), пиросеквенирование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 11.09.2019 г.

Принята к публикации 18.11.2019 г.

Для цитирования: Мельникова Л.И., Ильченко Л.Ю., Дунаева Е.А. и др. ВЫЯВЛЕНИЕ СИНДРОМА ЖИЛЬБЕРА МЕТОДОМ ПИРОСЕКВЕНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(6): 475-482. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-475-482

Abstract

Relevance. Gilbert's syndrome (GS) is a disease with an autosomal recessive type of inheritance caused by either impaired expression of the *UGT1A1* gene, which encodes the isoform of the uridine-5-diphosphate glucuronosyltransferase (UDP-GTA1), or structural modifications of UDP-GTA1. GS is characterized by unconjugated hyperbilirubinemia; drug metabolism disorders and the development of drug-drug interactions. For diagnosis of GS, molecular biological methods are used to determine single nucleotide polymorphisms (SNP). Data on the prevalence of SNP related to GS in Russia are scarce. **Study objective:** Detection of genetic variant (ТА)5/6/7/8 (rs8175347) in the *UGT1A1* gene (Gilbert's syndrome) by pyrosequencing in outpatient practice. **Material and methods:** 200 outpatients were examined. Of whom: men — 107 (53.5 %), women — 93 (46.5 %) aged 15 to 86 years; patients from 30 years and older formed the majority — 175 (87.5 %). Detection of the genetic variant (ТА)5/6/7/8 (rs8175347) in the *UGT1A1* gene (GS) was carried out by pyrosequencing using the PyroMark AmpliSens® Pyroscreen *UGT1A1* genetic analysis system (manufactured by the Federal Budgetary Scientific Institution Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Russia). For comparison, sequencing according to F. Sanger was used. **Results:** Normal (ТА)6/(ТА)6 genotype was found in 71 (35.5 %) patients, (ТА)6/(ТА)7 genotype was found in 81 (40.5 %) (heterozygous status) and (ТА)7/(ТА)7 genotype — in 48 (24 %) (homozygous status). Rare (ТА)5/(ТА)6, (ТА)5/(ТА)7, (ТА)6/(ТА)8 and (ТА)7/(ТА)8 genotypes were not found. The results of the determination of (ТА)6/(ТА)7 genotypes in the homo- and heterozygous status by pyrosequencing and Sanger sequencing were the same in all cases. In 30 out of 48 patients, GS was newly diagnosed, and in half of the cases these patients were persons of the older group. None of them showed an increase in bilirubin level. **Conclusion:** The incidence of GS in outpatients was 24 %. Pyrosequencing allows us to identify various variants of the (ТА)5/6/7/8 polymorphism in the homo- and heterozygous status. AmpliSens® Pyroscreen *UGT1A1* kit can be used in clinical practice to diagnose GS and to assess side effects of prescribed drugs.

Keywords: Gilbert's syndrome, hyperbilirubinemia, uridine-5-diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UDP-GTA1), pyrosequencing

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study.

Article received on 11.09.2019

Accepted for publication on 18.11.2019

For citation: Melnikova L.I., Ilchenko L.Yu., Dunaeva E.A. et al. DIAGNOSIS OF GILBERT'S SYNDROME VIA PYROSEQUENCING IN CLINICAL PRACTICE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(6): 475-482. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-6-475-482

ВГН — верхняя граница нормы, НБ — неконъюгированный билирубин, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, СЖ — синдром Жильбера, УДФ-ГТ — уридин-5-дифосфатглюкуронозилтрансфераза

Введение

Синдром Жильбера (СЖ) — нарушение обмена билирубина с аутосомно-рецессивным типом наследования, является наиболее часто встречающейся формой функциональных гипербилирубинемий, характеризуется повышенным содержанием неконъюгированного билирубина (НБ) в отсутствие хронического заболевания печени вирусной или другой этиологии, холестаза, резус-конфликта, гемолиза.

В 1901 г. французскими врачами А.Н. Gilbert и Р. Lereboullet впервые была описана умеренная персистирующая гипербилирубинемия; отмечен семейный характер этого заболевания [1].

Распространенность СЖ среди взрослого населения в мире вариабельна: от 2–5% [2, 3] до 40% [4] — в европейской популяции; до 36% — в африканской [5]. У детей частота СЖ достигает почти 14% [6]. В России эпидемиологические исследования по распространенности СЖ до настоящего времени не проводились.

СЖ значительно чаще встречается у мужчин [2]. Полагают, что преобладание лиц мужского пола связано с ингибирующим действием тестостерона на фермент уридин-5-дифосфатглюкуронозилтрансферазу (УДФ-ГТ), что может приводить к образованию большего количества билирубина [7, 8].

