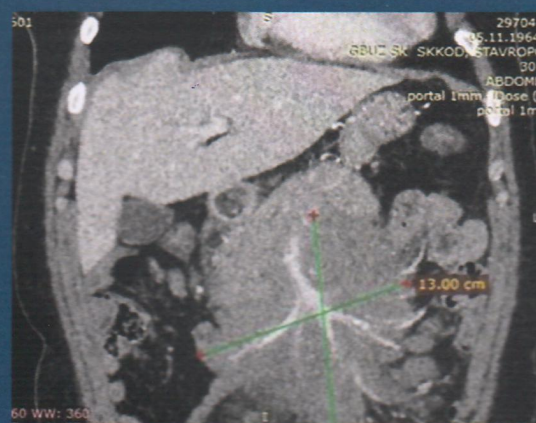
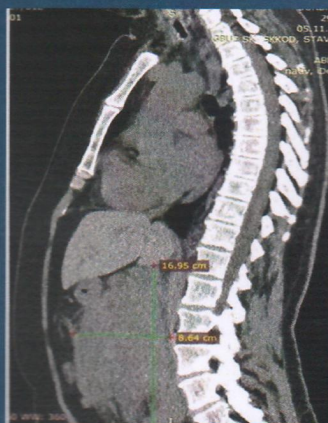


# Вестник молодого учёного

Научно-практический журнал

В номере:



CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS:  
CLINICAL CORRELATIONS

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ  
ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ  
С РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РАССЛАИВАЮЩЕЙ АНЕВРИЗМЫ  
ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ

№ 1 (20) 2018

№ 1 (20) 2018

НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ

Издается с 2012 года, ежеквартально.

Учредитель:  
Ставропольский  
государственный  
медицинский  
университет

Территория  
распространения:  
Российская Федерация

Зарегистрирован  
в Федеральной службе  
по надзору  
за соблюдением  
законодательства  
в сфере связи,  
информационных  
технологий  
и массовых  
коммуникаций  
ПИ № ФС77-49267  
от 4 апреля 2012 года.

Журнал включен  
в Реферативный журнал  
и Базы данных ВИНТИ РАН  
и зарегистрирован в НЭБ  
(Научной электронной библиотеке)  
в базе данных РИНЦ (Российского  
индекса научного цитирования)  
на основании сублицензионного  
договора № 596-12/2012  
от 21 декабря 2012 г.

Е-mail:  
vestnikm@stgma.ru

Ответственный редактор  
Иваненко А. С.

Перевод:  
Петросян В. С.  
Джирова К. П.

Технический редактор  
Рубцова Л. А.

Тираж: 650 экз.

Адрес редакции:  
355017, Ставрополь,  
ул. Мира, 310

Телефоны:  
(8652) 35-25-24; 35-32-29

Факс: (8652) 35-25-24

# Вестник молодого учёного

## Journal of Young Scientist

Главный редактор **КОРОЙ П. В.**

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

МАЯЦКАЯ НАТАЛЬЯ КОНСТАНТИНОВНА  
кафедра дефектологии и русского языка

АСХАКОВ МАРАТ СОЛТАНОВИЧ  
кафедра дерматовенерологии и косметологии с  
курсом ДПО

АТАНЕСЯН РОЗА АРТУРОВНА  
кафедра факультетской педиатрии

ГЛАДКИХ НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА  
кафедра госпитальной терапии

САХАРОВА ВИКТОРИЯ МИХАЙЛОВНА  
кафедра дефектологии и русского языка

ГРИШИЛОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА  
кафедра пропедевтики стоматологических  
заболеваний

ДЖИРОВА КРИСТИНА ПЛАТОНОВНА  
кафедра иностранных языков

ДОЛГАЛЕВ АЛЕКСАНДР АНАТОЛЬЕВИЧ  
кафедра ортопедической стоматологии

КОШЕЛЬ ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА  
кафедра акушерства и гинекологии

КУРЬЯНИНОВА ВИКТОРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА  
кафедра пропедевтики детских болезней

МИНАЕВ СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ  
кафедра детской хирургии с курсом  
анестезиологии и реаниматологии

МУРАВЬЕВА АЛЛА АНАТОЛЬЕВНА  
кафедра детской хирургии  
с курсом анестезиологии и реаниматологии

ОДИНЕЦ АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ  
кафедра дерматовенерологии  
и косметологии с курсом ДПО

ПЕТРОСЯН ВИКТОРИЯ СУРЕНОВНА  
кафедра иностранных языков

САНЕЕВА ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА  
кафедра эндокринологии,  
детской эндокринологии и диабетологии

ХРИПУНОВА АЛЕСЯ АЛЕКСАНДРОВНА  
кафедра общественного здоровья, организации  
здравоохранения и медицинской информации

## ВЕЛИКИЕ ИМЕНА

ХРИСТИАН АЛЬБЕРТ ТЕОДОР БИЛЬРОТ 3

## GREAT NAMES

CHRISTIAN ALBERT THEODOR BILLROTH

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

В. Д. САРИТХАЛА  
КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ  
АРТРИТОМ: КЛИНИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ 5

## ORIGINAL RESEARCH

## INTERNAL DISEASES

V. J. SARITHALA  
CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH RHEUMATOID  
ARTHRITIS: CLINICAL CORRELATIONS

## ОБЗОР

А. В. ЛИПОВ  
РОЛЬ ВИТАМИНА D ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ 10

## REVIEW

A. V. LIPOV  
THE ROLE OF VITAMIN D IN LIVER PATHOLOGY

## ЛЕКЦИЯ

П. В. КОРОЙ  
СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА 17  
М. С. АСХАКОВ, В. В. ЧЕБОТАРЁВ  
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКУ  
ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ 25

## LECTURE

P. V. KOROV  
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS 17  
M. S. ASKHAKOV, V. V. CHEBOTARYOV  
THE MODERN VIEW ON THE COURSE, DIAGNOSIS  
AND TREATMENT OF HERPES VIRAL INFECTION

## ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Я. М. МАРЧЕНКО, Ю. С. НЕРЕДЬКО, И. В. ЛЕСЕЧКО, М. А. МУРЗАБЕКОВА  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ Фолликулярной лимфомы  
с рефрактерным течением 32

## NOTES FROM PRACTICE

Ya. M. MARCHENKO, Yu. S. NEREDKO, I. V. LESECHKO, M. A. MURZABEKOVA  
CLINICAL CASE OF REFRACTORY  
FOLLICULAR LYMPHOMA

Е. Н. МИНАСОВА, И. А. ЗНАМЕНСКАЯ, Е. В. ВЕДЕНЕВА, А. М. ЕРЕМЕНКО,  
М. А. ШАХНАЗАРЯН, И. В. ТЕРЕНТЬЕВА, Е. Ю. КОЛЕСНИКОВА  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АМИЛОИДОЗА У ПАЦИЕНТА  
С ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ 36

E. N. MINASOVA, I. A. ZNAMENSKAYA, E. V. VEDENEVA, A. M. EREMENKO,  
M. A. SHAKHNAZARYAN, I. V. TERYTYEVA, E. Yu. KOLESNIKOVA  
CLINICAL CASE OF AMYLOIDOSIS IN PATIENT  
WITH PERIODIC DISEASE

С. Э. ШИМОНЕНКО, З. А. МИСХОДЖЕВА  
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РАССЛАИВАЮЩЕЙ  
АНЕВРИЗМЫ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ 41

S. E. SHIMONENKO, Z. A. MISHOJEVA  
CLINICAL CASE OF CHRONIC DISSECTING  
ANEURYSMS OF ASCENDING AORTA

Л. В. БОРОДИНА, Т. Р. ДУДОВ, В. Н. СЕРДЮКОВ,  
И. А. МОСКАЛЕНКО, Л. П. ГОРДЕЕВА, П. В. КОРОЙ  
СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ГУДПАСТЕРА  
С ВЕДУЩИМ СИНДРОМОМ ГЕМАТУРИИ 43

L. V. BORODINA, T. R. DUDOV, V. N. SERDYUKOV,  
I. A. MOSKALENKO, L. P. GORDEEVA, P. V. KOROV  
A CASE OF LATE DIAGNOSIS OF GOODPASTURE'S  
SYNDROME WITH THE LEADING SYNDROME OF HEMATURIA

М. С. АСХАКОВ  
ЛЕЧЕНИЕ КОНТАГИОЗНОГО МОЛЛЮСКА У РЕБЕНКА 47

M. S. ASKHAKOV  
THERAPY OF MOLLUSCUM CONTAGIOSUM IN CHILD

## КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ

А. В. ЯГОДА  
КАК МОЖНО ПОЛНОСТЬЮ ИЗМЕНИТЬ ДИАГНОЗ  
ПРАКТИЧЕСКИ БЕЗ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ? 50

## CLINICAL ANALYSES

A. V. YAGODA  
HOW CAN YOU COMPLETELY CHANGE THE DIAGNOSIS  
WITHOUT ADDITIONAL EXAMINATION?

НОВОСТИ  
ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ 55

NEWS  
FROM DISSERTATIONAL COUNCILS

**Христиан Альберт Теодор Бильрот** (Christian Albert Theodor Billroth), выдающийся немецкий (австрийский) хирург, основоположник современной абдоминальной хирургии, родился в 1829 году в Бергене-на-Рюгене (Пруссия) в семье пастора. После окончания средней школы Т. Бильрот поступил в Грайфсвальдский университет, впоследствии обучался в Гёттингенском университете, а затем в Берлинском университете, где защитил диссертацию на степень доктора медицины.

В 1853-1860 годах Т. Бильрот работал хирургом в клинике «Шарите». В 1856 году становится приват-доцентом хирургии и патологической анатомии и читает лекции в Берлинском университете. В 1860-1867 годах был профессором Цюрихского университета и руководителем хирургической клиники, а с 1867 года и до конца карьеры работал профессором хирургии в Венском университете и хирургом во второй хирургической клинике Венского госпиталя. Умер в 1894 году.

Т. Бильрот внёс значительный вклад в модернизацию хирургического образования. Является автором 160 научных трудов. В 1863 году ученый опубликовал ставший классическим учебник «Die allgemeine chirurgische Pathologie und Therapie» («Общая хирургическая патология и терапия»), который при его жизни выдержал 15 изданий и был переведен на все европейские языки, в том числе на русский. Основал в Вене Дом общества врачей и школу по уходу за больными, для которой в 1881 году написал специальный учебник. Среди его учеников было много выдающихся хирургов (Э. Кохер, Й. Микулич-Радецкий, В. Черни, К. Гуссенбауэр, А. Винивартер, А. Вельфлер и др.).

Т. Бильрот называл Н. П. Пирогова своим учителем, смелым и уверенным вождем. Читая их биографию легко почувствовать гармонию двух великих людей, творцов современной хирургии. Н. П. Пирогов так охарактеризовал своего венского коллегу: «Бильрот – наш великий ученый и выдающийся ум. Его творчество признано и оценено. Да позволено будет и мне оказаться столь же достойным и высокополезным его единомышленником и преобразователем». Т. Бильрот консультировал Н. И. Пирогова и не рекомендовал ему делать операцию по поводу язвы на слизистой верхней челюсти, учитывая клинические проявления заболевания и возраст пациента (как оказалось впоследствии, это был рак; существует версия, что он умышленно утаил правду, чтобы не ухудшать состояния Н. И. Пирогова). После консультации, перед отъездом из Вены, Николай Иванович получил фотографию Бильрота с надписью: «Уважаемый маэстро Николай Пирогов! Правдивость и ясность в мыслях и чувствах, в словах и делах, – это ступени лестницы, которая ведет людей к обители богов. Быть, как Вы, смелым и убежденным наставником на этом не всегда безопасном пути, неуклонно следовать за Вами – мое усерднейшее стремление. Ваш ис-



кренний почитатель и друг Теодор Бильрот». Он также консультировал и оперировал Н. А. Некрасова по поводу рака прямой кишки.

Т. Бильрот ввёл систему медицинской отчётности, которая предполагала публикацию как плохих, так и хороших результатов, что давало возможность объективно оценивать заболеваемость и летальность, а также более полноценно сравнивать эффективность различных методов лечения. Также ученый разработал хирургическую статистику с указанием отдаленных результатов операций.

Как руководитель клиники он настаивал, чтобы каждый умерший пациент подвергался аутопсии с целью установления причины смерти. Только так представлялось возможным проверить правильность установленных прижизненно диагнозов, с целью избежать возможных ошибок в схожих случаях и разработать целенаправленные и обоснованные способы лечения. «Только посредством точного знания возможно избежать ошибок и создать новые возможности для целенаправленного лечения», – считал он. «Неудачи нужно признавать немедленно и публично, ошибки нельзя замалчивать. Важнее знать об одной неудачной операции, чем о дюжине удачных», – говорил ученый, решительно пресекая любые попытки сокрытия и статистических махинаций. «Только слабые духом, хвастливые болтуны и утомленные жизнью боятся открыто высказаться о совершенных ими ошибках, – подчеркивал он. – Кто чувствует в себе силу сделать



Адальберт Зелигманн  
«Теодор Бильрот за операцией».

лучше, тот не испытывает страха перед сознанием своей ошибки».

Профессор пришел к выводу, что главной причиной больничной горячки и высокой смертности от нее является царившая в больницах грязь. Огромная заслуга ученого состоит в том, что он активно внедрял чистоту в медицинскую практику: в своем отделении хирург требовал производить ежедневную уборку. Один раз в неделю все палаты поочередно освобождались от больных и коек; палаты проветривали, вытирали пыль с мебели, тщательно убирали и мыли полы. Ежедневно убирали и мыли операционный зал, операционные столы стали мыть после каждой операции.

Кроме того, Т. Бильрот порвал с традицией грязных сюртуков (доказательством опытности хирурга) и ввёл обязательное ношение ежедневно сменяемых белых кителей для врачей. По примеру Земмельвейса распорядился, чтобы все хирурги перед операцией обязательно мыли руки в хлорной воде. Все эти меры в значительной степени уменьшили послеоперационную смертность в больнице.

Т. Бильрот является основоположником хирургии гортани, пищевода и брюшных органов. С его именем связаны первая резекция шейного отдела пищевода (1871), первая ларингэктомия (1873), первая гастрэктомия по поводу рака желудка (1881), первая дистальная резекция желудка (1881, модификация в 1885 году), обширная резекция языка при раке (1874), резекция печени (1875), простатэктомия (1873). В дальнейшем он разработал различные операции на тонкой и толстой кишках, жёлчном пузыре, печени, селезёнке, поджелудочной железе. В 1875 году совместно со швейцарским хирургом Э. Кохером выполнил тиреоидэктомию.

В 1881 году после серии экспериментов на животных он выполнил первую операцию резекции желудка с наложением гастродуоденального анастомоза конец в конец. В 1885 году Т. Бильрот применил модифицированный способ резекции желудка, без гастродуоденального анастомоза, с зашиванием культи желудка и двенадцатиперстной кишки и производством гастроэнтеростомии для восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта. В 1898 году Конгресс немецких хирургов признал обе схемы резекции желудка наиболее эффективными, присвоив им названия «Бильрот-I» и «Бильрот-II», которые и поныне носят его имя. Существует документальное подтверждение того, что дистальную резекцию желудка по Бильрот-I он выполнял за пятнадцать минут.

Именем Бильрота также названы один из хирургических зажимов, операции уранопластики (Langenbeck-Billroth), при бедренной грыже (Billroth-Bassini), гепатопексии, артропластики коленного сустава.

*Главный редактор журнала*

## CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: CLINICAL CORRELATIONS

V. J. Sarithala

Stavropol State Medical University, Stavropol

**R**heumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune systemic inflammatory disorder mainly involving joints. In RA other than the involvement of synovial tissues, many systemic effects can be seen with the progression of the disease and high clinical activity. RA is associated with excess overall mortality and 50 % of which are premature due to cardiovascular diseases in these patients [17]. In patients with RA, other than conventional risk factors for developing cardiovascular disease, high inflammatory activity plays an important role in the regulation of lipid metabolism and thereby increasing the risk of atherosclerosis and cardiovascular mortality [5]. Early assessment of cardiovascular risk in patients with RA and modification of therapy accordingly will have a better prognosis in these patients [17].

While considering the risk factors for development of cardiovascular events in RA, smoking, arterial hypertension and dyslipidemia are the conventional factors. The possibility of RA among the smoking population is more than in non-smokers [23]. There are evidences suggesting the association of rheumatoid factor (RF) and antibody to cyclic citrullinated peptide (ACCP) with smoking [19]. A reciprocal link between hypertension and inflammatory activity was suggested by many authors [3]. Pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin 1 (IL-1) and interleukin 6 (IL-6) are associated with high blood pressure [4], which suggests the role of these cytokines in developing cardiovascular complications in patients with RA. Lipid profile in RA is characterized by the suppression of total cholesterol (TC) and low-density lipoproteins (LDL) levels. Since LDL is associated with severe systemic inflammation, which in turn will be associated with cardiovascular disease risk with the development of atherosclerosis in patients with RA [16]. Atherosclerosis with levels of different biomarkers of inflammation such as C-reactive protein (CRP), interleukin-6 correlates closely with subsequent cardiac events [1].

High systemic inflammation associated with RA is a key factor for increased cardiovascular

risk in the patients [6]. Epidemiological evidences suggest a number of proinflammatory cytokines and inflammatory mediators involved in mediating the process [8]. Increased levels of these cytokines not only promote endothelial dysfunction and vascular abnormalities, but also induce other cardiovascular risk factors as dyslipidemia, insulin resistance and oxidative stress [21]. RA and atherosclerosis have many common inflammatory pathways, leading to synovial inflammation in the former and formation of unstable atherosclerotic plaque in the later [14]. Proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 associated with RA are also key factors in development of atherosclerosis [8].

For the prediction of 10-year risk of fatal cardiovascular event in the patients with RA, European league against rheumatism (EULAR) introduced a modified systemic coronary risk evaluation (SCORE) index [23]. Other than smoking, hypertension and dyslipidemia, which were considered for calculating cardiovascular risk, in the patients with RA, the SCORE must be adapted after the multiplication by 1.5 in patients when the following three criteria are fulfilled; RA duration >10 years; positivity of rheumatoid factor (RF) or anti body to cyclic citrullinated peptide (ACCP); extra-articular manifestations [23].