Основным физикальным признаком патологии, известной сегодня как СЖ, является желтушность

кожных покровов, склер и слизистых оболочек. Ведущие жалобы пациентов — астенические и диспепсические симптомы. СЖ проявляется, как правило, в результате эмоционального перенапряжения, физических нагрузок, инфекционных заболеваний, голодания / низкокалорийной диеты, приема некоторых лекарственных препаратов [2, 6, 9]. В среднем содержание НБ достигает 3-4 норм от верхней границы (ВГН).

В 2000-х годах был открыт ген *UGT*, локализующийся на хромосоме 2q37, и описан механизм его работы. Стал известен основной полиморфизм (вариант) гена *UGT1A1*, вызывающий снижение активности микросомального фермента УДФ-ГТ [10].

На сегодня установлена биохимическая и генетическая основа СЖ. Его развитие обусловлено нарушением уровня экспрессии гена *UGT1A1*, кодирующего изоформу УДФ-ГТА1. В этом случае обнаруживается изменение числа динуклеотидных повторов *TA* в промоторной области гена (**полиморфный маркер rs8175347**). У большинства людей промоторный регион включает шесть tandemных повторов, т.е. последовательность **A(TA)6TA(6)** — аллель «дикого типа» *1, для которой характерен, как правило, нормальный уровень НБ. При мутациях в промоторном регионе гена *UGT1A1* появляется инсерция (вставка) дополнительного динуклеотида в области *TA*-повторов *UGT1A1* и их число увеличивается до 7 повторов (аллель *28). В популяции среди аллелей с измененной экспрессией она является наиболее частой, ее наличие приводит к снижению активности УДФ-ГТА1. Кроме того описаны более редкие варианты полиморфизмов с 8 (аллель *37) и 5 (аллель *36) повторами, которые ассоциированы с пониженным и повышенным уровнем экспрессии фермента соответственно [11]. В настоящее время описано более 100 вариантов, различающихся как в кодирующей последовательности, так и в промоторе регионе [12].

Развитию СЖ способствуют также структурные модификации собственно УДФ-ГТА1. Его биохимическая активность направлена на превращение неконъюгированного билирубина в конъюгированный моно- и диглюкуронид, а также на конъюгацию небольших липофильных молекул (стероиды, гормоны, нейротрансмиттеры лекарственные вещества, канцерогены и др. ксенобиотики) в гидрофильные формы с целью их последующей экскреции [13]. Изоформы УДФ-ГТ 1A находят в различных отделах желудочно-кишечного тракта [14].

Аутосомно-рецессивный тип наследования при СЖ обеспечивает возможность «здоровому» гену компенсировать аномалии второго аллельного гена. Гетерозиготными носителями является меньшая часть населения, в обратном случае, при доминантном наследовании аномальный ген очень быстро распространился бы на всю популяцию. В то же время снижение активности УДФ-ГТА1 у лиц с наличием аллелей 7 и 8 (*TA*)-повторов может приводить к усилению проявлений СЖ, а также к развитию нежелательных

лекарственных реакций и межлекарственных взаимодействий в случаях применения препаратов, метаболизирующихся с участием этого фермента.

В настоящее время все большее значение приобретает необходимость молекулярно-биологических методов для подтверждения СЖ, что связано не только с проведением дифференциального диагноза, но и выбором медикаментозной стратегии. Для детекции однонуклеотидных полиморфизмов применяются методы, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР). До недавнего времени в лабораторной практике наиболее часто использовали метод секвенирования по F. Sanger [13], являющийся достаточно сложным и трудоемким. Сегодня значительно более удобным для детекции однонуклеотидных полиморфизмов представляется система генетического анализа PyroMark, основанная на методе пиросеквенирования [14] — детекции высвобождающегося при синтезе ДНК пирофосфата. При пиросеквенировании синтез достраивается комплементарная цепь ДНК и по наличию детектируемых сигналов на пирограмме определяется нуклеотидная последовательность исследуемого генетического локуса, в частности гена *UGT1A1* (рисунки 1, 2). Применение метода пиросеквенирования позволяет выявить не только частые полиморфизмы (*TA*)6/7 в гомо- и гетерозиготном состоянии, но и определить более редкие аллели (*TA*)5 и (*TA*)8 [15].

С учетом вышеизложенного **целью нашего исследования** явилась детекция генетического полиморфизма (*TA*)5/6/7/8 (*rs8175347*) в гене *UGT1A1* (синдром Жильбера) методом пиросеквенирования у пациентов в амбулаторной практике.

Данное исследование — один из этапов клинических испытаний медицинского изделия — Набор реагентов для детекции генетического полиморфизма (*TA*)5/6/7/8 (*rs8175347*) в гене *UGT1A1* методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа серии PyroMark (профиль генетического исследования «Синдром Жильбера») «АмплиСенс® Пироскрин *UGT1A1*-скрин» производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия (разрешение Росздравнадзора № 1251/2015 от 22 декабря 2015 г.).

Материал и методы

На базе поликлиники № 5 ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России в Центре диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов проведено одноцентровое открытое одномоментное (поперечное) клиническое исследование.

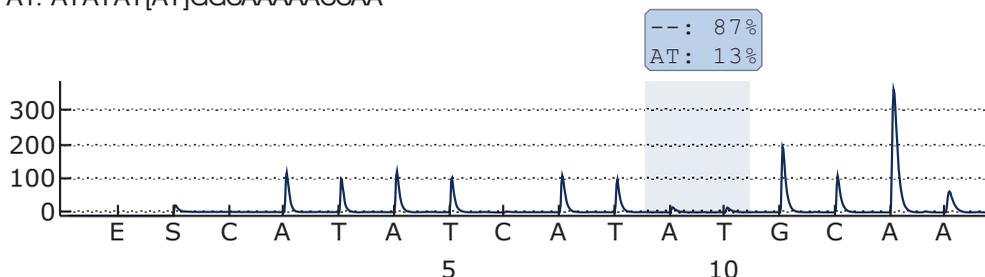
Группу обследованных составили 200 пациентов, обратившихся в феврале-марте 2016 г. в амбулаторную сеть по разным поводам (острые и хронические инфекции, соматическая патология, обследование, получение справок, стоматологическая помощь, консультация специалистов, вакцинопрофилактика и др.).

Из них: мужчин было 107 (53,5%), женщин — 93(46,5%). Возраст пациентов составил от 15 до 86 лет; преобладали пациенты от 30 лет и старше — 175(87,5%). Группа лиц в возрасте от 15 до 29 лет была малочисленной и включала всего 25(12,5%) человек. Все обследованные являлись сотрудниками подведомственных учреждений ФМБА России или их родственниками и наблюдались амбулаторно в медицинском учреждении свыше 3 лет. В 18 случаях диагноз СЖ был установлен ранее на основании выявления полиморфизма (ТА)₇ методом секвенирования по F. Sanger. Выборочная совокупность пациентов была сформирована случайным отбором.

Детекция генетического полиморфизма (ТА)_{5/6/7/8} (rs8175347) в гене *UGT1A1* (синдром Жильбера) осуществлялась методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа серии PyroMark «АмплиСенс Пироскрин *UGT1A1*-скрин» (производство ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия; регистрационное удостоверение № РЗН 2016/4339).

Кроме того, с целью оценки клинической эффективности, безопасности и качества основанного на пиросеквенировании набора реагентов для детекции генетического полиморфизма (ТА)_{5/6/7/8} в качестве сравнения использовали другой молекулярно-