**Aim of study** was to evaluate the cardiovascular risk using EULAR modified SCORE index in patients with RA, its correlation with clinical stages, association with immunological and radiographic changes in RA.

**Material and methods.** 112 patients with RA (26 male and 86 female) of age 40 years and above (mean age  $54.03 \pm 6.94$ ) were examined, who were under observation and undergoing treatment at rheumatology department and rheumatologist cabinet of Stavropol regional clinical hospital. Inclusion criteria: patients with RA of age 40 years and elder, consent to participation in the research, intake of NSAIDs and glucocorticoids in stable doses. Exclusion criteria: joint disease of other etiology, history of cardiovascular pathologies, acute and chronic somatic diseases in the period of exacerbation, infections, benign neoplasms, refusal to participate in the research.

Diagnosis of rheumatoid arthritis was made in accordance with the classification criteria of ACR/EULAR (2010). Clinical characteristics of the patients were differentiated in accordance with the classification adopted by association of rheumatologists of Russia. Research was

Саритхала Виджайа Джавахар,  
аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО  
«Ставропольский государственный медицинский  
университет» Минздрава России;  
тел.: 89887422198; e-mail: jay\_sv2006@yahoo.com

corresponded with the Helsinki declaration of world medical association on ethical principles for medical research involving human subjects. All the participants were given informative consent for conducting the research. Research was approved by ethical committee of Stavropol state medical university. All the patients had undergone a complex clinic-functional, laboratory, instrumental and immunological examinations. Cardiovascular risk with EULAR modified SCORE chart was calculated in all the patients. Statistical analysis of the obtained results was performed using program pack, adapted for medico-biological researches and with program IBM SPSS statistics 24.0. Two sample students' T-criterion and criteria of Newman-Keuls were evaluated. Results were considered reliable with the level of significant difference  $p \leq 0.05$ .

**Results and discussion.** In our research total cardiovascular risk with the help of SCORE chart modified by EULAR (Peters M. J. L. et. al., 2010; Agca R. et.al., 2017) was studied in the patients. Mean values of index SCORE were  $2.69 \pm 0.31$  (moderate risk), and in 22.3 % of the patients high and very high cardiovascular risk was evaluated. Research prevailed women more than 45 years of age, having late stage of the disease, high level of activity and are characterized with the presence of rheumatoid factor, antibody to cyclic citrullinated peptide in blood. Duration of joint syndrome constituted  $11.20 \pm 8.67$  years. Mean concentrations of RF IgM and ACCP were  $173.67 \pm 21.79$  ME/ml and  $332.53 \pm 38.88$  IU/ml respectively. Most of the patients were diagnosed with erosive form of the disease, III x-ray stage and II & III functional class. In 16.9 % of the patients, systemic manifestations (mostly rheumatoid nodules) of the disease and in  $\frac{2}{3}$  of the cases complications of the disease (secondary osteoarthritis) were observed.

In patients with RA, cardiovascular risk by SCORE scale was significantly higher in males ( $p < 0.05$ ) than in female population (fig.). While comparing the high and moderate cardiovascular risk in patients with RA with duration of the disease, the risk is significantly high ( $p < 0.05$ ) in patients with the duration of disease more than 10 years. Scale of cardiovascular risk in correlation with the clinical stage of the disease was considerably high ( $p < 0.05$ ) in late stage of disease when compared with moderate stage of RA. High level of disease activity by index DAS 28 was associated with significantly increased ( $P < 0.05$ ) cardiovascular risk scale but correlation of SCORE indices with the values of DAS28 were not noticed.

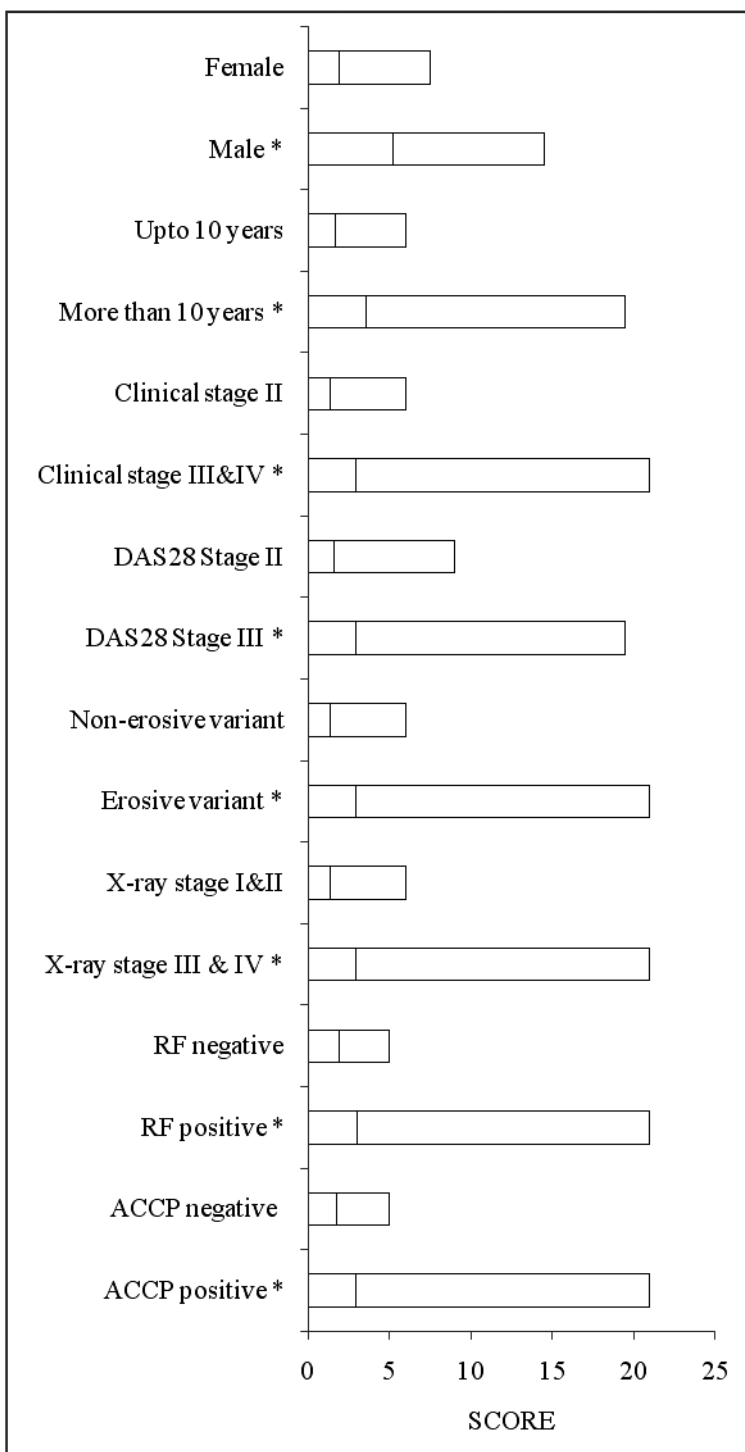


Fig. Cardiovascular risk by SCORE index accordingly with gender, duration and variants of rheumatoid arthritis. Note: date presented in minimum, maximum and mean values of SCORE index for each variant of the disease, \*  $p < 0.05$  in comparison between groups.

A significantly high cardiovascular risk by SCORE scale was noticed in erosive variant ( $p < 0.05$ ) of the disease and of x-ray stage III and IV ( $p < 0.05$ ). With the presence of RF and ACCP in blood, cardiovascular risk in patients with RA was higher ( $p < 0.05$ ) than in patients with seronegative variant of disease, and the association of values of RF and ACCP with SCORE scale was not established. Values of SCORE scale were significantly higher ( $p < 0.05$ ) in patients

with high level of C-reactive protein (CRP) and ESR in blood. Even though a significant association of cardiovascular risk with functional class of the disease was not established, there was a tendency for high values of SCORE scale in patients with functional class III. Complications and systemic manifestations of RA were not implicated any effect on cardiovascular risk in patients.

In comparison with general population patients with RA are at a two-fold risk of developing cardiovascular events [17]. RA affects both genders in a proportion of 3-4:1 for women and men. Our study gender ratio of the sample was 3.3:1 coinciding with the norm of prevalence accordingly with gender. According to our results the prevalence of male gender for developing cardiovascular risks suggests the increase of cardiovascular diseases in men considering the gender as a risk factor [23].

The significant increase of cardiovascular risk in patients with the duration of RA for more than 10 years indicates the cumulative effect of maintained inflammatory mechanism in these patients [17].

Late stage of RA characterized by significant increase in cardiovascular risk indexes in the patients indicates the effects of chronic inflammation which can promote the endothelial cell activation and vascular dysfunction, leading to decreased blood vessel compliance and atheroma formation, which are the reasons for the severe increase in atherosclerotic diseases in these patients, which are having a complex underlying pathogenic sequence [13].

High cardiovascular risk in patients with high disease activity by the index DAS28 suggests the involvement of inflammatory mediators including proinflammatory cytokines in the development of cardiovascular events in patients with RA. In the patients with high disease activity, proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$ , IL-17 and IL-6 and others which are very high, determines the endothelial and myocardial damage and promotes insulin resistance as well [13]. There are many researches suggesting the role of these cytokines in the development of arterial hypertension and atherosclerosis, thereby increasing the chances of developing a cardiovascular event in these patients [9, 25]. Levels of adhesion molecules in patients with RA correlate with the disease activity, level of endothelial damage, which are also associated with atherosclerosis of vessels [20], indicate the effect of high activity of the disease in developing cardiovascular pathologies.

The magnitude of chronicity of the inflammatory response, as measured by the circulating inflammatory mediators correlates with the atherosclerosis development in patients with RA [13]. The high sensitivity and concentration of CRP is an important predictor of subsequent death from cardiovascular events in patients with RA with the onset of polyarthritis and independent of other factors of severity of disease [20]. According to some investigations high ESR is associated with increased risk of cardiovascular diseases in patients with high inflammatory activity [11]. And the probability of onset of cardiovascular diseases in patients with high levels of ESR

in patients with the onset of polyarthritis is high while compared to the patients with low and normal levels of the indicator and the indicator and there was evidences suggesting the increase of ESR for the preceding 6 months before the development of any cardiovascular event in the patients with RA [12].

As of the bone erosions, according to our research the patients with erosive form of the disease and x-ray stage III and IV had high values of SCORE index while compared to the non-erosive ones and patients with x-ray stage I and II. There were evidences reporting the relation between bone erosions and endothelial progenitor cells [26]. Endothelial progenitor cells which are derived from the bone marrow, predicts the occurrence of cardiovascular complications [26]. The endothelial progenitor cells correlates negatively with the level of erosions, which was significant enough to support the concept of bone erosion in the prediction of atherosclerosis [2], and the carotid intima thickness also correlates with the progression of bone erosions, defying its role in development of cardiovascular complications in patients with RA [26]. With the progression of x-ray stage, the number of erosions will be increasing and we can assume the high values of SCORE in patients with late x-ray stages is due to the complications of erosions discussed earlier.

According to our results of the research, it was noticed a significant association of RF and ACCP with the cardiovascular risk indices. There are evidences suggesting abnormal endothelial functioning in patients with seropositive form of RA with positive RF and ACCP in blood, which is considered as a good predictor for developing atherosclerosis [24]. Some studies suggest that RF independently is a risk factor for ischemic heart disease in general population [13]. After adjusting traditional risk factors for cardiovascular diseases, RF is associated with increased overall and cardiac mortality, even in cases without joint syndrome [24]. Many researches provided evidence on the role of ACCP in developing subclinical atherosclerosis in patients with RA [7]. And there are studies indicating the association of ACCP independently with the development of heart diseases [10]. But the precise role of RF and ACCP in developing cardiovascular events in patients with RA remains undetermined.

Even though our research resulted without any correlation of functional class of RA with the cardiovascular risk, as the same with some researches in the past [15], there are evidences that functional class of the disease correlates with the increased risk for development of cardiovascular events in RA [18]. Some more researches must be conducted further to reveal the direct relation of cardiovascular risk with functional class of RA, which until today remains unknown.

Systemic effects and complications of RA had no statistically significant effect on cardiovascular risk in our research. There are studies resulted in increased cardiovascular risk for patients with systemic effects and complications of RA [22], indicating the effect of chronization of disease in the formation of compli-

cations and as well as cardiovascular events in RA, mechanism through which they developed was still not completely understood.

### Conclusions

1. In patients with RA, cardiovascular risk by SCORE index was significantly high in male population, with the duration of disease more than 10 years, with late stage of disease and with high activity of the disease by index DAS 28.

### References

- Wagan, A. A. Cardiovascular risk score in rheumatoid arthritis / A. A. Wagan, T. E. H. Mahmud, A. Rasheed, Z. A. Zafar, A. ur Rahman, A. Ali // *Pak. J. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 32 (3). – P. 534-538.
- Bosello S., TNF-blockade induces a reversible but transient effect on endothelial dysfunction in patients with long-standing severe rheumatoid arthritis / S. Bosello, A. Santoliquido, A. Zoli, C. Di Campli, R. Flore, P. Tondi // *Clin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 27. – P. 833-839.
- Boyer, J. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis / J. Boyer, P. Gourraud, A. Cantagrel, J. Davignon, A. Constantin // *Joint Bone Spine.* – 2011. – Vol. 78. – P. 179-183.
- Cohen, T. J. Hypertension: an autoimmune disease? / T. J. Cohen // *Hypertens. Res.* – 2011. – Vol. 34. – P. 443-444.
- Crowson, C. S. Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease / C. S. Crowson, K. P. Liao, J. M. Davis, D. H. Solomon, E. L. Matteson, K. L. Knutson, M. A. Hlatky, S. E. Gabriel // *Am. Heart J.* – 2013. – Vol. 166 (4). – P. 622-628.
- Choy, E. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment / E. Choy, K. Ganeshalingam, A. G. Semb, Z. Szekanecz, M. Nurmohamed // *Rheumatol.* – 2014. – Vol. 53. – P. 2143-2154.
- Gerli, R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / R. Gerli, B. E. Bartoloni, Y. Sherer, G. Vaudo, S. Moscatelli, Y. Shoenfeld // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67 (5). – P. 724-725.
- Kaptoge, S. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 132-140.
- Koroy, P. V. Soluble molecules of immunoglobulins superfamily in rheumatoid arthritis / P. V. Koroy, V. J. Sarithala, A. V. Yagoda // *Medical news of north Caucasus.* – 2017. – Vol. 12 (3). – P. 256-270.
- Lopez-Longo, F. J. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis / F. J. Lopez-Longo, D. Oliver-Minarro, I. de la Torre // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 61 (4). – P. 419-424.
- Maradit-Kremers, H. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study / H. Maradit-Kremers, P. J. Nicola, C. S. Crowson, K. V. Ballman, S. E. Gabriel // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52 (3). – P. 722-732.
- Maradit-Kremers, H. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis / H. Maradit-Kremers, P. J. Nicola, C. S. Crowson // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66 (1). – P. 76-80.
- Kaplan, M. J. Cardiovascular complications of Rheumatoid Arthritis – Assessment, prevention and treatment / M. J. Kaplan // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2010. – Vol. 36 (2). – P. 405-426.
- Miller, A. M. Cytokines as therapeutic targets to reduce cardiovascular risk in chronic inflammation / A. M. Miller, I. B. McInnes // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1-8.
- Guler, M. The correlation between cardiovascular risk and functional disability and disease activity in patients with rheumatoid arthritis / M. Guler, S. Y. Umut, T. Aydin, A. Rezvani, E. Poyraz // *Turk. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 43. – P. 919-927.
- Myasoedova, E. Lipid Paradox in Rheumatoid Arthritis: The Impact of Serum Lipid Measures and Systemic Inflammation on the Risk of Cardiovascular Disease / E. Myasoedova, C. S. Crowson, H. M. Kremers // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 495.
- de Campos, O. A. M. Assessment of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis using the SCORE risk index / O. A. M. de Campos, N. O. Nazário, S. C. de Magalhães Souza Fialho, G. L. Fialho, F. J. S. de Oliveir, G. R. W. de Castroa, I. A. Pereir // *Rev. Bras. Reumatol.* – 2016. – Vol. 56 (2). – P. 138-144.
- Ozaydin, M. Postoperative atrial fibrillation, oxidative stress, and inflammation / M. Özaydin // *Turk. J. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 41. – P. 755-759.
- Rojas-Serrano, J. Current smoking status is associated to a non-ACR 50 response in early rheumatoid arthritis. A cohort study / J. Rojas-Serrano, L. Perez, C. Garcia, F. Moctezuma, E. Alvarez-Hernandez, J. Vazquez-Mellado //

- Clin. Rheumatol. – 2011. – Vol. 30. – P. 1589-1593.
20. Rho, Y. H. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis / Y. H. Rho, C. P. Chung, A. Oeser // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 61 (11). – P. 1580-1585.
  21. Schultz, O. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases / O. Schultz, F. Oberhauser, J. Saech // PLoS One. – 2010. – Vol. 5. – P. e14328.
  22. Sunjoo, B. Perceived and actual risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis in Korea A cross-sectional study / B. Sunjoo, E. S. Froelicher, J.-H. Yun, Y.-W. Kim, J.-Y. Jung, C.-H. Suh // Medicine. – 2016. – Vol. 95. – P. 40 (e5117).
  23. Zegkos, T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps / T. Zegkos, G. Kitas, T. Dimitroulas // Ther. Adv. Musculoskel. Dis. – 2016. – Vol. 8 (3). – P. 86-101.
  24. Tomasson, G. The effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease / G. Tomasson, T. Aspelund, T. Jonsson, H. Valdimarsson, D. T. Felson, V. Gudnason // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 23.
  25. Van Es, T. Attenuated atherosclerosis upon IL-17R signaling disruption in LDLr deficient mice. / T. Van Es, G. H. van Puijvelde, O. H. Ramos // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2009. – Vol. 388 (2). – P. 261-265.
  26. Park, Y.-J. Bone Erosion Is Associated With Reduction of Circulating Endothelial Progenitor Cells and Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis / Y.-J. Park, J.-Y. Kim, J. Park, J.-J. Choi, W.-U. Kim, C.-S. Cho // Arthritis Rheumatol. – 2014. – Vol. 66 (6). – P. 1450-1460.

**CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: CLINICAL CORRELATIONS**

V. J. SARITHALA

Stavropol State Medical University, Stavropol

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of joints affecting approximately 1-3 % of the general population. RA has a high overall mortality risk, of which death from cardiovascular events shares 50 %. High inflammatory activity plays an important role in the regulation of lipid metabolism and thereby increasing the risk of atherosclerosis and cardiovascular mortality. 112 patients with RA (26 male and 86 female) of age 40 years and above (mean age 54.03±6.94) were examined. Total cardiovascular risk with the help of SCORE chart modified by EULAR was studied in the patients. Mean values of index SCORE were 2.69±0.31 (moderate risk), and in 22.3% of the patients high and very high cardiovascular risk was evaluated. In comparison with females, male patients had a significant high (p<0.05) cardiovascular risk. In patients with duration of disease for more than 10 years, late clinical stage of disease, with high activity by index DAS 28 erosive variant of the disease and x-ray stage III & IV, cardiovascular risk was significantly (p<0.05) high. High levels of inflammatory markers CRP and ESR and immunological deviations with the presence of RF and ACCP in blood, correlated with significant (p<0.05) high cardiovascular risk in the patients.

**Key words:** rheumatoid arthritis, cardiovascular risk

**КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ: КЛИНИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ**

В. Д. САРИТХАЛА

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, встречающееся у 1-3 % людей в популяции. РА характеризуется высоким риском смертности, преимущественно вследствие кардиоваскулярных событий (более 50 %). Высокая воспалительная активность играет важную роль в регуляции метаболизма липидов, что обуславливает ускорение атеросклероза и увеличение риска кардиоваскулярной смертности. У 112 пациентов с РА (26 мужчин, 86 женщин) в возрасте 40 лет и старше (средний возраст 54,03±6,94 лет) изучен кардиоваскулярный риск с помощью шкалы SCORE в модификации EULAR. Средние значения шкалы SCORE составили 2,69±0,31 (умеренный риск), у 22,3 % пациентов наблюдался высокий и очень высокий кардиоваскулярный риск. У мужчин по сравнению с женщинами определялись более высокие значения кардиоваскулярного риска (p<0,05). У пациентов с длительностью заболевания более 10 лет, поздней клинической стадией, высокой активностью, эрозивным вариантом болезни и рентген-стадиями III-IV наблюдались более высокие показатели шкалы SCORE (p<0,05). Высокие уровни провоспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок и СОЭ, а также иммунологические отклонения в виде наличия РФ и АЦЦП в крови достоверно коррелировали с величинами шкалы SCORE (p<0,05).

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, кардиоваскулярный риск

## РОЛЬ ВИТАМИНА D ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

А. В. Липов

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Ставрополь

**В**озросший в последние годы интерес к витамину D связан не только с его способностью формировать и поддерживать здоровье костной системы для предупреждения остеопенических состояний, но и с возможностью оказывать другие эффекты в организме человека [6]. В течение долгого времени костные проявления дефицита витамина D воспринимались как единственные, однако на сегодняшний день имеются данные, что витамин не только влияет на фосфорно-кальциевый обмен, но и связан с секрецией и биологическими эффектами других гормонов, нейротрофических факторов, а также цитокинов [4].

Проблема дефицита витамина D является актуальной, так как не менее 30-50 % населения в мире характеризуются низкой обеспеченностью витамином [1]. Пожилой возраст, зимний сезон, высокий индекс массы тела, этническая принадлежность и повышение концентрации паратгормона обуславливают снижение медиатора в организме [16]. Дефицит витамина D ассоциирован с повышенным риском сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии, в том числе артериальной гипертензии и инфаркта миокарда, онкопатологии, иммунодепрессивных, аутоиммунных и воспалительных заболеваний [14, 77].

До настоящего времени оптимальное содержание витамина D в организме не определено. Ранее предполагалось, что дефицит витамина развивается в случаях концентрации в крови менее 8 нг/мл. Однако только при концентрации 25(OH)D от 30 до 40 нг/мл достигается баланс между количеством 25(OH)D и уровнем паратгормона (ПТГ) [30]. При снижении содержания 25(OH)D менее 20 нг/мл наблюдается значительное повышение продукции ПТГ, достигающее плато при показателях витамина D 30-40 нг/мл, которые блокируют избыточный синтез ПТГ [2].

По мнению экспертов, нижний порог 25(OH)D в крови определяется как 75 нмоль/л или 30 нг/мл [48]. Недостаточность витамина D рекомендуется диагностировать при уровне 25(OH)D ниже 20 нг/мл, пограничную недостаточность в

случаях значений 21-29 нг/мл, а нормальное содержание витамина D колеблется в пределах от 30 до 100 нг/мл [49].

Физиологическая потребность в витамине D для детей и взрослых составляет 10 мкг/сут (400 МЕ/сут), для лиц старше 60 лет – 15 мкг/сут (600 МЕ/сут) [5].

### *Метаболизм и функции витамина D*

Витамин D существует в двух формах: эргокальциферол (витамин D2) и холекальциферол (витамин D3), которые незначительно отличаются по химической структуре и имеют сходные этапы метаболизма. Витамин D2 содержится в продуктах растительного происхождения (злаки, хлеб, грибы), холекальциферолом богаты жирная рыба, икра, печень, сливочное масло, яичные желтки [3].

Витамин D всасывается в двенадцатиперстной и тощей кишках в присутствии желчных кислот и транспортируется лимфатической системой кишечника в составе хиломикронов [13]. В коже под воздействием ультрафиолетового излучения спектра «В» также происходит образование витамина D, которое снижается при недостаточной интенсивности излучения, наличии темного цвета кожи, плохих экологических условий, использовании фотозащитных кремов, гиподинамии и др. При помощи витамин D-связывающего белка (VDBP) витамин D транспортируется в печень (где происходит первый этап трансформации) и в депо (жировую и мышечную ткани) [65].

В купферовских клетках под воздействием ферментов цитохрома P-450 (CYP2R1, CYP2C9 и CYP2D6) холекальциферол путем гидроксирования превращается в первый промежуточный метаболит – 25-гидроксивитамин D (25(OH)D) или кальцидиол [65]. В проксимальных извитых канальцах почек осуществляется второй этап трансформации витамина D: из гидроксихолекальциферола под действием гидроксилаз (CYP27B1, CYP24A1, CYP93E1) происходит образование гормонально активной формы витамина D – кальцитриола (1,25-дигидроксивитамин D – 1,25(OH)2D) или альтернативного метаболита 24,25(OH)2D [49]. Переносимая белком-транспортером VDBP активная форма витамина достигает целевых тканей, клетки которых содержат рецептор витамина D (VDR) [12].

### *Рецептор витамина D и его ген*

VDR состоит из трех регионов: N-концевой ДНК-связывающий домен, C-концевой лиганд-связывающий домен и обширная неструктурная

Липов Андрей Васильевич, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89286507264; e-mail: andrey\_lipov89@mail.ru

область, связывающая функциональные домены белка. Выделяют три основных варианта рецептора (Gc1F, C2, Gc1S), которые различаются сродством к 25(OH)D [67]. Распространенность вариантов рецептора зависит от этнических особенностей. Так, вариант Gc1F чаще встречается у представителей негроидной расы [25].

Ген рецептора VDR экспрессируется во всех тканях организма и расположен на 12-й хромосоме (сегмент q13-14), а в его структуру входят 11 экзонов. Идентифицировано несколько полиморфизмов гена: TaqI (rs731236), BsmI (rs1544410), EcoRV, ApaI (rs7975232) и FokI (rs10735810). Они находятся между экзонами 8 и 9, кроме FokI, расположенного в экзоне 2. Сайты рестриктаз ApaI и BsmI располагаются в интроне 8 (некодирующем участке) рядом с экзоном 9 и не влияют на структуру рецептора. В кластере гена VDR в каждом из локусов обнаружены по два аллеля: ApaI (a и A), BsmI (b и B), TaqI (t и T), FokI (f и F) [79]. Имеются данные, подтверждающие связь вариантов нуклеотидных полиморфизмов гена VDR с формированием ряда патологий [17].

Связываясь с VDR, активные формы витамина D осуществляют физиологические эффекты преимущественно через геномные механизмы. Доказано влияние витамина D на экспрессию более чем 200 генов [51], предполагается, что он способен изменять экспрессию более 5000 генов [15]. К геномным ролям витамина D относятся поддержание стабильности генома (цикла деления клетки, восстановления ДНК, реструктурирования хромосом), контроль синтеза и деградации белков, регуляция эмбриогенеза, свертывания крови, апоптоза, воспаления. С учетом экспрессии VDR на клетках иммунной системы (моноцитах, макрофагах, лимфоцитах, клетках тимуса), очевидно, что изменение функционирования иммунорегуляторных субстанций в зависимости от генетического полиморфизма VDR влияет на формирование иммунного ответа организма [29].

#### *Витамин D как иммуномодулятор*

Большое внимание уделяется иммуномодулирующему и противовоспалительному эффектам кальцитриола. Наличие рецепторов на клетках иммунной системы, а также способность мононуклеарных фагоцитов синтезировать кальцитриол подтверждает участие витамина в функционировании иммунной системы [46]. Рецепторы к витамину D обнаружены на активированных Т-лимфоцитах, макрофагах, незрелых лимфоцитах тимуса и зрелых CD8-клетках, тогда как В-лимфоциты экспрессируют рецепторы в незначительном количестве. Кальцитриол взаимодействует с рецепторами на антигенпрезентирующих клетках, Т- и В-лимфоцитах и подавляет созревание дендритных клеток [56], экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса, блокирует синтез провоспалительных цитокинов, ингибирует секрецию макрофагами интерлейкина-12, обеспечивающего дифференцировку «наивных» Т-хелперов в Т-хелперы 1-го типа [60].

Влияя на активированные Т-лимфоциты, кальцитриол снижает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-2), ИФН- $\gamma$ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Кальцитриол уменьшает пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, стимулирует активность Т-супрессоров, поддерживая устойчивость организма к собственным антигенам [28]. Витамин D не оказывает прямого влияния на В-лимфоциты, однако, взаимодействуя с Т-хелперами, нивелирует их активирующие эффекты на продукцию антител В-клетками, стимулирует апоптоз В-лимфоцитов [61].

Антигенпрезентирующие клетки также продуцируют 1,25(OH)D после иммунной стимуляции [47]. Дендритные клетки не только являются местом внепочечного образования 1,25(OH)D, но и представляют первичную цель для иммуномодуляторной активности витамина D, ингибирующего дифференцировку и созревание дендритных клеток. В результате, дендритные клетки обладают толейрогенными свойствами, меньше реагируют на провоспалительные цитокины, тормозят воспалительный ответ и останавливают тканевое повреждение [37]. Кроме того, витамин D вызывает апоптоз и способствует смещению клеточного ответа в сторону Th2 [42, 59].

Имуномодулирующее действие витамина D выражается в его способности предотвращать развитие и уменьшать выраженность проявлений иммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, системная красная волчанка, сахарный диабет 1-го типа, ревматоидный артрит, снижать воспаление в печени, подавлять репликацию вируса гепатита С [20].

Несмотря на доказанное влияние витамина D на воспалительный и иммунный ответы, уровни медиатора, необходимые для иммуномодулирующей функции остаются не известными, а данные, полученные в исследованиях *in vitro*, носят противоречивый характер [58].

#### *Витамин D и хронические заболевания печени*

Витамин D играет важную роль в патогенезе инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и онкопатологии [62]. Плазменные уровни 1,25(OH)D были снижены при туберкулезе, ВИЧ-, респираторных инфекциях и вирусных гепатитах [38, 76, 78]. Дефицит витамина D и полиморфизм его рецептора ассоциированы с развитием аутоиммунных болезней и опухолей [62], что нашло отражение в использовании витамина или его агонистов в качестве дополнительной терапии [21].

Сопряженность витамина D с хронической патологией печени продемонстрирована снижением его уровней при различных заболеваниях печени [68]. Частота недостаточности или дефицита витамина при хронических заболеваниях печени увеличена по сравнению с общепопуляционной и варьирует от 64 до 92 % [23]. Дефицит витамина D является характерной

чертой не только холестатических заболеваний печени. Так, содержание витамина в крови при алкогольном циррозе печени было ниже, чем при первичном билиарном циррозе [57]. Сниженная концентрация витамина D и его активных метаболитов в крови определялась у пациентов с HCV-инфекцией [63]. Уменьшенные уровни витамина D отмечались в случаях неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита [24].

Выраженность дефицита витамина D усугубляется с прогрессированием патологии печени. Так, сниженные уровни витамина у больных циррозом печени [66] чаще встречались при классе С по Чайлд-Пью. Имеются данные о влиянии витамина D на летальность при хронической патологии печени, в том числе при циррозе и гепатоцеллюлярной карциноме [71]. Взаимосвязь низких уровней витамина D с развитием печеночной недостаточности поддерживает тезис об использовании медиатора как прогностического маркера у больных циррозом печени [22].

Дефицит витамина D при патологии печени связан с уменьшенным поступлением и кишечной абсорбцией витамина, сниженным пребыванием на солнце и сниженным содержанием транспортных белков [71]. Кроме того, при заболеваниях печени нарушено печеночное гидроксигирование витамина D, что ведет к падению продукции активных форм гормона [71].

#### *Роль витамина D в развитии фиброза печени*

В ряде исследований продемонстрирована негативная взаимосвязь витамина D со стадией фиброза печени, что может объясняться его противовоспалительными эффектами, учитывая вклад воспалительных клеток в формирование фиброза печени [44]. Установлено, что 1,25(OH)<sub>2</sub>D ингибирует пролиферацию звездчатых клеток и трансформацию их в профиброгенный фенотип и уменьшает степень фиброза печени [52]. В модели обструктивной нефропатии аналоги витамина D уменьшали почечный фиброз [74]. Эти результаты предполагают, что дефицит витамина D способствует фиброзированию печени [71, 75], тогда как добавление гормона оказывало антифибротический эффект у больных с HCV-инфекцией [72].

Экспрессия VDR в гепатоцитах, купферовских и звездчатых клетках [41] коррелирует с подавлением фиброгенеза [52], а развитие фиброза печени связано с генетическими вариантами VDR и низкими показателями 25(OH)D в плазме [31]. Дефицит 25(OH)D и неблагоприятные полиморфизмы гена VDR (bat[CCA] – гаплотип, Aral rs7975232 CC генотип) увеличивают риск прогрессирования печеночного фиброза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) С [26].

Установлено, что сывороточное содержание витамина D негативно коррелирует со стадиями фиброза при хронической патологии печени, а гомозиготное носительство аллеля DHCR7 или аллеля CYP2R1 связано с низкими уровнями витамина D.

Генетический полиморфизм rs12785878 в локусе DHCR7 коррелировал с эластичностью печени. По мнению авторов, витамин D влияет больше на инициацию, чем на прогрессирование фиброза печени [43]. Генотип GG гена DHCR7 являлся независимым фактором тяжелого фиброза печени в случаях HCV-инфекции и был ассоциирован с дефицитом витамина D [63].

По другим данным, взаимосвязь содержания 25(OH)D в крови с наличием или отсутствием цирроза печени отсутствует, как не выявлено динамики витамина D с ухудшением тяжести цирроза по Чайлд-Пью. Постулируется тезис об отсутствии связи витамина D со стадией фиброза печени. Так, средние сывороточные значения витамина D достоверно не менялись с усилением фиброза печени [27] и больше зависели от сезонных, расовых и географических различий [27, 33].

#### *Витамин D и гепатоцеллюлярная карцинома*

Экспрессия VDR в клетках гепатоцеллюлярной и холангиоцеллюлярной карциномы печени была повышена по сравнению с нормальными клетками [69, 70], а активация VDR в опухолевых клетках снижала клеточную пролиферацию и предотвращала рост опухоли [64]. Витамин D, оказывая антиапоптотический, противовоспалительный и антиангиогенный эффекты, препятствует пролиферации опухолевых клеток [34]. Отмечено ингибирующее влияние витамина D на клетки гепатоцеллюлярной и холангиоцеллюлярной карциномы [64, 70].

#### *Влияние витамина D на исходы противовирусной терапии при патологии печени*

Больные с различными генотипами ХВГ С неодинаково отвечают на лечение, что зависит от множества факторов [50]. В качестве предикторов эффективности противовирусной терапии хронической HCV-инфекции со стороны макроорганизма могут выступать модуляторы соединительнотканного гомеостаза, компоненты системы гемостаза (протеин С, маркеры фибринолиза и др.), биомаркеры эндотелиальной дисфункции и циркулирующие молекулы адгезии [7-11, 18]. Представляет интерес изучение полиморфизмов гена VDR, содержания витамина D в крови в сопоставлении с результатами противовирусной терапии.

Наличие низких уровней витамина D в крови было связано с негативными результатами лечения ХВГ С вне зависимости от генотипа [53, 54], тогда как добавление пероральных форм витамина улучшало ответ на терапию и снижало частоту рецидивов [19]. У больных ХВГ С, имевших ряд полиморфизмов VDR и леченных интерфероном-α (ИФН-α), рибавирином и витамином D, наблюдалась более высокая частота достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) [55].

Высокие сывороточные уровни 25(OH)D могут выступать в качестве предикторов УВО на фоне лечения пегилированным интерфероном и рибавирином. Так, сывороточные значения ви-

тамина D 12 нг/мл характеризовались высокой отрицательной предсказательной ценностью (87,5%), а показатели витамина с точкой отсечения 38 нг/мл имели положительную предсказательную ценность 69,6% в прогнозировании УВО при 4-м генотипе HCV [76].

Увеличенное содержание витамина 25(OH)D в крови являлось благоприятным предиктором в достижении УВО у больных ХВГ С с отсутствием тяжелого фиброза печени, тогда как печеночный фиброз в сочетании с низкими показателями витамина в крови приводили к снижению частоты стабильного вирусологического клиренса [36]. Выявлена взаимосвязь уменьшенных уровней витамина D и неудовлетворительных результатов противовирусной терапии [63].