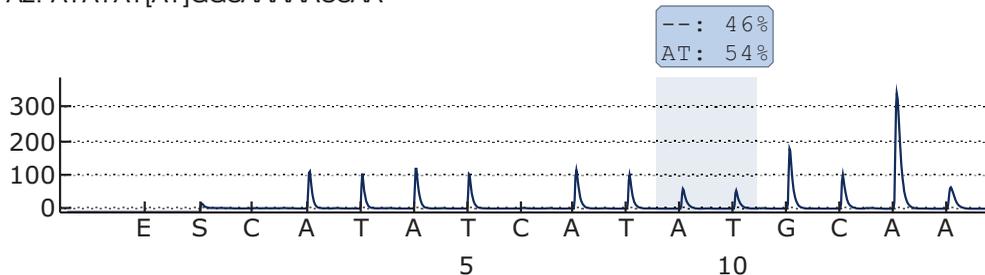
A1: ATATAT[AT]GGCAAAAACCAA



а) Образец без мутации, генотип 6/6

a) Sample without mutation, 6/6 genotype

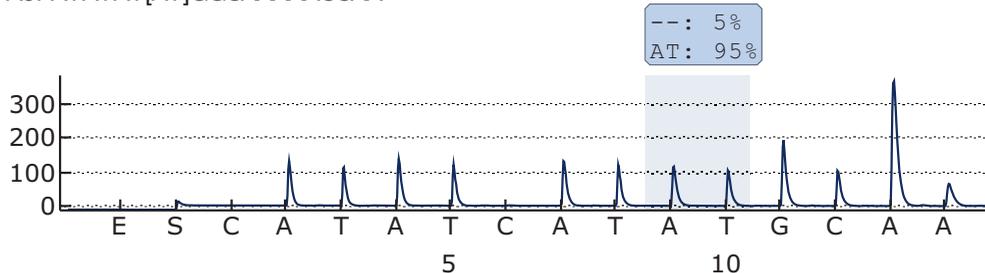
A2: ATATAT[AT]GGCAAAAACCAA



б) Образец с мутацией (гетерозигота), генотип 6/7

b) Sample with mutation (heterozygote), 6/7 genotype

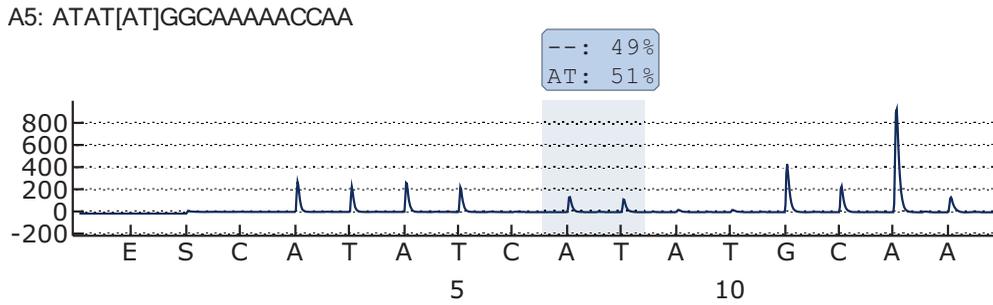
A3: ATATAT[AT]GGCAAAAACCAA



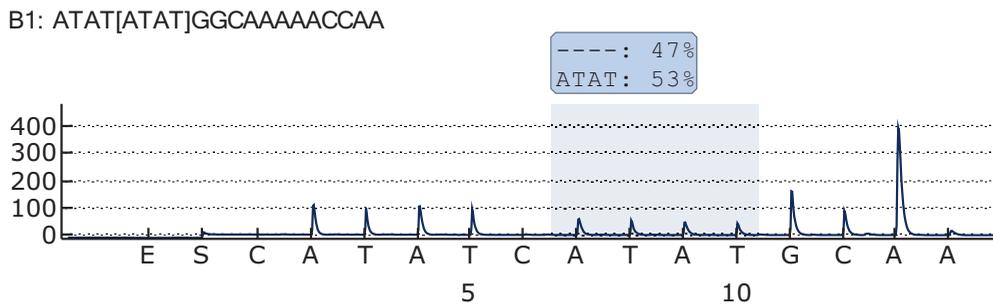
в) Образец с мутацией (гомозигота), генотип 7/7

c) Sample with mutation (homozygote), 7/7 genotype

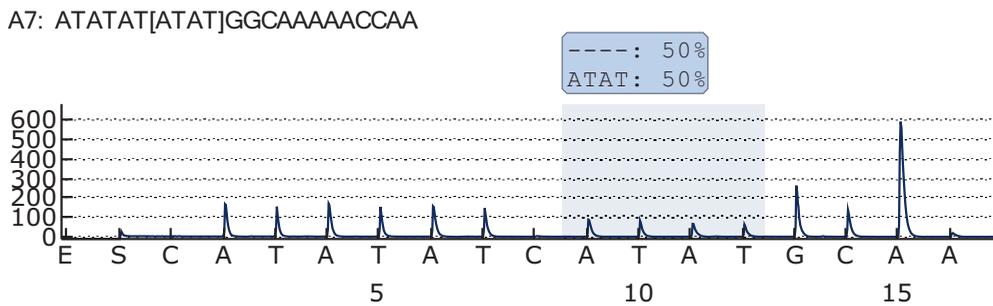
Рисунок 1. Пример пинограмм секвенирования гена *UGT1A1* с детекцией наиболее часто встречающихся генотипов
Figure 1. Example of patterns of the *UGT1A1* gene sequencing with detection of the most common genotypes



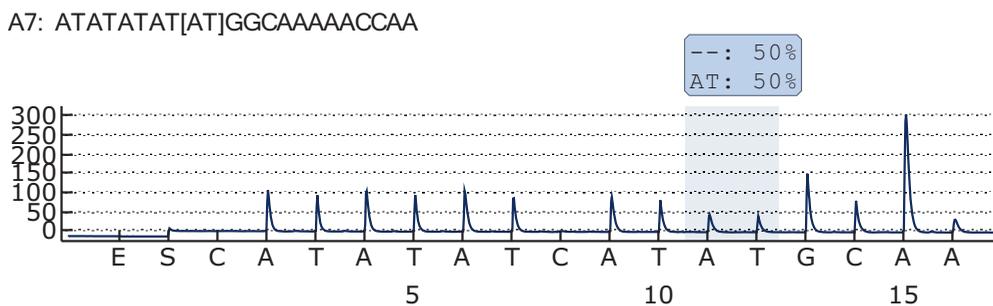
а) Образец с мутацией (гетерозигота), генотип 5/6
 а) Sample with mutation (heterozygote), 5/6 genotype