Предполагается, что добавление витамина D к стандартной терапии может увеличить частоту достижения быстрого (БВО), раннего (РВО) и устойчивого вирусологических ответов у нелеченных пациентов с 1-м генотипом HCV. Так, комбинация витамина D со стандартной терапией способствовала увеличению частоты БВО, РВО, УВО и уменьшению риска рецидива [19]. Применение витамина D улучшало результаты противовирусной терапии у пациентов с HCV-инфекцией после трансплантации печени [27]. Благоприятные эффекты витамина D подтверждались отрицательной корреляцией его содержания с воспалительной реакцией и фиброзом печени [63].

Полиморфизмы генов CYP2R1 и VDR могут влиять на результаты противовирусной терапии, однако в случаях 1-м генотипа HCV-инфекции полиморфизм гена CYP2R1 не обладал предикторной способностью [40].

VDR перекрестно взаимодействует с Jak-STAT системой путем изменения экспрессии интерферон-стимулированных генов (ISG), вследствие чего наблюдается кальцитриол-обусловленное увеличение гепатоцеллюлярного ответа на ИФН-α [54]. Благодаря введению экзогенного ИФН-α модифицированная экспрессия ISG обеспечивает антивирусное действие против HCV через интерфероновые рецепторы и систему Jak-STAT [35]. Генетические полиморфизмы ISG влияли на результаты противовирусной терапии при 1-м генотипе HCV [73].

Была изучена ассоциация полиморфизмов генов интерлейкина-28В (rs12979870),

CYP2R1 (rs10741657 A/G) и VDR (rs 2228570 A/G, rs 1544410 C/T) с результатами лечения у пациентов с 4-м генотипом HCV. При назначении стандартной терапии носительство А аллеля в генах VDR (rs2228570) и CYP2R1 (rs10741657) увеличивало шанс достижения УВО, а его сочетание с СС генотипом гена интерлейкина-28В (rs12979870) повышало частоту стабильной авиремии до 100%. Взаимосвязь СТ генотипа гена VDR (rs1544410) с результатами противовирусной терапии отсутствовала. Носительство АА генотипа гена VDR (rs2228570) и СС генотипа гена интерлейкина-28В увеличивает частоту УВО до 100% у пациентов без цирроза печени. Носительство А аллеля гена CYP2R1 связано с более высоким содержанием витамина D в крови и является независимым предиктором достижения УВО. Полученные данные могут быть экстраполированы и для пациентов с 1-м генотипом HCV [40].

Содержание витамина D в организме, АА генотип гена VDR (rs2228570), СС генотип гена интерлейкина-28В (rs12979860), носительство А аллеля гена CYP2R1 являются благоприятными предикторами достижения УВО у пациентов без цирроза печени [32]. Установленная связь между VDR и ISGs предполагает важную роль витамина D в улучшении эффективности противовирусной терапии с включением ИФН-α [53]. Дискутируется возможность применения препаратов витамина D с целью улучшения УВО при лечении ХВГ [39].

Таким образом, витамин D играет важную роль в иммунном ответе, воспалительных реакциях, тканевом ремоделировании и канцерогенезе, в том числе при хронических вирусных заболеваниях печени [45]. Вместе с тем до настоящего времени не ясно: повреждение печени усиливает нарушения гомеостаза витамина D или, наоборот, дисбаланс витамина D влияет на печеночное повреждение.

Предполагается, что существующая взаимосвязь витамина D с хронической HCV-ассоциированной патологией печени, в том числе с функцией печени, стадией фиброза, результатами противовирусной терапии, характеризуется большим потенциалом для клинического применения медиатора в качестве диагностического и прогностического инструмента.

#### Литература

1. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин D – смена парадигмы / под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И. Н. Захаровой – М.: ТОРУС ПРЕСС, 2015. – 464 с.
2. Долбня, С. В. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 1. Метаболизм и кальциемические эффекты витамина D / С. В. Долбня, В. А. Курьянинова, Л. М. Абрамская [и др.] // Вестник молодого ученого. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 13-21.
3. Ершова, О. Б. Кальций и витамин D: всё ли мы о них знаем? / О. Б. Ершова, К. Ю. Белова, А. В. Назарова // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 12. – С. 719-724.
4. Захарова, И. Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D / И. Н. Захарова, С. В. Яблочкова, Ю. А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 2-7.
5. Касьянова, А. Н. Витамин D и его биологическая роль в организме. Сообщение 3. Методы профилактики и лекарственной коррекции недостаточности витамина D / А. Н. Касьянова, С. В. Долбня, В. А. Курья-

- нинова [и др.] // Вестник молодого ученого. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 6-13.
6. Кишкун, А. А. Витамин D: от маркера костного и минерального обмена до индикатора общего состояния здоровья / А. А. Кишкун // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 10. – С. 38-45.
  7. Корой, П. В. Влияние противовирусной терапии на показатели фибринолиза при хронической вирусной патологии печени / П. В. Корой, А. В. Ягода // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2010. – Т. 17, № 1. – С. 45-50.
  8. Корой, П. В. Влияние противовирусной терапии на функциональные показатели эндотелия при HCV-ассоциированной патологии печени / П. В. Корой // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2009. – Т. 14, № 2. – С. 43-48.
  9. Корой, П. В. Прединдикторная роль молекул адгезии в ответе на противовирусную терапию хронического гепатита С / П. В. Корой, А. В. Ягода, И. С. Мухорамова // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2012. – Т. 27, № 3. – С. 38-41.
  10. Корой, П. В. Регуляторы соединительнотканного гомеостаза и гистологическая картина печени при хроническом вирусном гепатите и циррозе / П. В. Корой, А. В. Ягода // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 5. – С. 35-41.
  11. Корой, П. В. Система протеина С при хронических заболеваниях печени и противовирусная терапия / П. В. Корой // Клин. мед. – 2008. – Т. 86, № 2. – С. 63-66.
  12. Костик, М. М. Роль генетического полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) в патогенезе ювенильного идиопатического артрита: теоретические и практические аспекты / М. М. Костик, Л. А. Щеплягина, В. И. Ларионова // Современная ревматология. – 2014. – № 3. – С. 28-33.
  13. Новиков, П. В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей / П. В. Новиков. – М.: Триада-Х, 2006. – 336 с.
  14. Реушева, С. В. Значение витамина D в развитии заболеваний человека / С. В. Реушева, Е. А. Паничева, С. Ю. Пастухова, М. Ю. Реушев // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 11. – С. 27-31.
  15. Торшин, И. Ю. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии / И. Ю. Торшин, О. А. Громова – М.: МЦНМО, 2012. – 768 с.
  16. Шварц, Г. Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция / Г. Я. Шварц // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 7, № 17. – С. 477-486.
  17. Шепелькевич, А. П. Роль генетического полиморфизма рецептора витамина D в норме и патологии / А. П. Шепелькевич, Ю. В. Дыдышко // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2015, Прил. – С. 123-130.
  18. Ягода, А. В. Селектины как предикторы стабильного вирусологического клиренса при хроническом вирусном гепатите С / А. В. Ягода, П. В. Корой, Г. И. Гилязова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 5-9.
  19. Abu-Mouch, S. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naïve patients / S. Abu-Mouch, Z. Fireman, J. Jarchovsky [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17, № 47. – P. 5184-5190.
  20. Adorini, L. Intervention in autoimmunity: The potential of vitamin D receptor agonists / L. Adorini // Cell Immunol. – 2005. – Vol. 233, № 2. – P. 115-124.
  21. Akutsu, N. Regulation of gene expression by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analog EB1089 under growth inhibitory conditions in squamous carcinoma cells / N. Akutsu, R. Lin, Y. Bastien // Mol. Endocrinol. – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. 1127-1139.
  22. Anty, R. Low levels of 25-Hydroxy vitamin D are independently associated with the risk of bacterial infection in cirrhotic patients / R. Anty, M. Tonhouan, P. Ferrari-Panaia // Clin. Transl. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 5. – P. 56.
  23. Arteh, J. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease / J. Arteh, S. Narra, S. Nair // Dig. Dis. Sci. 2010. – Vol. 55. – P. 2624-2628.
  24. Barchetta, E. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes / E. Barchetta [et al.] // BMC Medicine. – 2011. – Vol. 9. – P. 85.
  25. Barry, E. L. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D<sub>3</sub> supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial / E. L. Barry, J. R. Rees, J. L. Peacock, L. A. Mott [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99, № 10. – P. 133-137.
  26. Baur, K. Therapy response in chronic hepatitis C patients affected by common vitamin D receptor polymorphisms / K. Baur, J. Mertens, J. Schmitt [et al.] // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 52. – P. 319-457.
  27. Bitetto, D. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C / D. Bitetto, C. Fabris, E. Fornasiere [et al.] // Transpl. Int. – 2011. – Vol. 24. – P. 43-50.
  28. Boonstra, A. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> has a direct effect on naïve CD4(t) T cells to enhance the development of Th2 cells / A. Boonstra, F. J. Barrat, C. Crain // J. Immunol. – 2001. – Vol. 167, № 9. – P. 4974-4980.
  29. Cantorna, M. T. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system / M. T. Cantorna, Y. Zhu, M. Froicu //

- Am. J. Clin. Nutrition. – 2004. – Vol. 80, № 6. – P. 1717-1720.
30. Chapuy, M. C. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population / M. C. Chapuy, P. Preziosi, M. Maamer, S. Arnaud [et al.] // Osteoporosis. – 1997. Vol. 8. – P. 439-443.
  31. Chen, C. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: is it parallel to the clinical severity of cirrhosis / C. Chen, S. Wang, F. Jeng // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1996. – Vol. 11. – P. 417-421.
  32. El-Derany, M. O. Integrative role of vitamin D related and Interleukin-28B genes polymorphism in predicting treatment outcomes of Chronic Hepatitis C / M. O. El-Derany, N. M. Hamdy, N. L. Al-Ansari [et al.] // Gastroenterol. – 2016. – Vol. 16. – P. 19.
  33. El-Maouche, D. Vitamin D deficiency and its relation to bone mineral density and liver fibrosis in HIV/HCV coinfection / D. El-Maouche, S. H. Mehta, C. G. Sutcliffe // Antivir. Ther. – 2013. – Vol. 18. – P. 237-242.
  34. Falletti, E. Vitamin D receptor gene polymorphisms and hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis / E. Falletti, D. Bitetto, C. Fabris [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 24. – P. 3016-3024.
  35. Feld, J. J. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C / J. J. Feld, J. H. Hoofnagle // Nature. – 2005. – Vol. 436. – P. 967-972.
  36. Finkelmeier, F. Low 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Infections and Mortality in Patients with Cirrhosis / F. Finkelmeier, B. Kronenberger, S. Zeuzem [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – P. 119-132.
  37. Friedman, S. L. Transcriptional regulation of stellate cell activation / S. L. Friedman // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 21. – P. 79-83.
  38. Gao, L. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and tuberculosis: updated systematic review and metaanalysis / L. Gao, Y. Tao, L. Zhang // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – Vol. 14, № 1. – P. 15-23.
  39. Garcia-Alvarez, M. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: a meta-analysis / M. Garcia-Alvarez, D. Pineda-Tenor, M. A. Jimenez-Sousa // Hepatology. – 2014. – Vol. 60. – P. 1541-1550.
  40. Garcia-Martin, E. Influence of vitamin D-related gene polymorphisms (CYP27B and VDR) on the response to interferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C / E. Garcia-Martin, J. A. Agundez, M. L. Maestro // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – P. 760-764.
  41. Gascon-Barre, M. The normal liver harbors the vitamin D nuclear receptor in nonparenchymal and biliary epithelial cells / M. Gascon-Barre, C. Demers, A. Mirshahi // Hepatology. – 2003. – Vol. 37, № 5. – P. 1034-1042.
  42. Gauzzi, M. C. Suppressive effect of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 on type I IFN-mediated monocyte differentiation into dendritic cells: impairment of functional activities and chemotaxis / M. C. Gauzzi, C. Purificato, K. Donato [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174, № 1. – P. 270-276.
  43. Grunhage, F. Common genetic variation in vitamin D metabolism is associated with liver stiffness / F. Grunhage, K. Hochrath, M. Krawczyk // Hepatology. – 2012. – Vol. 56. – P. 1883-1891.
  44. Gutierrez, J. A. Classical and emerging roles of vitamin D in hepatitis C virus infection / J. A. Gutierrez, N. Parikh, A. D. Branch // Semin. Liver Dis. – 2011. – Vol. 31. – P. 387-398.
  45. Han, Y. P. Vitamin D in liver diseases: from mechanisms to clinical trials / Y. P. Han, M. Kong, S. Zheng // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol. 28 (Suppl 1). – P. 49-55.
  46. Hayes, C. E. The immunological functions of the vitamin D endocrine system / C. E. Hayes, F. E. Nashold, K. M. Spach [et al.] // Cell. Mol. Biol. – 2003. – Vol. 49, №2. – P. 277-300.
  47. Hewison, M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme / M. Hewison // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2010. – Vol. 39, № 2. – P. 365-379.
  48. Holick, M. F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911-1930.
  49. Holick, M. F. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications / M. F. Holick, M. Garabedian // Primer on the Metabolic Bone diseases and disorders of Mineral Metabolism ed. by M. J. Favus. – 2006. – Vol. 17, № 6. – P. 129-137.
  50. Holmes, J. A. The relationships between IFNL4 genotype, intrahepatic interferon-stimulated gene expression and interferon treatment response differs in HCV-1 compared with HCV-3 / J. A. Holmes, M. Congiu, S. Bonanzinga // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 42. – P. 296-306.
  51. Konstantakis, C. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis / C. Konstantakis, P. Tselekouni, M. Kalafateli [et al.] // Ann. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 297-306.
  52. Lakman, F. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells / F. Lakman, M. Hewison, S. V. Hughes [et al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 170. – P. 5382-5390.
  53. Lange, C. M. Vitamin D receptor and Jak-STAT signaling crosstalk results in calcitriol mediated increase of hepatocellular response to IFN-alpha / C. M. Lange, J. Gouttenoire, F. H. Duong [et al.] // J. Immunol. – 2014. – Vol. 192, № 12. – P. 6037-6044.

54. Lange, C. M. Vitamin D receptor and Jak-STAT signaling crosstalk results in calcitriol mediated increase of hepatocellular response to IFN-alpha / C.M. Lange, J. Gouttenoire, F. H. Duong [et al.] // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 192, № 12. – P. 6037-6044.
55. Livia, M. V. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: meta-analysis / M. V. Livia, A. D. C. Jose // *World J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 19, № 35. – P. 5917-5924.
56. Longman, R. S. Presence of functional dendritic cells in patients chronically infected with hepatitis C virus / R. S. Longman // *Blood.* – 2004. – Vol. 103, № 3. – P. 1026-1029.
57. Malham, M. Vitamin D deficiency in cirrhosis relates to liver dysfunction rather than etiology / M. Malham, S. P. Jorgensen, P. Ott // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – P. 922-925.
58. Moe, S. A placebo-controlled trial to evaluate immunomodulatory effects of paricalcitol / S. Moe, M. Zekonis, J. Harezlak // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 38, № 4. – P. 792-802.
59. Narvaez, C. J. Molecular basis of cell and developmental biology. Role of Mitochondria and Caspases in Vitamin D-mediated Apoptosis of MCF-7 Breast Cancer Cells / C. J. Narvaez, J. E. Welsh // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 12. – P. 9101-9107.
60. Overbergh, L. Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1- $\alpha$ -hydroxylase in murine macrophages / L. Overbergh, B. Decallonne, D. Valckx [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2000. – Vol. 120, № 1. – P. 139-146.
61. Peelen, E. Effects of vitamin D on peripheral adaptive immune system: a review / E. Peelen, S. Knippenberg, A. H. Muris // *Autoimmune. Rev.* – 2011. – Vol. 10, №12. – P. 733-743.
62. Peterlik, M. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases / M. Peterlik, H. S. Cross // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 35, № 6. – P. 290-304.
63. Petta, S. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C / S. Petta, C. Camma, C. Scazzone, C. Tripodo // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51, № 4. – P. 1158-1167.
64. Pourgholami, M. H. In vitro and in vivo inhibition liver cancer cells by 1,25 dihydroxyvitamin D3 / M. H. Pourgholami, J. Akhter, Y. Lu // *Cancer Lett.* – 2008. – Vol. 151. – P. 97-102.
65. Prosser, D. E. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D / D. E. Prosser, G. Jones // *Trends Biochem. Sci.* – 2004. – Vol. 29, № 12. – P. 664-673.
66. Putz-Bankuti, C. Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease / C. Putz-Bankuti, S. Pilz, T. Stojakovic // *Liver Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 845-851.
67. Ramagopalan, S. V. A ChIP-seq-defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution / S. V. Ramagopalan, A. Heger, A. J. Berlanga [et al.] // *Genome Research.* – 2010. – Vol. 20, № 10. – P. 1352-1360.
68. Rode, A. Oral vitamin D replacement is effective in chronic liver disease / A. Rode, S. Fourlanos, A. Nicoll // *Clin. Biol. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 34. – P. 618-620.
69. Sakai, Y. Study on 1,25 dihydroxyvitamin D receptor in human liver cancer tissue / Y. Sakai, Y. Fukuda, I. Yamamoto // *Acta Hepatol.* – 2007. – Vol. 29. – P. 1612-1618.
70. Seubwai, W. Over expression of vitamin D receptor indicates a good prognosis for cholangiocarcinoma / W. Seubwai, C. Wongkham, A. Puapairoj // *Cancer.* – 2007. – Vol. 109. – P. 2497-505.
71. Stokes, C. S. Vitamin D deficiency is associated with mortality in patients with advanced liver cirrhosis / C. S. Stokes, M. Krawczyk, C. Reichel [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 44. – P. 176-183.
72. Strader, D. B. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C / D. B. Strader, T. Wright, D. L. Thomas // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39. – P. 1147-1171.
73. Su, X. Association of single nucleotide polymorphisms in interferon signaling pathway genes and interferon stimulated genes with the response to interferon therapy for chronic hepatitis C / X. Su, L. J. Yee // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 49, № 2. – P. 184-191.
74. Tacke, F. Mechanisms of liver fibrosis resolution / F. Tacke, C. Trautwein // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 63, № 4. – P. 1038-1039.
75. Targher, G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease / G. Targher, L. Bertolini, L. Scala [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 17, № 5. – P. 517-524.
76. Villar, L. M. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis / L. M. Villar, J. A. Del Campo, I. Ranchal // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 35. – P. 5917-5924.
77. Waterhouse, J. C. High levels of 1,25 hydroxyvitamin D despite low levels of the 25 hydroxyvitamin D precursor-Implication of Dysregulated Vitamin D for diagnosis and treatment of chronic diseases / J. C. Waterhouse, T. G. Marchall, B. Fenter [et al.] // In: *Vitamin D: New Research* Editors: V. D. Stolzt. – 2006. – P. 1-23.
78. Yamshchikov, A. V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: asystematic review of randomized controlled trials / A. V. Yamshchikov, N. Desai, H. Blumberg // *Endocr. Pract.* – 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 438-449.
79. Zintzarasa, E. Bsm1, Taq1, Ap1 and Fok1 polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and the risk of osteoporosis: A meta-analysis / E. Zintzarasa, P. Rodopoulou, G. N. Koukoulis // *Dis. Markers.* – 2006. – Vol. 22. – P. 317-326.

**РОЛЬ ВИТАМИНА D ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ**

А. В. ЛИПОВ

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Статья посвящена современному взгляду на роль витамина D в норме и при патологии печени. Обсуждается взаимосвязь витамина D с фиброгенезом печени, результатами лечения у пациентов с HCV-инфекцией.

**Ключевые слова:** витамин D, фиброз печени, хронический гепатит С, противовирусная терапия

**THE ROLE OF VITAMIN D IN LIVER PATHOLOGY**

A. V. LIPOV

Stavropol State Medical University, Stavropol

The article is devoted to the modern view on the role of vitamin D in the norm and in liver pathology. The interrelation of vitamin D with liver fibrogenesis and treatment results in patients with HCV infection is discussed.

**Key words:** vitamin D, hepatic fibrosis, chronic hepatitis C, antiviral therapy

УДК 616.5-002.525.2

## СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

П. В. Корой

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

**С**истемная красная волчанка – системное аутоиммунное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение внутренних органов.

**Эпидемиология**

Заболеваемость составляет 4-8 случаев на 100 000 населения в год, распространенность – 20-150 случаев на 100 000 населения. Пик заболеваемости приходится на возраст 15-25 лет. Женщины страдают в 8-20 раз чаще мужчин, у детей соотношение девочек к мальчикам – 3:1. Часто дебютирует во время беременности, после аборт, родов, инсоляций, вакцинаций. Отмечено увеличение частоты и тяжести заболевания у лиц негроидной расы, пуэрториканцев, китайцев.

**Этиология и патогенез**

Этиология неизвестна, существуют косвенные подтверждения этиологической («триггерной») роли инфекции, наследственной предрасположенности, нарушений гормональной регуляции:

- **вирусная и/или бактериальная инфекция:** более частое, чем в популяции, обнаружение серологических маркеров вируса Эпштейна-Барр; «молекулярная

мимикрия» вирусных белков и «волчаночных» аутоантигенов; способность бактериальной ДНК стимулировать синтез антиядерных антител;

- **наследственная предрасположенность:** высокая распространенность заболевания среди кровных родственников; связь с полиморфизмом генов FcγR II рецепторов и фактора некроза опухоли-α; увеличение частоты носительства HLA-B8, HLA-DR2 и HLA-DR3;
- **нарушения гормональной регуляции:** преобладание среди заболевших женщин репродуктивного возраста; избыточный синтез эстрогенов и пролактина и недостаток андрогенов у женщин, тенденция к гипоандрогемии и гиперпродукции пролактина у мужчин.

Патогенез болезни определяют два взаимосвязанных процесса:

- доминирование поликлональной (В-клеточной) активации иммунитета на ранней стадии заболевания с дальнейшим присоединением антигенспецифических Т-клеточных иммунных реакций;
- врожденные или индуцированные дефекты запрограммированной гибели клеток (апоптоза).

Характерны разнообразные дефекты клеточного иммунитета в виде гиперпродукции Th<sub>2</sub>-цитокинов (интерлейкинов-4, 6, 10), в том числе эстроген-зависимой. Цитокины являются аутокринными факторами активации В-лимфоцитов, синтезирующих антиядерные антитела. Вырабатываются аутоантитела к 40 потенциально аутоантигенным клеточным компонентам, наиболее важные из которых – ДНК

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89282938068; e-mail: paule75@yandex.ru

и внутриклеточные нуклеопротеиновые комплексы (нуклеосома, рибонуклеопротеиды и др.). В-клетки, помимо важной роли в синтезе аутоантител, участвуют в презентации аутоантигенов Т-клеткам. В патогенезе заболевания имеют значение BAFF (B-cell Activating Factor belonging to the TNF-Family, фактор активации В-клеток), регулирующий активацию и дифференцировку В-клеток, а также его взаимодействие с соответствующими рецепторами на В-лимфоцитах.

### Классификация

#### По варианту течения:

– *острое течение* характеризуется внезапным началом, быстрым развитием мультиорганных проявлений (включая фебрильную лихорадку, серозит, поражение почек и ЦНС) и высокой активностью;

– *подострое течение*: в дебюте наблюдаются конституциональные симптомы, поражение кожи и суставов; протекает волнообразно, с периодическими обострениями и развитием полиорганных симптоматики в течение нескольких лет после появления симптомов;

– *хроническое течение*: характерно длительное присутствие одного или нескольких симптомов (дискоидных высыпаний, гематологических нарушений, синдрома Рейно, артрита, судорожного синдрома, синдрома Шёгрена). Множественные органые поражения появляются к 5-10 году болезни.

#### По активности болезни:

- низкая (I);
- средняя (II);
- высокая (III).

Активность болезни определяется с помощью индексов SLAM (System Lupus Activity Measurement), SLEDAI (System Lupus Erythematosus Disease Activity Index), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement).

При формулировке диагноза необходимо указать вариант течения заболевания, степень активности, перечень клинических симптомов и лабораторных отклонений.

Для постановки диагноза системной красной волчанки применяются критерии Американской коллегии ревматологов (табл. 1).

### Клиническая картина

Клиника характеризуется полиорганной симптоматикой, хотя в дебюте болезни может быть поражение одного или двух органов. Течение заболевания волнообразное с чередованием обострений и ремиссий.

Таблица 1

### Диагностические критерии системной красной волчанки

<b>Сыпь на скулах</b>	Фиксированная плоская или возвышающаяся над поверхностью кожи эритема на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению на носогубные складки
<b>Дискоидная сыпь</b>	Возвышающиеся эритематозные очаги с плотно прилежащими кератозными чешуйками и фолликулярными пробками; на старых очагах могут быть атрофические рубцы
<b>Фотосенсибилизация</b>	Кожная сыпь как результат необычной реакции на солнечные лучи (констатируется анамнестически пациентом или врачом)
<b>Язвы слизистой оболочки рта и/или носоглотки</b>	Изъязвления полости рта или носоглотки, обычно безболезненные
<b>Артрит</b>	Неэрозивные артриты не менее двух периферических суставов, проявляющиеся болезненностью при пальпации, припуханием периартикулярных мягких тканей, выпотом
<b>Серозиты</b>	Плеврит (плевральные боли, шум трения плевры, наличие плеврального выпота, утолщение плевральных листков) или перикардит (подтвержденный с помощью ЭхоКГ или выслушиванием шума трения перикарда)
<b>Поражение почек</b>	Персистирующая протеинурия $>0,5$ г/сут или клеточные цилиндры (эритроцитарные, гемоглобиновые, зернистые, тубулярные или смешанные), гематурия
<b>Поражение ЦНС</b>	Судорожные припадки или психоз при отсутствии приема лекарств или метаболических расстройств (уремия, кетоацидоз или электролитные нарушения)
<b>Гематологические нарушения</b>	Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом или лейкопения $<4 \times 10^9$ /л (зарегистрированная два и более раз), или лимфопения $<1,5 \times 10^9$ /л (зарегистрированная два и более раз), или тромбоцитопения $<100 \times 10^9$ /л при отсутствии приема лекарств, способных вызвать эти нарушения
<b>Иммунологические нарушения</b>	Антитела к нативной ДНК в патологическом титре или антитела к Smith-ядерному антигену, или положительный тест на аФЛ (увеличение уровня IgG или IgM АКЛ, или положительный тест на ВА при использовании стандартных методов, или ложноположительная реакция Вассермана в течение не менее 6 месяцев при подтвержденном отсутствии сифилиса с помощью реакции иммобилизации бледной трепонемы и теста флюоресцентной абсорбции трепонемных антител)
<b>Антинуклеарные антитела</b>	Повышение титра АНА, выявляемое посредством иммунофлюоресценции или другими адекватными методиками при отсутствии приема лекарств, вызывающих волчаночноподобный синдром

**Примечание:** диагноз системной красной волчанки устанавливается при наличии четырех и более критериев.

### Конституционные проявления

Лихорадка (12 % случаев), снижение массы тела, общая слабость, утомляемость, анорексия отражают активность воспалительного процесса и нередко наблюдаются в дебюте болезни.

**Поражение кожи и ее дериватов**

Встречается у 55-90 % пациентов, в 20-30 % случаев является первым симптомом болезни (рис. 1). Включает различные проявления:

– фотосенсибилизация (повышенная чувствительность к инсоляции) характеризуется по-

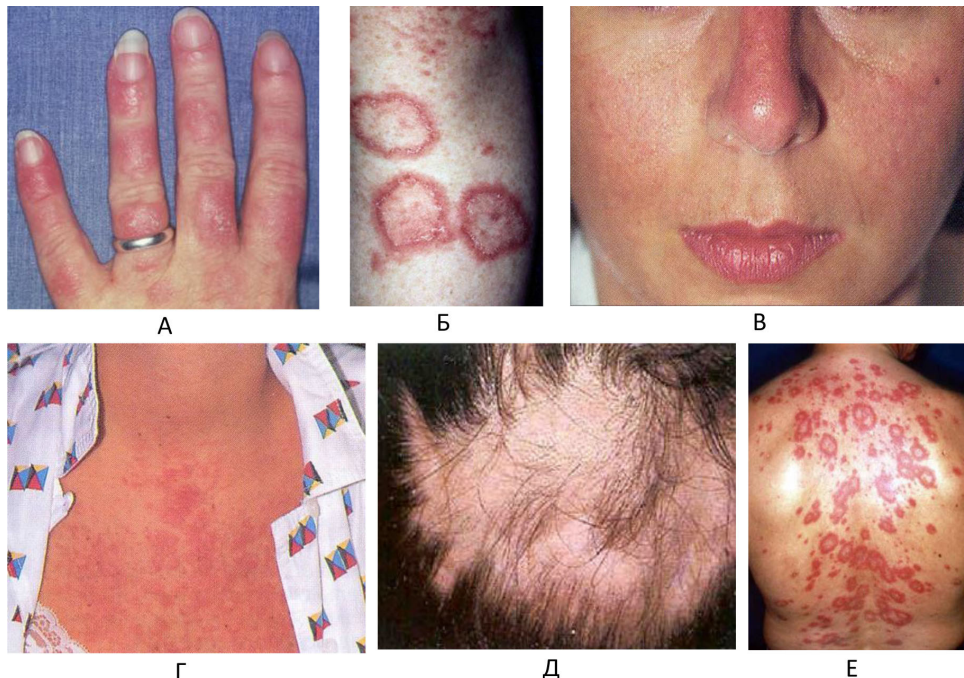


Рис. 1. Поражение кожи при системной красной волчанке (А – эритематозный дерматит, Б – дискоидная красная волчанка, В – эритематозный дерматит (симптом «бабочки»), Г – фотосенсибилизация, Д – алопеция, Е – подострая красная волчанка).

явлением кожных высыпаний на подвергшихся воздействию солнечного света открытых участках тела (лицо, грудь (зона «декольте»), верхние конечности) и представлена макулярными, папулезными и буллезными повреждениями, а также эритемой;

– эритематозный дерматит локализуется на лице, шее, груди, в области крупных суставов. Характерно расположение на носу и щеках с образованием фигуры «бабочки» (эритема на щеках и в области спинки носа);

– подострая красная волчанка характеризуется распространенными аннулярными очагами, образующими полициклические участки на лице, груди, шее, конечностях, с телеангиэктазиями и гиперпигментацией;

– дискоидная красная волчанка: очаги с эритемой по краям, инфильтрацией, гиперкератозом, рубцовой атрофией и депигментацией в центре, локализующиеся на лице, ушных раковинах, шее, волосистой части головы, реже – на верхних конечностях. Очаги заживают с образованием рубцовой атрофии;

– сосудистая («васкулитная») бабочка: поражение кожи, проявляющееся нестойким, пульсирующим разлитым покраснением с цианотичным оттенком, усиливающимся при воздействии солнца, ветра, мороза;

– синдром Роуэлла: поражение кожи в виде многочисленных эритематозных, резко отечных

кольцевидных высыпаний, напоминающих многоформную эксудативную эритему;

– диссеминированная красная волчанка: множественные, рассеянные по различным участкам кожи очаги дискоидной волчанки;

– капилляриты: отечная эритема с мелкоочечными геморрагиями на подушечках пальцев рук, ладонях и подошвах;

– телеангиэктазии: локальное расширение капилляров и мелких сосудов без признаков воспаления;

– кожные геморрагии связаны с тромбоцитопенией, тромбоцитопатией или кожным васкулитом;

– сетчатое ливедо: ветвящиеся сеткообразные синевато-фиолетовые пятна на коже нижних конечностей, реже – туловища и верхних конечностей, связанные с застоем крови в дилатированных поверхностных капиллярах или с микротромбозом венул; чаще наблюдают при антифосфолипидном синдроме;

– люпус-панникулит (глубокая красная волчанка Капоши-Ирганта) проявляется плотными болезненными подкожными инфильтратами на лице, волосистой части головы, конечностях, оставляющими после себя глубокие вдавления;

– очаги гиперпигментации и/или депигментации кожи на открытых участках тела, разгибательных поверхностях конечностей;

– алопеция (очаговая и генерализованная, рубцовая и нерубцовая) встречается в 24-70 % случаев. Поражаются волосистая часть головы, брови, ресницы, подмышечные впадины и другие области;

– поражение ногтей проявляется диффузной краснотой полулуний, продольной и поперечной исчерченностью, атрофией околоногтевого валика, онихолизисом, лейконихией.

**Поражение слизистых оболочек**

Выявляется у 7-40 % больных, вовлекаются слизистые оболочки полости рта и носа, конъюнктивы, гениталий. В полости рта (чаще на твердом нёбе, деснах) наблюдаются эритематозные участки с геморрагическими вкраплениями и безболезненными эрозиями слизистой оболочки (энантема), безболезненные или умеренно болезненные язвы (афтозный стоматит) (рис. 2). Вовлечение красной каймы губ (люпус-хейлит) протекает в виде застойной гиперемии губ с выраженным воспалением, образованием трещин,

эрозий и язв, покрытых серозно-кровянистыми корками. Может сопровождаться жжением и поврежденной болезненностью. В исходе развиваются атрофия, истончение красной каймы, появляются телеангиэктазии.



Рис. 2. Язва слизистой оболочки твердого неба.

### **Поражение опорно-двигательного аппарата**

Встречается у 80-90 % пациентов, у половины из них является первым признаком заболевания. Включает:

– *поражение суставов*: наиболее часто вовлекаются мелкие суставы кистей, реже – лучезапястные, локтевые, коленные и другие суставы. Артралгии возникают практически у всех больных. Артрит носит рецидивирующий, симметричный и неэрозивный характер, без деформации суставов. Интенсивность боли и непродолжительной утренней скованности не соответствуют выраженности синовита;

– *поражение связок и сухожилий* (тендиниты, тендосиновиты) приводит к развитию сгибательных контрактур пальцев рук. В тяжелых случаях развиваются ульнарная девиация и подвывихи (*артропатия Жакку*);

– *поражение мышц* в виде миалгий, болезненности мышц при пальпации, проксимальной мышечной слабости, атрофии;

– *поражение костей*: асептические некрозы головки бедренной кости, костей в коленных суставах, реже – в плечевых, голеностопных и локтевых суставах, связанные с приемом глюкокортикоидов или васкулитом на фоне антифосфолипидного синдрома (АФС). Возможно развитие остеопороза, проявляющегося спонтанными переломами и обусловленного системным воспалением, вторичным гиперпаратиреозом, ограничением подвижности и инсоляции, лекарственной терапией.

### **Поражение дыхательной системы**

Наблюдается более чем у половины больных и обусловлено патологией паренхимы легких, плевры, сосудов:

– *поражение плевры*: сухой или выпотной плеврит развивается у 40-80 % больных, сопровождается болью в грудной клетке, одышкой, сухим кашлем, лихорадкой, шумом трения плевры.

Выпот чаще двусторонний, небольшой по объему, по составу – экссудат;

– *поражение паренхимы легких*: острый волчаночный пневмонит проявляется лихорадкой, выраженной одышкой при незначительных физических нагрузках, кашлем, возможны кровохарканье и боли в грудной клетке. Рентгенологически выявляются высокое стояние диафрагмы, одно- или двусторонние инфильтраты в нижних легочных зонах в сочетании с дисковидными ателектазами. Геморрагический альвеолит клинически напоминает острый волчаночный пневмонит с развитием кровохарканья, прогрессирующего снижения гемоглобина и гематокрита, артериальной гипоксемии и острого респираторного дистресс-синдрома, появлением новых двусторонних диффузных инфильтратов в легких. Имеет неблагоприятный прогноз;

– *поражение легочных сосудов*: легочная гипертензия опосредуется различными механизмами (артериальным вазоспазмом, васкулитом, тромбозом, поражением паренхимы легких, тромбоэмболией легочной артерии, наблюдаемой в рамках вторичного АФС). В большинстве случаев развивается исподволь, постепенно прогрессирует; прогноз зависит от степени выраженности легочной гипертензии и скорости нарастания давления в легочной артерии.