б) Образец с мутацией (гетерозигота), генотип 5/7
 б) Sample with mutation (heterozygote), 5/7 genotype



в) Образец с мутацией (гетерозигота), генотип 6/8.
 в) Sample with mutation (heterozygote), 6/8 genotype



г) Образец с мутацией (гетерозигота), генотип 7/8.
 г) Sample with mutation (heterozygote), 7/8 genotype.

Рисунок 2. Пример пинограмм секвенирования гена UGT1A1 с детекцией редко встречающихся генотипов
Figure 2. Example of patterns of the UGT1A1 gene sequencing with detection of rare genotypes

биологический метод секвенирования по F. Sanger, который применяется в диагностике СЖ в условиях современной лабораторной практики и является «золотым стандартом» определения генетических полиморфизмов.

Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие на проведение генетического обследования и публикацию полученных результатов.

В ходе статистического анализа первичных данных для количественных переменных были рассчитаны основные выборочные показатели. Частоты аллелей и генотипов маркера *rs8175347* гена *UGT1A1* вычислялись как доли от их общего количества в выборке.

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование гена *UGT1A1*, выполненное методом пиросеквенирования, позволило выделить нормальный генотип (ТА)6/(ТА)6 у 71 (35,5%) пациента, а также полиморфизм (ТА)6/(ТА)7 — у 81 (40,5%) (гетерозиготное состояние) и (ТА)7/(ТА)7 — у 48 (24%) (гомозиготное состояние). Редкие генотипы (ТА)5/(ТА)6, (ТА)5/(ТА)7, (ТА)6/(ТА)8 и (ТА)7/(ТА)8 обнаружены не были. Следует подчеркнуть, что результаты по выявлению (ТА)6/(ТА)7 в гомо- и гетерозиготном состоянии, полученные при пиросеквенировании и секвенировании (по F. Sanger [13]), во всех исследуемых образцах были сопоставимы в 100% случаев.

При вставке в промоторном регионе дополнительного к нормальным шести ТА (тимин-аденин) повторов наблюдается снижение экспрессии гена и функциональной активности фермента УДФ-ГТА1, образуется полиморфизм А(ТА)7ТАА. Необходимо помнить, что значимыми для диагностики СЖ являются только гомозиготные формы при наличии семи и более ТА-повторов в обеих гомологичных хромосомах. А высокая частота (40,5%) обнаружения гетерозиготного состояния — (ТА)6/(ТА)7 в большей степени может иметь значение при рождении ребенка у гетерозиготной пары. Развитие СЖ может составлять в таких случаях 25%.

Выявленная нами частота (24%) аллеля (ТА)7 (таблица 1), подтверждающая наличие СЖ, оказалась существенно выше предполагаемой, что требует дальней-

шего накопления информации, а также проведения эпидемиологических исследований для оценки распространенности СЖ на территории России, поскольку данных о популяционно-генетических особенностях *UGT1A1* у жителей нашей страны крайне мало [2, 15-17].

У 18 из 48 пациентов диагноз СЖ был установлен ранее. При пиросеквенировании и секвенировании у них также был подтвержден генотип (ТА)7/(ТА)7. Это были 13 мужчин и 5 женщин, их возраст определялся в широком диапазоне — от 15 до 57 лет (из них 8 пациентов в возрасте до 25 лет).

Известно, что симптомы СЖ проявляются обычно в пубертатный период и весьма вариабельны, зависят от специфического воздействия внешних факторов (физических нагрузок, инсоляции, приема лекарственных препаратов и др.) [6]. Вместе с тем время первичного установления диагноза СЖ у этих пациентов существенно варьировало — от 3 лет до 54 лет. Особенностью клинической картины явилось отсутствие повышения НБ на момент проведения исследования у преобладающего большинства из этой группы. Лишь в 3 случаях отмечено увеличение содержания НБ (35 мкмоль/л, 60 мкмоль/л, 90 мкмоль/л соответственно).

Таким образом, применение молекулярно-биологических методов позволило у 30 из 200 обследованных пациентов впервые диагностировать генетическое заболевание (СЖ), в половине случаев преимущественно у лиц старшей возрастной группы. Ни у одного из них не наблюдалось повышения содержания НБ.