### **Поражение сердечно-сосудистой системы**

Сердце вовлекается в патологический процесс в 52-89 % случаев в виде:

– *поражения перикарда*: перикардит (обычно сухой) выявляется в 20-80 % случаев, развивается исподволь, часто в сочетании с плевритом. Проявляется болью в области сердца, одышкой, шумом трения перикарда, характерными изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ), утолщением листков перикарда и/или наличием экссудата. При экссудативном перикардите количество экссудата небольшое или умеренное, тампонада сердца чаще развивается при активных формах болезни. Возможно формирование констриктивного перикардита;

– *поражения клапанного аппарата*: эндокардит Либмана-Сакса (бородавчатый, небактериальный эндокардит) развивается часто, преимущественно у молодых больных с высокой активностью. Вовлекаются один или несколько клапанов (чаще митральный, реже – аортальный) с преимущественным формированием их недостаточности. Отмечена более высокая, чем в популяции, частота пролапса митрального клапана;

– *поражения миокарда*: миокардит диагностируется редко (2-20 %), по данным аутопсии, его встречаемость достигает 40 %. Обычно наблюдается у пациентов с высокой активностью, часто в сочетании с перикардитом, проявляется кардиалгиями, нарушениями ритма и проводимости, реже – сердечной недостаточностью;

– *поражения сосудов*: затрагиваются артерии среднего и мелкого калибра, часто поражаются коронарные артерии (в виде коронарита) с возможным развитием инфаркта миокарда. Появление

ние венозных тромбозов характерно для волчанки, ассоциированной со вторичным АФС.

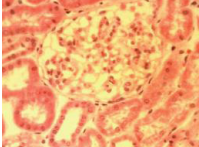
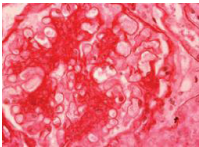
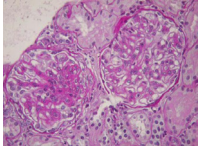
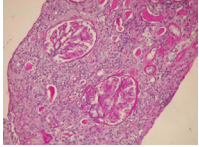
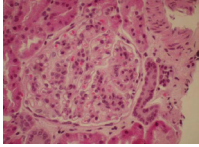
**Поражение почек**

Выявляется у 35-90 % больных, обычно формируется в первые годы заболевания. Активные формы люпус-нефрита характерны для молодого

возраста, больным старшего возраста свойственно менее агрессивное течение нефрита. Установлена взаимосвязь морфологической картины гломерулонефрита с его клиническими проявлениями, характером течения и прогнозом (табл. 2).

Таблица 2

**Клинико-морфологические характеристики волчаночного гломерулонефрита**

<p><b>Класс I:</b> <b>минимальные изменения</b></p> 	<p>Нормальные клубочки при световой микроскопии и наличие депозитов в мезангии при иммунофлюоресценции</p>	<p>Отсутствуют изменения в моче, функция почек нормальная. Прогноз благоприятный, однако возможна трансформация в более серьезный тип нефрита</p>
<p><b>Класс II:</b> <b>мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит (8-30 %)</b></p> 	<p>Различная степень мезангиальной гиперклеточности с наличием иммунных депозитов в мезангии</p>	<p>Протеинурия менее 1 г/сут, гематурия, функция почек сохранена, развитие нефротического синдрома и почечной недостаточности не характерно. Прогноз благоприятный при отсутствии трансформации в более тяжелый морфологический тип нефрита</p>
<p><b>Класс III:</b> <b>фокальный пролиферативный гломерулонефрит (10-25 %)</b></p> 	<p>Может быть активное или хроническое, сегментарное или тотальное, эндо- или экстракапиллярное повреждение с вовлечением менее 50 % клубочков</p>	<p>Протеинурия более 1 г/сут, в 20-30 % случаев развивается нефротический синдром. Изменения мочевого осадка носят умеренный характер. Течение характеризуется неуклонным прогрессированием. Высокий риск развития хронической почечной недостаточности, резистентность к иммуносупрессивной терапии. Прогноз относительно благоприятный в случаях адекватной терапии</p>
<p><b>Класс IV:</b> <b>диффузный пролиферативный гломерулонефрит</b></p> 	<p>Морфология та же, что при классе III, но в процесс вовлечено более 50 % клубочков</p>	<p>Выраженная протеинурия, гематурия, цилиндрурия. Высокая частота артериальной гипертензии и почечной недостаточности различной степени выраженности, низкий уровень комплемента. Прогноз при неадекватной терапии неблагоприятный</p>
<p><b>Класс V:</b> <b>мембранозный гломерулонефрит (10-20 %)</b></p> 	<p>Равномерное утолщение базальной мембраны клубочков вследствие субэпителиального и внутримембранного отложения иммунных комплексов</p>	<p>Протеинурия более 3 г/сут, нефротический синдром с активным мочевым осадком. Почечная недостаточность и артериальная гипертензия относительно редки, иммунологические нарушения выражены умеренно. Прогноз благоприятный для больных с умеренной протеинурией, более серьезный при нефротическом синдроме (особенно длительном). У части больных возможна спонтанная ремиссия</p>
<p><b>Класс VI:</b> <b>нефросклероз</b></p>	<p>Диффузные изменения: диффузный и сегментарный гломерулосклероз, атрофия канальцев, интерстициальный фиброз, артериолосклероз</p>	<p>Клинические и лабораторные признаки хронической почечной недостаточности различной выраженности. Прогноз неблагоприятный</p>

При волчаночном нефрите развиваются мочевой синдром, нефротический синдром (протеинурия более 3 г/сут, гипопротеинемия, гиперхолестеринемия, отеки), артериальная гипертензия и в исходе – почечная недостаточ-

ность. Течение люпус-нефрита характеризуется частыми обострениями, усугублением с каждым обострением тяжести поражения почечных структур, гломерулярного склероза и интерстициального фиброза.

### **Поражение органов пищеварения**

Патология желудочно-кишечного тракта встречается у половины больных, редко выходит на первый план в клинической картине болезни. Включает:

– *поражение кишечника*: вовлечение серозных оболочек и поражение сосудов брыжейки могут приводить к абдоминальным кризам. Артериит и тромбоз мезентериальных сосудов ответственны за развитие инфарктов и изъязвлений кишечника;

– *поражение печени* варьирует от гепатомегалии до люпус-гепатита. Васкулит печени, приводящий к инфарктам и разрывам органа, развивается редко. Повышение уровня аминотрансфераз при отсутствии гепатотропных вирусов может быть обусловлено приемом лекарственных препаратов или тромбозом мелких сосудов печени;

– *поражение поджелудочной железы (панкреатит)* является неблагоприятным в прогностическом плане и обусловлено васкулитом или приемом лекарственных препаратов.

### **Поражение нервной системы**

Симптомы поражения нервной системы отмечаются у большинства больных и включают весь спектр неврологической симптоматики. Наиболее частый вариант цереброваскулярных нарушений – *транзиторные ишемические атаки* в каротидном (джексоновские эпилептические припадки, пирамидные симптомы, нарушение речи) и/или вертебробазиллярном (головокружение, нистагм, диплопия, тошнота, рвота) бассейнах. *Инсульты* возникают реже и связаны с артериальной гипертензией, присутствием АФС. При высокой активности развивается *синдром псевдоопухли мозга*, проявляющийся внутричерепной гипертензией с диффузными головными болями, тошнотой, рвотой, головокружением, заторможенностью и застойными дисками зрительных нервов. Могут наблюдаться *эпилептические припадки* (генерализованные или фокальные, с судорогами или без судорог), *хорея*, *церебральная атаксия*.

*Миелопатия* проявляется прогрессирующей мышечной слабостью и онемением нижних конечностей восходящего характера с последующими сегментарными нарушениями чувствительности и движений на уровне поражения спинного мозга, проводниковыми нарушениями чувствительности, центральными парапарезами, тетрапарезами, пара- и тетраплегиями, нарушениями функций тазовых органов. Обусловлена активным заболеванием и наличием антифосфолипидных антител (аФЛ). *Энцефаломиелопатия* – многоочаговое демиелинизирующее поражение головного и спинного мозга с клинической картиной, напоминающей рассеянный склероз. Встречаются также *периферические невропатии*.

*Психические и поведенческие проблемы* включают дезориентацию, зрительные и слуховые галлюцинации, явления аутизма и паранойи

яльную симптоматику. Маниакально-депрессивный психоз наблюдается редко, описаны единичные случаи кататонии. Депрессия носит умеренный характер, характеризуется соматическими и психопатологическими симптомами.

### **Поражение органов зрения и слуха**

Офтальмологические проявления включают сухой кератоконъюнктивит в рамках синдрома Шёгрена, эписклерит, иридоциклит, ишемическую нейропатию, неврит зрительного нерва. Вовлечение органа слуха наблюдается в виде среднего отита и неврита слухового нерва с возникновением тугоухости различной степени.

### **Эндокринные нарушения**

Возможно развитие сахарного диабета (в ряде случаев обусловленного глюкокортикоидной терапией), гипотиреоза, гипертиреоза, аутоиммунного тиреоидита Хашимото.

### **Диагностика**

#### **Лабораторное исследование**

*Общий анализ крови*: повышение СОЭ (плохо коррелирует с активностью заболевания, может указывать на наличие инфекции), лейкопения/лимфопения (взаимосвязана с активностью заболевания), анемия (анемия хронического воспаления вследствие сниженной продукции эритропоэтина при патологии почек или нарушенного образования эритроцитов в костном мозге из-за системного воспалительного ответа; постгеморрагическая анемия вследствие желудочного кровотечения; анемия, связанная с приемом лекарственных средств). Кумбс-позитивная аутоиммунная гемолитическая анемия развивается редко. Тромбоцитопения обычно наблюдается при вторичном АФС, очень редко возникает аутоиммунная тромбоцитопения.

*Общий анализ мочи*: протеинурия, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия, степень выраженности которых зависит от клинико-морфологического варианта волчаночного нефрита.

*Биохимическое исследование крови*: повышение острофазовых маркеров воспаления ( $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов, С-реактивного белка, фибриногена). Увеличение уровня С-реактивного белка в большинстве случаев отражает развитие сопутствующей инфекции. Отклонения других биохимических показателей зависят от характера поражения внутренних органов.

#### **Иммунологическое исследование:**

– АНА или антиядерные антитела – гетерогенная популяция аутоантител, реагирующих с различными компонентами клеточного ядра. Выявляются методом иммунофлюоресценции у 95 % больных (высокочувствительны, но не специфичны), их отсутствие ставит под сомнение диагноз. Выявляют следующие виды антител:

■ антитела к двуспиральной ДНК отмечаются у 20-90 % больных, специфичны, повышение их титра коррелирует с активностью заболевания и развитием волчаночного нефрита;

■ антитела к гистонам более характерны для лекарственной волчанки;

■ антитела к малым ядерным рибонуклеопротеинам часто обнаруживаются при хроническом течении болезни:

- ✓ антитела к Sm (Smith – к полипептидам коротких ядерных РНК) выявляются у 10-49 % больных, высокоспецифичны;
- ✓ антитела к малому ядерному рибонуклеопротеину (RNP) чаще определяются у больных со смешанным заболеванием соединительной ткани;
- ✓ антитела к Ro/SS-A сочетаются с лимфопенией, тромбоцитопенией, фотодерматитом, легочным фиброзом, синдромом Шёгрена;
- ✓ антитела к La/SS-B часто обнаруживаются вместе с антителами к Ro, клиническое значение не ясно;

– антитела к фосфолипидам – антитела к кардиолипину (АКЛ) классов IgM и/или IgG, волчаночный антикоагулянт (ВА), ложноположительная реакция Вассермана характерны для АФС;

– обнаружение LE (lupus erythematosus)-клеток – лейкоцитов, фагоцитировавших ядерный материал;

– снижение общей активности комплемента и его компонентов.

#### **Инструментальные исследования**

**Поражение опорно-двигательного аппарата:** рентгенография костей и суставов, ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов и мягких тканей, магнитно-резонансная томография (МРТ), денситометрия с определением минеральной плотности костей.

**Поражение сердечно-сосудистой системы:** ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), УЗИ сосудов (выявление субклинических признаков атеросклероза), при наличии показаний – мониторинг ЭКГ, ангиография.

**Поражение дыхательной системы:** рентгенография органов грудной клетки, при наличии показаний – функциональные тесты, бронхоскопия, компьютерная томография (КТ) легких, ЭхоКГ (для диагностики легочной гипертензии).

**Поражение желудочно-кишечного тракта:** эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости, по показаниям – КТ, МРТ.

**Поражение почек:** при наличии показаний – УЗИ почек, биопсия почек.

**Поражение нервной системы:** КТ, МРТ, электроэнцефалография.

#### **Дифференциальная диагностика**

Гематологические и лимфопролиферативные заболевания, системные васкулиты, сывороточная болезнь, синдром лекарственной волчанки, парапластический синдром, болезнь Лайма и др.

#### **Общие принципы лечения**

**Немедикаментозное лечение** включает снижение психоэмоциональной нагрузки, уменьшение пребывания на солнце и использование солнцезащитных кремов, активное лечение сопутствующих заболеваний. В периоде обострения и на фоне лечения цитотоксическими препаратами показана эффективная контрацепция

(противопоказаны пероральные контрацептивы с высоким содержанием эстрогенов). Следует избегать введения вакцин и сывороток, необоснованного приема лекарств (особенно сульфаниламидов). С целью профилактики остеопороза рекомендовано прекращение курения, употребление пищи с высоким содержанием кальция, физические упражнения, назначение бифосфонатов. Для профилактики атеросклероза показаны диета с низким содержанием жиров и холестерина, прекращение курения, контроль массы тела, физические упражнения.

**Медикаментозное лечение** направлено на достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания, предотвращение поражения жизненно важных органов и систем (почек, центральной нервной системы), улучшение качества жизни. Лечение должно быть индивидуализированным – в зависимости от клинических проявлений и активности заболевания.

- **Глюкокортикоиды.** Глюкокортикоиды короткого действия (преднизолон, метилпреднизолон) – наиболее эффективные средства. При низкой активности и отсутствии эффекта от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и гидроксихлорохина назначают небольшие дозы глюкокортикоидов (преднизолон менее 10 мг/сут), при умеренной активности используют средние дозы (20-40 мг/сут). При высокой активности и тяжелом поражении сердечно-сосудистой системы, почек, центральной нервной системы (ЦНС), системы крови применяют высокие дозы глюкокортикоидов в сочетании с цитостатическими препаратами. Абсолютное показание для назначения высоких доз глюкокортикоидов (1-2 мг/кг/сут и более) – быстро прогрессирующее поражение жизненно важных органов. Длительность приема варьирует от 4 до 12 недель в зависимости от выраженности эффекта. Снижение дозы проводится постепенно под тщательным клинико-лабораторным контролем, а поддерживающие дозы (5-10 мг/сут) принимаются в течение многих лет. Пульс-терапия (500-1000 мг метилпреднизолона внутривенно капельно в течение 3 дней подряд) показана больным с высокой активностью для достижения быстрого эффекта, а также снижения дозы пероральных глюкокортикоидов. В ходе лечения глюкокортикоидами важно контролировать развитие интеркуррентных инфекций.

- **Цитотоксические препараты.** Применяются длительно. Показания для назначения цитотоксических препаратов: высокая активность болезни, активный люпус-нефрит, резистентность или развитие побочных реакций на глюкокортикоиды.

- **Циклофосфамид:** препарат выбора при волчаночном нефрите и тяжелом пора-

жении ЦНС. Назначается перорально в дозе 1-2 мг/кг/сут, или используется внутривенное ведение высоких доз препарата (500-1000 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 1-3 месяца (так называемая пульс-терапия).

- **Азатиоприн** применяется для поддержания индуцированной циклофосфамидом ремиссии волчаночного нефрита, для лечения резистентных к глюкокортикоидам форм аутоиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопении и поражений кожи. Стандартная доза составляет 2-4 мг/кг в сутки.
  - **Микофенолата мофетил:** благодаря наличию цитостатической активности вызывает побочные эффекты реже, чем азатиоприн. Терапевтическая доза составляет 2-3 г/сут в два приема, поддерживающая доза – 1 г/сут.
  - **Метотрексат** назначается при рефрактерном к монотерапии глюкокортикоидами волчаночном артрите, миозите и поражениях кожи (7,5-15 мг в неделю).
  - **Циклоспорин** используется в дозе <5 мг/кг/сут при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным волчаночным нефритом, и при тромбоцитопении.
- **Нестероидные противовоспалительные препараты.** НПВП в стандартных дозах применяются при мышечно-скелетных проявлениях, лихорадке и умеренном серозите. У пациентов со вторичным АФС используются с осторожностью (особенно ингибиторы циклооксигеназы-2), так как могут способствовать развитию тромбозов у больных со склонностью к гиперкоагуляции.
- **Аминохинолиновые производные.** Гидроксихлорохин (400 мг/сут с последующим снижением до 200 мг/сут) назначается при поражениях кожи, суставов и конституциональных нарушениях. Предотвращает развитие обострений, снижает уровень липидов и уменьшает риск тромботических осложнений. Необходимо проведение полного офтальмологического обследования один раз в год в связи с риском развития ретинопатии.
- **Генно-инженерные биологические препараты.** Ритуксимаб – химерные мышино-человеческие моноклональные антитела к трансмембранному рецептору CD20, уменьшающие количество предше-

ников и зрелых В-лимфоцитов, что снижает продукцию аутоантител. Применяется внутривенно в виде двух инфузий по 1000 мг 1 раз в 2 недели, повторный курс – через полгода. Белimumаб (человеческие моноклональные антитела к растворимой форме BAFF) предотвращает стимулирующее влияние BAFF на В-лимфоциты, уменьшает образование аутоантител и способствует апоптозу клеток. Используется внутривенно инфузионно по 10 мг/кг по схеме: в начале лечения, через 2, 4 недели, затем каждые 4 недели. Препараты эффективны у больных, рефрактерных к глюкокортикоидам и цитостатикам, при быстро прогрессирующем нефрите и тяжело поражении ЦНС.