Возможно постоянное бессимптомное течение, в этих случаях СЖ может быть обнаружен при случайно выявленных отклонениях в биохимическом анализе крови. Своевременная диагностика синдрома Жильбера позволяет отличить его от других заболеваний печени и крови, вовремя ограничить прием препаратов, обладающих гепатотоксическим действием, осуществить профилактику печеночных кризов, скорректировать образ жизни пациента до полного исчезновения дискомфорта, вызываемого гипербилирубинемией.

На наш взгляд, является перспективной разработка алгоритма диагностики СЖ в латентный период, что позволит в последующем минимизировать влияние неблагоприятных факторов, избежать нежелательных лекарственных реакций, улучшить качество жизни.

Таблица 1. Распределение пациентов ($n=48$) с наличием (ТА)7/(ТА)7 (по полу и возрасту)

Table 1. Distribution of patients ($n = 48$) with the (ТА)7/(ТА)7 (genotype by sex and age)

Возраст, годы / количество пациентов/ Age, years / number of patients, n							
15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80 и более/ 80 and older
6	6	7	7	7	11	3	1
Пол (м/ж)/ Sex (m/f)							
5/1	6/0	3/4	6/1	2/5	4/7	2/1	0/1

Таблица 2. Распределение пациентов (n=48) с наличием (ТА)7/(ТА)7**Table 2.** Distribution of patients (n = 48) with the (TA)7/(TA)7 genotype

Нозологическая форма/ Diagnosis	Количество пациентов/ Number of patients, n
Синдром Жильбера/ Gilbert's syndrome	18 (37,5%)
Хронический гепатит В/ Chronic hepatitis B	6 (12,5%)
Хронический гепатит С/ Chronic hepatitis C	5 (10,4%)
Хронический панкреатит/ Chronic pancreatitis	3 (6,25%)
Неалкогольная жировая болезнь печени/ Non-alcoholic fatty liver disease	2 (4,2%)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь/ Gastroesophageal reflux disease	2 (4,2%)
Хронический холецистит/ Chronic cholecystitis	2 (4,2%)
Синдром раздраженной кишки/ Irritable bowel syndrome	1 (2,0%)
Гипертоническая болезнь/ Hypertension	3 (6,25%)
Ишемическая болезнь сердца/ Coronary artery disease	2 (4,2%)
Другое (острая герпетическая инфекция, ангина, острый бронхит, остеохондроз позвоночника)/ Other (acute herpes infection, tonsillitis, acute bronchitis, spinal osteochondrosis)	4 (8,3%)

В исследованиях последних лет было показано, что наиболее часто при СЖ выявляются заболевания печени, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и желчевыводящих путей [18]. По-видимому, это обусловлено эмбриогенетической общностью, функциональными взаимосвязями органов пищеварения, снижением детоксикационной способности печени, а также нарушением состава и реологических свойств желчи, что весьма характерно для СЖ [19].

Так, в нашем исследовании СЖ диагностирован у 19/48 (39,6%) обследованных с различными заболеваниями органов пищеварения, а в 11/19 случаях — с хроническими вирусными гепатитами В и С (таблица 2).

Пациенты с СЖ относятся к группе риска по развитию желчнокаменной болезни (ЖКБ) [20-22]. Недавно при молекулярно-генетическом исследовании было установлено, что 70% лиц с ЖКБ являются гомо- и гетерозиготами по СЖ. Кроме того, отмечено значительное увеличение частоты ЖКБ у мужчин с СЖ что ухудшает прогноз заболевания.

Напротив, получены данные о наличии антиоксидантных свойств НБ, что приводит к замедлению развития атеросклероза, микроангиопатий у лиц с СЖ, снижению числа сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (СД 2), а также

общей смертности [23]. Этот феномен, механизм которого не ясен, нашёл отражение и в результатах нашей работы. Лишь 5 пациентов из 48 с установленным СЖ имели заболевания сердечно-сосудистой системы. Кроме того, в общей группе ни у одного человека с СД 2 не диагностирован полиморфизм (ТА)7 в гомозиготном состоянии.

Применение молекулярно-генетического анализа позволяет выстраивать стратегию диагностики, лечения и профилактики заболевания строго индивидуально [24]. В определенной степени это касается и пациентов с СЖ. Безусловно, контроль факторов риска, исключение неблагоприятных воздействий, провоцирующих развитие данного синдрома, будут способствовать сохранению хорошего уровня качества жизни.