#### **Экстракорпоральное лечение**

➤ **Плазмаферез** показан при цитопении, криоглобулинемии, васкулите, поражении ЦНС, тромботической тромбоцитопенической пурпуре. Используется при быстро прогрессирующем поражении жизненно важных органов в сочетании с активной терапией циклофосфамидом и глюкокортикоидами.

#### **Показания к консультациям специалистов:**

невролог – уточнение характера и степени поражения нервной системы, подбор терапии в случае наличия неврологической симптоматики; психиатр – назначение терапии и решение вопроса о необходимости лечения в специализированном стационаре при наличии психотических расстройств; окулист – уточнение генеза зрительных нарушений; нефролог – решение вопроса о проведении биопсии почки и гемодиализа; акушер-гинеколог – совместное наблюдение в период беременности.

#### **Прогноз**

Смертность в три раза выше, чем в популяции. Пятилетняя выживаемость достигает 86-95 %, 10-летняя – 70-80 %, 20-летняя – 60-70 %. К факторам неблагоприятного прогноза относят мужской пол, артериальную гипертензию, поражение почек, начало заболевания в возрасте до 20 лет, сопутствующий АФС, высокую активность заболевания, высокие значения индекса повреждения, присоединение инфекции, осложнения лекарственной терапии. Основными причинами смерти являются инфекционные осложнения и полиорганная недостаточность, в позднем периоде неблагоприятные исходы связаны с атеросклеротическим процессом.

#### **РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА**

1. Гулиева, Г. И. Системная красная волчанка: учеб.-метод. пособие / Г. И. Гулиева. – Ставрополь: Изд-во СтГМА, 2011. – 77 с.
2. Клиническая ревматология (руководство для врачей) / под ред. чл.-корр. РАМН проф. В. И. Мазурова. – 2-е изд., переработ. и доп. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2005. – 520 с.
3. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
4. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
5. Bertias, G. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR

- Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics / G. Bertsias, J. P. A. Ioannidis, J. Boletis [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 195-205.
6. Bertsias, G. K. Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade / G. K. Bertsias, J. E. Salmon, D. T. Boumpas // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1603-1611.
  7. Merrill, J. T. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial / J. T. Merrill, C. M. Neuwelt, D. J. Wallace [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 2010. – Vol. 62. – P. 222-233.
  8. Pons-Estel, G. J. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus / G. J. Pons-Estel, G. S. Alarcón, L. Scofield [et al.] // *Semin. Arthritis. Rheum.* – 2010. – Vol. 39. – P. 257-268.
  9. Tsokos, G. C. Systemic lupus erythematosus. Mechanisms of disease / G. C. Tsokos // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2110-2121.
  10. Yildirim-Toruner, C. Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus / C. Yildirim-Toruner, B. Diamond // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – P. 303-312.

#### СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

П. В. КОРОЙ

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции с современных позиций рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, клиники и диагностики системной красной волчанки. Представлены современные схемы терапии системной красной волчанки.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, клинические проявления, диагностика, лечение

#### SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

P. V. KOROV

Stavropol State Medical University, Stavropol

The issues of etiology, pathogenesis, clinical picture and diagnosis of systemic lupus erythematosus are considered in the lecture from the modern points of view. The up-to-date schemes of systemic lupus erythematosus therapy are presented.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, clinical features, diagnosis, treatment

УДК 616-08:616-07:616-02:578.825.11

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

М. С. Асхаков, В. В. Чеботарёв

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Ставрополь

**Г**ерпесвирусная инфекция – широко распространенное вирусное заболевание, вызываемое вирусами семейства *Herpesviridae*, характеризующееся хроническим

рецидивирующим течением и пожизненным персистенцированием возбудителя в организме. Заболевание вызывают вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1 и ВПГ-2). Вирус простого герпеса (ВПГ), занимает одно из ведущих мест среди инфекций, передаваемых половым путем.

В настоящее время отмечается стойкий рост числа случаев во всем мире генитального герпеса, как разновидности герпесвирусной инфекции. Ежегодно генитальным герпесом заболевают около 500 000 человек. У большинства из них вследствие частых субклинических форм инфекция остается нераспознанной.

Герпесвирусная инфекция поражает все популяционные группы. Данные о ее распространенности, приводимые в научной литературе,

Асхаков Марат Солтанович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
тел.: 89283147456; e-mail: kedri2007@yandex.ru

Чеботарёв Вячеслав Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
тел.: 8 (8652) 287922; e-mail: sgmukvd@mail.ru

зависят от демографических и клинических характеристик групп больных, использования клинических, лабораторных исследований для диагностики. Частота серопозитивности к ВПГ нарастает с возрастом и коррелирует с социально-экономическим статусом.

### Этиология и патогенез

Вирусы семейства Herpesviridae наряду с прионами, ретровирусами, вирусами гепатитов В, С, D, G, TTV (transfusion transmitted virus) и другими относят к возбудителям медленных вирусных инфекций человека.

Существует более 80 разновидностей вирусов простого герпеса (Herpesviridae).

Среди вирусов герпеса, поражающих человека, известно 8 разновидностей:

1. вирус простого герпеса 1-го типа;
2. вирус простого герпеса 2-го типа;
3. вирус Варицелла-зостер (вирус ветряной оспы);
4. вирус Эпштейна-Барр;
5. цитомегаловирус;
6. вирус герпеса человека 6-го типа;
7. вирус герпеса человека 7-го типа;
8. вирус герпеса человека 8-го типа, ассоциированный с саркомой Капоши.

Между ВПГ-1 и ВПГ-2 есть 50 % гомология, что предполагает происхождение одного вируса от другого (скорее всего ВПГ-2 от ВПГ-1). Эта гипотеза частично подтверждается тем, что ВПГ-1 практически универсально заражает детей в семьях с низким социально-экономическим статусом, а также наблюдениями, что инфицированность ВПГ-1 не предотвращает инфицирования ВПГ-2, в то время как обратное возможно.

Передача ВПГ обычно осуществляется при тесном контакте с вирусовыделителем (слизистые оболочки, периферические очаги). Вирус проникает через восприимчивые слизистые оболочки или через микротрещины кожи.

Входные ворота инфекции можно представить как вирусное повреждение не только эпителиальных клеток, но и клеток соединительной ткани: стволовых клеток, перицитов, фибробластов, эндотелиальных клеток, лимфоидных клеток и клеток миелоидного ряда.

Одновременно с появлением очагов герпеса ВПГ передвигается по периферическим нервным окончаниям в сенсорные и вегетативные нервные ганглии, где и персистирует. Латенцией может заканчиваться как бессимптомная, так и манифестная инфекция. В латентно инфицированных нейронах присутствуют только частичные транскрипты генов, кодирующих белки ВПГ. В латентно инфицированных нейронах обнаружен продукт гена, которого нет в остро инфицированных нейронах.

Порой рецидивы герпеса у людей возникают и в результате реинфекции, т.е. случайного повторного заражения ВПГ-2. Антитела в сыворотке крови не защищают от реинфекции и повторных рецидивов.

Выдвинуто несколько гипотез для объяснения ремиттирующего характера течения заболева-

ния. Так называемая ганглиотриггерная теория предполагает наличие какого-то стимула (гормонального, иммунного, физического), влияющего на взаимоотношения нейрон-вирус таким образом, что прекращается частичная экспрессия генов вирусных белков, развивается продуктивная инфекция, вирионы спускаются по периферическому нерву, инфицируют эпителиальные клетки, вследствие чего возникают характерные клинические симптомы заболевания. Тем не менее время, необходимое вирусу для продвижения по нерву, зачастую слишком велико, чтобы объяснить скорость возникновения рецидива после стимуляции ганглия. Кроме того, титры антител против ВПГ в течение длительных периодов времени остаются на одном уровне, несмотря на рецидивы, предполагающие антигенную стимуляцию.

Кожно-триггерная теория предполагает, что ганглионарные клетки производят небольшое количество вируса, который постоянно достигает эпителиальных клеток по нервам. Защитные силы организма в норме элиминируют эти «микрофокусы» инфекции, но время от времени местное снижение иммунитета позволяет сформироваться клинической картине.

Многие научные исследователи сегодня с интересом изучают иммунный ответ организма на ВПГ. Клеточный иммунный ответ на ВПГ (иммунологическую защиту хозяина) можно условно разделить на две фазы: специфическое иммунологическое распознавание антигена и неспецифическую эффекторную фазу, завершающую остановку распространения ВПГ.

В первую фазу, в результате взаимодействия противогерпетических антител, комплемента и иммунных лейкоцитов (сенсibilизированных лимфоцитов) с вирионами или вирусными антигенами на поверхности инфицированных клеток вырабатываются различные медиаторы, вызывающие миграцию в очаг эффекторных клеток. Воздействие эффекторных клеток и лимфокинов на инфицированные и прилегающие неинфицированные клетки вызывает их разрушение, но не всегда останавливает распространение инфекции, так как иммунный лизис чаще наступает после перехода вируса на прилежащие неинфицированные клетки. В ответ на появление новых вирус-специфических антигенов на поверхности инфицированных клеток иммунный цитоллиз ингибирует репродукцию вируса и прерывает распространение ВПГ от клетки к клетке по межклеточным мостикам.

Однако, несмотря на существование прямой нормальной Т-клеточной цитотоксичности и антителоопосредованной клеточной цитотоксичности против клеток, инфицированных ВПГ, у больных наблюдаются персистенция вирусов и его реактивация при рецидивах. У больных тяжелой формой рецидивирующего герпеса наступает временное или стойкое ослабление иммунного ответа.

### Клиническая картина

Герпес нередко клинически протекает как довольно тяжелое заболевание с локализацией не только на коже и слизистых оболочках, но и во внутренних органах, что позволяет его рассматривать как общее системное заболевание организма.

Источник инфекции ВПГ – человек. Возбудитель болезни передается воздушно-капельным путем, при контакте, а генитального герпеса – половым путем.

Наружные клинические проявления ВПГ разнообразны по локализации: герпетический гингивостоматит, первичный лабиальный герпес, первичный генитальный герпес, герпес борцов, первичный герпес кистей, первичный герпес новорожденных, первичная герпетическая экзема Капоши.

### Генитальный герпес

Генитальный герпес характеризуется появлением герпетических высыпаний и эрозий в области половых органов.

ВПГ-2 – основной возбудитель не только генитального герпеса у половых партнеров, но и герпетических проктитов у мужчин-гомосексуалистов.

Генитальный герпес передается преимущественно половым путем, характеризуется рецидивирующим течением и невозможностью полного исцеления. Не исключено заражение новорожденных во время родов, особенно при первичном герпесе половых органов у матери. Инкубационный период составляет от 2 до 10 суток, реже – до 3 недель. Клинические проявления генитального герпеса сильно варьируют в зависимости от того, первый это эпизод или рецидив заболевания.

Первый клинический эпизод первичной инфекции и есть истинное проявление первичной герпесвирусной инфекции. В крови пациента нет антител к ВПГ, а в анамнезе нет указаний клинического проявления герпетической инфекции. Инкубационный период в этом случае чаще составляет всего 7 дней.

Появлению высыпаний нередко предшествуют продромальные симптомы в виде зуда, жжения, дискомфорта в месте будущих высыпаний. Может возникнуть головная боль. Повышение температуры тела, недомогание, миалгии наблюдаются у 40 % мужчин и у 70 % женщин. Не исключены дизурия, вагинальные и уретральные выделения.

О первичном рецидиве первичной инфекции судят при выявлении ВПГ-2 (или ВПГ-1) в тех случаях, когда в анамнезе есть указания на наличие соответствующих антител. Первичный эпизод вторичной инфекции характеризуется наличием в анамнезе указаний на наличие антител к ВПГ-1 или ВПГ-2 и наличием клинических проявлений герпетической инфекции.

Реактивация вируса и рецидивы генитального герпеса наблюдаются практически у всех людей, перенесших клинически выраженный первый эпизод.

По течению (периодичности) рецидивов выделяют следующие формы генитального герпеса: тяжелую форму (6–8 рецидивов и более в год); среднетяжелую форму (3–4 рецидива в год); легкую форму (1–2 рецидива в год).

За несколько часов до появления пузырьков пациенты ощущают жжение, зуд, покалывание в зоне поражения. Пузырьки имеют серозное содержимое на отечном основании. На месте вскрывшихся пузырьков образуются болезненные эрозии, иногда поверхностные язвочки, без уплотнения, с полициклическими краями (рис. 1, 2).

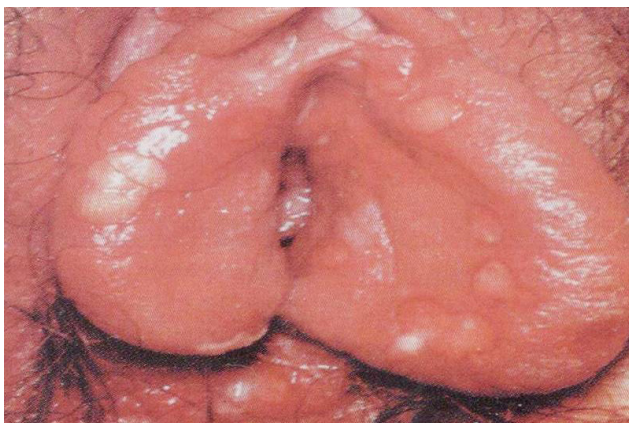


Рис. 1. Генитальный герпес.

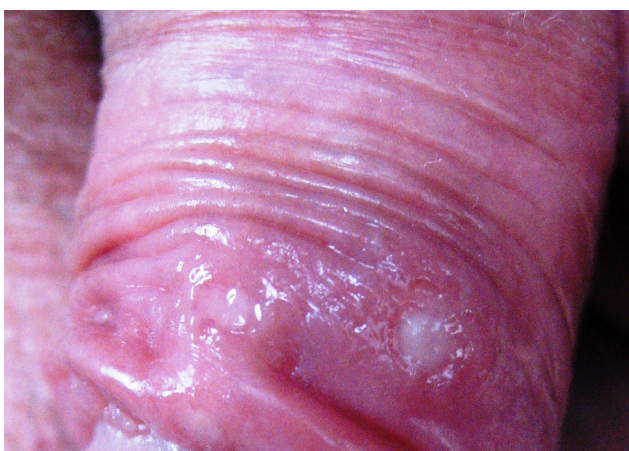


Рис. 2. Генитальный герпес.

Клиническое развитие ВПГ включает несколько этапов: 1) фазу покраснения (эритематозную); 2) пузырьковую фазу; 3) фазу образования корочек; 4) фазу клинического выздоровления (отторжения корочек).

При герпетической инфекции в латентном периоде больной не представляет опасности для окружающих. Во время рецидива больной представляет определенную эпидемическую опасность. В период рецидива происходит активация латентной инфекции, восстанавливаются полный цикл развития и репродукции вируса, его накопление, распространение в организме и выделение во внешнюю среду. Передача возбудителя осуществляется по путям, присущим вирусу во время острой инфекции.

Частота рецидивов у разных больных сильно варьирует, но в среднем составляет 4–5 рецидивов в год.

Одним из раскрытых аспектов природы генитального герпеса является бессимптомное вирусовыделение. Основные источники вирусывыделения у женщин: шейка матки, влагалище, у мужчин – кожа полового члена и уретра.

Типичная локализация высыпаний у мужчин: головка полового члена, венечная борозда, уретра, тело полового члена, перианальная область. У женщин основные места высыпаний включают вход во влагалище, половые губы, устье уретры, область промежности.

Генитальная инфекция ВПГ-1 нарастает в некоторых группах, особенно переживающих первый эпизод инфекции. Большинство генитальных инфекций ВПГ-1 истинно первичны и характеризуются более низкой частотой рецидивов, чем инфекция ВПГ-2.

Влияние возраста, расы, места инокуляции, генетического фона на заражение и проявления заболевания изучены плохо. Часто инфекции, как ВПГ-1, так и ВПГ-2, протекают бессимптомно.

Субклиническая форма характеризуется отсутствием в анамнезе пузырьковых и/или эрозивных высыпаний на половых органах; наличием субъективных ощущений в виде жжения, зуда в области половых органов, резей при мочеиспускании; наличием объективных признаков воспаления в мочеполовых органах. Этиологию заболевания лабораторно подтверждает нахождение ДНК и антигена ВПГ в эпителиальных клетках мочеполовых органов. Частота субклинической формы – 44,7 %.

Описаны abortивные формы генитального герпеса у пациентов, ранее получавших противовирусные препараты или вакцину. Они могут проявляться зудящим пятном, единичной везикулой или папулой, разрешающихся в течение 3 дней.

#### **Особенности лабиального герпеса**

На губах образуются сгруппированные пузырьки, существующие от 1 до 3 дней, иногда их содержимое приобретает гнойный характер (рис. 3). Дальнейшая эволюция пузырьков соответствует проявлениям генитального герпеса. Практически аналогичны и причины, вызывающие рецидив.

#### **Особенности течения герпесвирусной инфекции у детей и подростков**

Определенную проблему представляет течение герпеса у детей и подростков. Внутриутробное инфицирование продолжает патологический процесс, который может выражаться задержкой физического, психомоторного развития, появляются неврологические и соматические симптомы.

Если женщина была инфицирована ВПГ давно, то риск передачи новорожденному составляет менее 3 % даже при возникновении рецидива перед родами. Максимален риск передачи ВПГ от матери к новорожденному при инфицирова-

нии в поздние сроки беременности (26–56 %). В 15 % случаев инфицирование новорожденных происходит после родов при передаче ВПГ, выделяющегося с поверхности эрозий на слизистой оболочке полости рта матери.



Рис. 3. Лабиальный герпес (ВПГ-1).

При семейном характере заболевания характерен широкий диапазон инфицирования вирусом, начиная с периода новорожденности и до достижения пубертатного и юношеского возраста.

Существуют две волны подъема заболеваемости: к возрасту четырех лет и периоду полового созревания. В первом подъеме источником бытовых контактов могут быть предметы домашнего обихода (инфицированные игрушки, посуда, предметы туалета), а также поцелуи близких людей.

Наиболее частая форма первичного герпеса у маленьких детей – герпетический гингивостоматит, который может протекать бессимптомно.

Экзема Капоши чаще встречается как осложнение атопического дерматита у детей 8–12 месяцев жизни, у детей более старшего возраста она возникает гораздо реже.