Известно, что у пациентов с СЖ могут наблюдаться нежелательные эффекты при приеме ряда лекарственных препаратов вследствие нарушения синтеза ферментов, участвующих в их метаболизме. Существует целая группа лекарств, для выведения которых требуется глюкуронирование (в частности, салицилаты, кортикостероиды, сульфаниламиды и др.). Они составляют конкуренцию билирубин на фоне дефицита УДФ-ГТ, вызывают или усиливают желтуху. Появление желтухи при испытании нового лекарственного средства является «красным флагом», свидетельствующим о целесообразности генетического обследования пациента на СЖ, поскольку желтуха может быть обусловлена не гепатотоксичностью препарата, а проявлением СЖ [25, 26].

При регистрации повышенного уровня НБ в сыворотке крови в течение длительного периода в клинической практике следует использовать метод пироквенирования, который позволяет выявить различные варианты полиморфизма (ТА)5/6/7/8 (СЖ) в гомо- и гетерозиготном состоянии, а также оценить эффективность лекарственных средств и риски развития неблагоприятных реакций.

Вклад авторов

Мельникова Л.И. — разработка дизайна клинической части исследования, сбор материалов.

Ильченко Л.Ю. — анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста.

Дунаева Е.А. — выполнение пироквенирования и секвенирования в образцах крови пациентов, интерпретация результатов.

Козицына М.В. — разработка дизайна проекта

Дрибноходова О.П. — выполнение пироквенирования и секвенирования в образцах крови пациентов, интерпретация результатов.

Мионов К.О. — дизайн исследования, анализ результатов, редактирование текста.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author Contribution

Melnikova L.I. — development of the design of the clinical part of the study, the collection of materials.

Ilchenko L.Yu. — analysis of the data obtained, statistical data processing, writing text.

Dunaeva E.A. — performing pyrosequencing and sequencing in patients' blood samples, interpretation of the results.

Kozitsyna M.V. — project design development

Dribnokhodova O.P. — performing pyrosequencing and sequencing in patients' blood samples, interpretation of the results.

Mironov K.O. — research design, analysis of results, text editing.

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication.

Литература / References

- Gilbert A.N., Lereboullet P. La cholemie simple familiale. *Semaine Medicale*. 1901; 21: 241-3.
- Ильченко Л.Ю., Дроздов В.Н., Шулятьев И.С. и др. Синдром Жильбера: клинико-генетическое исследование. *Тер. архив*. 2006; 2: 48-2.
- Ilchenko L.Yu., Drozdov V.N., Shulyat'ev I.S. et al. Gilbert's syndrome: clinical and genetic investigation. *Ter. arkh*. 2006; 2: 48-2. [In Russian].
- Wagner K.H., Shiels R.G., Llang C.A. et al. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*. 2018;55(2):129-39. doi: 10.1080/10408363.2018.1428526.
- Innocenti F., Ratain M.J. Irinotecan treatment in cancer patients with UGT1A1 polymorphisms. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2003; 17(5): 52-5.
- Farago B., Melegh B. Gilbert's syndrome. *Orv. Hetil*. 2008; 149(27): 1277-2. doi: 10.1556/ОН.2008.28381.
- Рейзис А.Р., Хохлова О.Н., Никитина Т.С. Синдром Жильбера: современные воззрения, исходы и терапия. *Доктор Ру*. 2012; 3(71): 42-5.
- Reyzis A.R., Khokhlova O.N., Nikitina T.S. Gilbert's Syndrome: Current Insights, Outcomes and Therapies. *Doctor Ru*. 2012; 3(71): 42-5. [In Russian].
- Johnson A.D., Kavousi M., Smith A.V. et al. Genome-wide association meta-analysis for total serum bilirubin levels. *Human Molecular Genetics*. 2009; 18(14): 2700-10. doi: 10.1093/hmg/ddp202.
- Muraca M., Fevery J. Influence of sex and sex steroids on bilirubin-uridinediphosphateglucuronosyltransferase activity of rat liver. *Gastroenterology*. 1984; 87: 308-3.
- Lee J.S., Wang J., Martin M. et al. Genetic variation in UGT1A1 typical of Gilbert syndrome is associated with unconjugated hyperbilirubinemia in patients receiving tocilizumab. *Pharmacogenet. Genomics*. 2011; 21(7): 365-4. doi: 10.1097/FPC.0b013e32834592fe.
- Mackenzie P.I., Owens I.S., Burchell B. et al. The UDP glycosyltransferase gene superfamily: recommended nomenclature update based on evolutionary divergence. *Pharmacogenetics*. 1997; 7(4): 255-69. doi:10.1097/00008571-199708000-00001.
- Matsui K., Maruo Y., Sato H. et al. Combined effect of regulatory polymorphisms on transcription of UGT1A1 as a cause of Gilbert syndrome. *BMC Gastroenterology*. 2010; 10: 57. doi: 10.1186/1471-230X-10-57.
- Sugatani J. Function, genetic polymorphism, and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. *Drug Metab. Pharmacokinet*. 2013; 28(2): 83-2.
- Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыведительной системы. М.: «МЕДпресс-информ». 2009; 199 с.
- Gerok V., Blum H.E. Diseases of the liver and bile excretory system. German transl. М.: Medpress-inform. 2009; 199 p. [In Russian].
- Bock K.W., Gschaidmeier H., Heel H. et al. Functions and transcriptional regulation of PAH-inducible human UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab. Rev*. 1999; 31(2): 411-22. doi: 10.1081/DMR-100101927.
- Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating ingibtors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1977; 74(12): 5463-7. DOI: 10.1073/pnas.74.12.5463.
- Nyrén P. The History of Pyrosequencing. *Methods Mol. Biol*. 2015; 1315: 3-15. doi: 10.1007/978-1-4939-2715-9_1.
- Дрибнохотова О.П., Миронов К.О., Дунаева Е.А. и др. Определение полиморфизма (ТА)6(ТА)7 в гене *UGT1A1* методом пиросеквенирования. *Молекулярная медицина*. 2014; 2: 38-40.
- Dribnokhodova O.P., Mironov K.O., Dunaeva E.A. et al. A pyrosequencing-based for the detexction of UGT1A1 (ТА)6(ТА)7 polymorphism. *Molecular medicine*. 2014; 2: 38-40. [In Russian].
- Волков А.Н., Цуркан Е.В. Мутация гена *UGT1A1* как маркер высокого риска возникновения синдрома Жильбера: научно-прикладные аспекты. *Анализ риска здоровью*. 2019; 2: 123-9. doi: 10.21668/health.risk/2019.2.14.
- Volkov A.N., Tsurkan E.V. *UGT1A1* gene mutation as a marker indicating there is a high risk of Gilbert's syndrome: theoretical and applied aspects. *Health risk analysis*. 2019; 2: 123-9. [In Russian]. doi: 10.21668/health.risk/2019.2.14.
- Колюбаева С.Н., Кулагина К.О., Петрова И.С., Криворучко А.Б., Иванов А.М. Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Жильбера методом пиросеквенирования. *Поликлиника*. 2016; 1(3): 4-6.
- Kolubaeva S.N., Kulagina K.O., Petrova I.S., Krivoruchko A.B., Ivanov A.M. Diagnostics of Gilbert's syndrome by pyrosequencing. *Polyclinic*. 2016; 1(3): 4-6. [In Russian].
- Дубровина Г.М., Ботвиньев О.К., Колотилина А.И. Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 3: 13-1.
- Dubrovina G.M., Botvin'yev O.K., Kolotilina A.I. Combination of Gilbert's syndrome and gastrointestinal diseases. *Russian J. Gastroenterol., Hepatol., Coloproctol*. 2014; 3: 13-1. [In Russian].
- Dutt M.K., Murphy G.M., Thompson R.P. Unconjugated bilirubin in human bile: the nucleating factor in cholesterol cholelithiasis? *J. Clin. Pathol*. 2003; 56: 596-8. doi: 10.1136/jcp.56.8.596.
- Tsezou A., Tzetis M., Giannatou E. et al. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*. 2009; 13(1): 143-6. doi: 10.1089/gtmb.2008.0095.
- Buch S., Schafmayer C., Völzke H. et al. Loci from a genome-wide analyses of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology*. 2010; 139(6): 1942-1. doi: 10.1053/j.gastro.2010.09.003.
- Radlović N., Ristić D., Brdar R. Association of hereditary elliptocytosis and Gilbert's syndrome as the cause of biliary calculosis: case report. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*. 2011; 139(5-6): 386-9.
- Horsfall L.J., Nazareth I., Pereira S.P. et al. Gilbert's syndrome and the risk of death: a population-based cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2013; 28(10): 1643-7. doi: 10.1111/jgh.12279.
- Ginsburg G.S., McCarthy J.J. Personalized medicine: Revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol*. 2001; 19: 491-6.
- Deterding K., Grüngreifff K., Lankisch T.O. et al. Gilbert's syndrome and antiviral therapy of hepatitis C. *Ann. Hepatol*. 2009; 8(3): 246-50.
- McDonald G.B., Evans A.T., McCune J.S. et al. Mortality outcomes after busulfan-containing conditioning treatment and haemopoietic cell transplantation in patients with Gilbert's syndrome: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2016; 3(11): e516-e525. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30149-1.