Несмотря на то, что генитальный герпес не характерен для маленьких детей, он часто встречается у подростков, живущих половой жизнью. При обнаружении данного заболевания у маленьких детей необходимо исключить эпизоды сексуального насилия.

У 15-летних подростков антитела к ВПГ-1 установлены в 5 %, к ВПГ-2 – в 11 % случаев.

#### **Диагностика и дифференциальная диагностика**

Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений.

В настоящее время доступный и диагностически значимый метод диагностики – полимеразная цепная реакция (ПЦР). Ее также используют в целях определения типа вируса (ВПГ-1 или ВПГ-2).

ПЦР высокочувствительна и дает возможность обнаружить даже единичные копии вирусной ДНК, что позволяет поставить точный

диагноз. Существует модификация метода ПЦР, позволяющая совместить амплификацию с одновременной детекцией накопления ее продуктов непосредственно в процессе реакции, не прибегая к извлечению из пробирок (ПЦР в реальном времени). Метод позволяет количественно определять ДНК/РНК инфекционного агента и оценивать результаты терапии.

Исключение сифилиса при генитальном герпесе обязательно (исследование соскоба с эрозий на *Tr. pallidum* в темном поле зрения и постановка реакции микропреципитации).

В целях выявления циркулирующих в сыворотке крови или других биологических жидкостях и секретах организма больного специфических противогерпетических антител (IgM, IgG, IgA) может использоваться метод иммуноферментного анализа.

При частоте рецидивов более 6 раз в год показано исключение инфекции вирусом иммунодефицита человека.

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями, сопровождаемыми эрозивно-язвенными высыпаниями, а также с некоторыми дерматозами (чесоткой, фиксированной эритемой, эритроплазией Кейра, контактным дерматитом, стрептококковым импетиго, шан-

криформной пиодермией). Генитальный герпес дифференцируют также от сифилиса, мягкого шанкра, паховой гранулемы, баланопостита, плазмоклеточного баланита Зуна, болезни Крона, болезни Бехчета.

### Лечение

Все методы профилактики и лечения герпетической инфекции сводятся к главным подходам: химиотерапии, иммунотерапии, комбинации методов.

Целями лечения являются: уменьшение клинических проявлений инфекции, сокращение срока полного заживления поражений, уменьшение продолжительности и выраженности выделения вируса в местах поражения, снижение частоты и уменьшение тяжести рецидивов, предупреждение передачи инфекции половому партнеру или новорожденному.

Основой терапии герпесвирусной инфекции во всем мире является применение высокоспецифичных противовирусных препаратов: ациклических нуклеозидов, которые блокируют репликацию ВПГ. К данной группе препаратов относятся ацикловир, валацикловир и фамцикловир, имеющие ряд различий в фармакокинетических параметрах (табл.).

Таблица

**Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров противовирусных препаратов**

Параметры	Ацикловир	Валацикловир	Фамцикловир
Всасывание	после приема внутрь частично абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	после приема внутрь валацикловир хорошо абсорбируется из ЖКТ, быстро и почти полностью превращается в ацикловир и L-валин	после приема внутрь фамцикловир быстро и почти полностью всасывается и быстро превращается в фармакологически активный метаболит – пенцикловир
Биодоступность (величина введенной дозы неизмененного лекарства, которая достигла системного кровообращения)	при приеме внутрь биодоступность составляет 15-30 %	при приеме валацикловира в дозе от 1 г биодоступность ацикловира составляет 54 % и не зависит от приема пищи	биодоступность пенцикловира после перорального приема фамцикловира составляет 77 %
Время достижения максимальной концентрации (С <sub>max</sub> )	1,5-2 часа	1-2 часа	в среднем через 45 минут после приема препарата
Распределение (метаболизму подвергаются несвязанные фракции препарата)	связывание с белками плазмы составляет 9-33 %	степень связывания ацикловира с белками плазмы очень низкая – около 15 %	связывание с белками плазмы пенцикловира и его 6-дезоксипредшественника составляет менее 20 %
Период полувыведения	2-3 часа	примерно 3 часа	около 2 часов

Все остальные противогерпетические препараты являются всего лишь торговыми наименованиями этих трех ациклических нуклеозидов, либо вовсе не относятся к противогерпетическим средствам.

### Специфическое лечение

Специфическое лечение необходимо начинать как можно раньше после появления первых симптомов заболевания. Применение ациклических нуклеозидов сокращает длительность эпизода и уменьшает остроту симптомов. Однако

лечение не приводит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту и тяжесть развития рецидивов в последующем. Отсутствует также влияние на асимптомное вирусовыделение, которое ведет к инфицированию. Все ациклические нуклеозиды эффективны в воздействии на течение заболевания, тем не менее, меньшая кратность приема препаратов повышает комплаентность пациента к проводимой терапии.

Согласно клиническим рекомендациям «Федеральные клинические рекомендации. Дерма-

товенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем» (М., 2016) Российского общества дерматовенерологов и косметологов и инструкциям по применению препаратов, применяют следующие схемы лечения.

*Схема лечения лабиального герпеса:*

- ацикловир в дозе 200 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 5 дней;
- валацикловир по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3–5 дней;
- фамцикловир по 250 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3–5 дней.

Можно проводить пульс-терапию, прерывающую течение заболевания:

- валацикловир 2 таблетки (по 1000 мг) 2 раза в сутки 1 день;
- фамцикловир 3 таблетки по 500 мг однократно (1500 мг).

*Лечение первичного клинического эпизода генитального герпеса:*

- ацикловир по 200 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 7–10 дней (А);
- ацикловир по 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней (В);
- валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней (А);
- фамцикловир по 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней (А).

*Лечение рецидива генитального герпеса:*

- ацикловир по 200 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 5 дней (А);
- ацикловир по 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5 дней (В);
- ацикловир по 800 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 2 дней (В);
- валацикловир по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней (А);
- валацикловир по 1,0 г 2 раза в сутки в течение 1 дня (В);
- фамцикловир по 125 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5 дней (А);
- фамцикловир по 1,0 г 2 раза в сутки в течение 1 дня (В).

*Супрессивная терапия:*

- валацикловир по 500 мг 1 раз в сутки (А);
- фамцикловир по 250 мг внутрь 2 раза в сутки (А);
- ацикловир по 400 мг внутрь 2 раза в сутки (В).

По достижении стойкого улучшения супрессивная терапия может быть прекращена. Ее эффективность оценивают как минимум по двум рецидивам. В случае ухудшения течения заболевания в дальнейшем может быть принято решение о продолжении супрессивной терапии.

*Профилактика инфицирования генитальным герпесом здорового партнера*

Используется валацикловир по 500 мг 1 раз в сутки в течение 12 месяцев при регулярных половых контактах в сочетании с безопасным сексом.

*Лечение беременных*

Беременным с высокой частотой рецидивов (более 6 раз в год) и тем, у кого в I или во

II триместре возник первичный клинический эпизод, рекомендован прием ацикловира в последние 4 недели беременности. Такая тактика снижает риск возникновения рецидива заболевания.

Кесарево сечение в качестве профилактики неонатального герпеса необходимо планировать всем беременным, у которых первичный эпизод возник после 34-й недели беременности, так как в этом случае есть значительный риск вирусывыделения во время родов. Если родоразрешение через естественные родовые пути неизбежно, необходимо проводить лечение у матери и у ребенка:

- ацикловир по 200 мг внутрь 5 раз в сутки в течение 5–10 дней;
- ацикловир по 400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5–10 дней.

*Лечение герпеса в периоде новорожденности*  
Назначается ацикловир по 20 мг на 1 кг массы тела внутривенно 3 раза в сутки в течение 10–21 дней.

**Наружная терапия**

Наружно применяют противовирусные препараты: гель Алломедин (содержит аллоферон 3), крем ацикловир, гель тромантадин, аммония глицирризинат и другие в монотерапии или совместно с нуклеозидами.

Монотерапия наружными средствами показана и оправдана на пике обострения ВПГ (2–3 суток рецидива).

Следует также помнить, что при рецидивах ВПГ (чаще 6 эпизодов) происходит количественное и качественное нарушение иммунной системы. В этой ситуации обычно назначают иммунные препараты в соответствии с изменениями в иммунограмме.

В целях активации клеточного иммунитета, его коррекции и гипосенсибилизации в фазе ремиссии следует применять герпетическую вакцину. Герпетическая вакцина эффективна как противорецидивное средство лечения герпетической инфекции, снижающее как интенсивность клинических проявлений, так и их длительность.

Вакцинотерапия хронической герпетической инфекции продлевает ремиссию и обеспечивает в дальнейшем более легкое течение заболевания.

Решение о необходимости дальнейшего лечения принимается совместно с пациентом, исходя из тяжести течения инфекции. Необходимо принимать во внимание частоту и тяжесть рецидивов, а также влияние заболевания на качество жизни пациента. Может применяться эпизодическая или супрессивная терапия синтетическими нуклеозидными препаратами.

Половых партнеров пациентов, имеющих генитальный герпес, обследуют и при выявлении у них клинических проявлений герпетической инфекции проводят лечение. Партнеров информируют о возможности инфицирования ВПГ при субклиническом течении инфекции.

Есть данные, что супрессивная терапия аналогами нуклеозидов в сочетании с безопасным сексом также снижает риск передачи ВПГ 2-го типа восприимчивому гетеросексуальному партнеру.

Следует рассказывать пациентам о вероятности рецидивов, продроме, минимальных симптомах простого герпеса в целях своев-

ременного начала лечения, а также рекомендовать пользоваться презервативами после обострения процесса (10–14 дней). При лабиальном герпесе рекомендовать избегать поцелуев, оральных сексуальных контактов. Больному герпесом не следует контактировать с ребенком, особенно если тот болен атопическим дерматитом.

#### РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Аковбян, В. А. Генитальный герпес: современные проблемы и пути их решения / В. А. Аковбян, С. А. Масюкова, Е. В. Владимирова, А. Б. Зудин, С. Б. Покровская // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – № 1. – Т. 5. – С. 4-18.
2. Асхаков, М. С. Лечение генитальной герпетической инфекции / М. С. Асхаков // Науч.-практ. конференция с международным участием: «Инновации молодых ученых». – Ставрополь, 2012. – С. 114-118.
3. Асхаков, М. С. Терапия генитального герпеса / М. С. Асхаков // VI междисциплинарная науч.-практ. конф.: «Инфекции, передаваемые половым путем и репродуктивное здоровье населения. Современные методы диагностики и лечения дерматозов». – Казань, 2013. – С. 21-23.
4. Джегутанов, К. Э. Герпетическая инфекция, подходы к лечению / К. Э. Джегутанов, М. С. Асхаков // Актуальные вопросы дерматовенерологии, косметологии и курортологии: сборник материалов. – Ставрополь, 2014. – С. 126-132.
5. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / [под ред. В. А. Исакова, Е. И. Архиповой,

Д. В. Исакова: 2-е изд., перераб. и доп.]. – СПб.: Спецлит, 2013. – 670 с.

6. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.
7. Чеботарёв, В. В. Оценка эффективности комплексного лечения генитальной герпетической инфекции / В. В. Чеботарёв, М. С. Асхаков, М. К. Исхакова, А. П. Атаянц // Всеросс. междисцип. науч.-практ. конф.: «Современная дерматовенерология: проблемы и решения». – Казань, 2015. – С. 184-190.
8. Чеботарёв, В. В. Герпесвирусная инфекция [Электронный ресурс] / В. В. Чеботарёв, М. С. Асхаков; ООО Группа компаний «ГЭОТАР». – Электрон. дан. (0,32 Mb) – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 г. – Режим доступа к модулю: <http://www.rosmedlib.ru/book/07-MOD-1379.html>. – Internet Explorer. – Загл. с экрана. – № гос. регистрации 2011620769.
9. Askhakov, M. S. The new step in the treatment of genital herpes / M. S. Askhakov, V. V. Chebotarev, N. V. Chebotareva, E. V. Bronnikova, M. S. Dzhambekov // Eur. Med. J. «League Medica». – 2017. – Vol. 2. – P. 8-10.

#### СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ТЕЧЕНИЕ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

М. С. АСХАКОВ, В. В. ЧЕБОТАРЁВ

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В статье представлены современные аспекты течения герпесвирусной инфекции. С современных позиций рассмотрены этиология, клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика и лечение заболевания.

**Ключевые слова:** герпетическая инфекция, клиническая картина, вирус простого герпеса, терапия

#### THE MODERN VIEW ON THE COURSE, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HERPES VIRAL INFECTION

M. S. ASKHAKOV, V. V. CHEBOTARYOV

Stavropol State Medical University, Stavropol

The article presents modern aspects of the course of herpes virus infection. The etiology, clinical picture, diagnostics, differential diagnosis and treatment of the disease are considered from modern positions.

**Key words:** herpes infection, clinical picture, herpes simplex virus, therapy

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ С РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ

Я. М. Марченко<sup>1</sup>, Ю. С. Нередько<sup>2</sup>, И. В. Лесечко<sup>2</sup>, М. А. Мурзабекова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

<sup>2</sup> ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь

**Фолликулярная лимфома (ФЛ) представляет собой индолентную неходжкинскую лимфому, проявляющуюся отсутствием выраженных клинических симптомов, вялотекущим волнообразным течением заболевания, хорошим ответом на лечение, но частыми рецидивами. ФЛ занимает второе место в мире по распространенности и составляет в среднем 20 % от всех злокачественных лимфопролиферативных заболеваний взрослых [3].**

Диагноз ФЛ устанавливают на основании цитологического и морфоиммунологического исследования биопсийного материала. Клеточный состав лимфоидной ткани, представленный при ФЛ центробластами и центроцитами в разном количественном соотношении, определяет цитологический тип опухоли: 1-2 grade (до 15 центробластов в поле зрения микроскопа x40) и 3 grade (более 15 центробластов). Гистологическое исследование верифицирует характер роста опухоли: фолликулярно/нодулярный, фолликулярно-диффузный или преимущественно диффузный тип роста. Это В-клеточная лимфома с иммунофенотипом CD20+, BCL-2+, BCL-6+, CD3, CD5-, cyclinD1-, CD10+/- . ФЛ характеризуется невысокой митотической и пролиферативной активностью, Ki-67 обычно не превышает 20 %. В сложных случаях выполняют цитогенетический

анализ или FISH для выявления характерной хромосомной аномалии – транслокации t(14;18), которая встречается у 70-95 % пациентов [1, 3]. Стадирование пациентов проводится согласно рекомендациям Ann Arbor (1971). Для определения распространенности процесса всем больным ФЛ показано выполнение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, а также трепанобиопсии костного мозга. Индивидуальный риск долгосрочной выживаемости больных определяется при помощи Международного прогностического индекса фолликулярной лимфомы (табл.) [5, 7].

Таблица

**Международный прогностический индекс фолликулярной лимфомы (Follicular Lymphoma International Prognostic Index – FLIPI и FLIPI-2)**

Параметры	Факторы риска FLIPI	Факторы риска FLIPI-2
Зоны поражения	более 4 зон	максимальный размер более 6 см
Возраст	старше 60 лет	старше 60 лет
Биохимические маркеры	повышение ЛДГ	повышение $\beta_2$ -микроглобулина
Стадия	III-IV	поражение костного мозга
Гемоглобин	менее 120 г/л	менее 120 г/л

Индолентный характер течения заболевания, с медленным, в течение нескольких месяцев и лет, прогрессирующим бессимптомным увеличением лимфоузлов, определяет особенности в тактике ведения таких пациентов. Результаты клинических рандомизированных исследований показали, что бессимптомные больные, получавшие лечение сразу после установления диагноза, не имели преимуществ в общей выживаемости по сравнению с больными, которые не получали противоопухолевой терапии [1, 4]. Для определения активности процесса используют критерии французской группы по изучению ФЛ (Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaire – GELF):

- поражение более 3 лимфатических зон с размерами лимфатических узлов более 3 см в диаметре;

Марченко Яна Михайловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89034196575; e-mail: yandex2005@mail.ru

Нередько Юлия Сергеевна, заведующая гематологическим отделением ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»; тел.: (8652) 383203; e-mail: dr\_neredko@mail.ru

Лесечко Ирина Викторовна, врач-гематолог ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»; тел.: (8652) 383029; e-mail: lesechko.ira@gmail.com

Мурзабекова Марет Ахметовна, врач-гематолог ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер»; тел.: (8652) 383029; e-mail: maret2@ya.ru

- любые нодальные или экстранодальные вовлечения более 7 см в диаметре (bulky);
- наличие В-симптомов;
- спленомегалия;
- плеврит и/или асцит;
- цитопения (лейкоциты менее  $1,0 \times 10^9$ /л и/или тромбоциты менее  $100 \times 10^9$ /л);
- лейкоэмический состав крови (более  $5,0 \times 10^9$ /л опухолевых клеток).

Наличие хотя бы одного из признаков требует безотлагательного начала терапии.

Терапевтическая стратегия при ФЛ учитывает возраст пациента, общее состояние, сопутствующие заболевания, статус по FLIPI, распространенность и характер роста опухоли. У пожилых пациентов старше 60 лет ожидаемая медиана выживаемости составляет около 10 лет, поэтому главной целью терапии таких больных является качество жизни, а не качество ремиссии или выживаемость [3]. У молодых пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами медиана выживаемости составляет менее 3 лет, поэтому качество ремиссии для этой группы больных является более важным. Оценка эффективности терапии проводится согласно критериям В. Cheson (2007).

В настоящее время в лечении ФЛ активно применяются лучевая терапия, радиоиммунотерапия, иммунотерапия, иммунохимиотерапия с обязательным включением анти-CD20 антитела – ритуксимаба [6, 8]. ФЛ является высоко радио-, химиочувствительной опухолью, что позволяет в 90 % случаев быстро добиваться первых полных ремиссий. Однако у 50 % пациентов общая безрецидивная выживаемость не превышает 5 лет, из них у 20 % рецидив/прогрессия происходят течение первого года, а в 10 % случаев ответ на лечение не достигается еще в первой линии иммунохимиотерапии. Пациенты с рефрактерностью к первой линии терапии с включением ритуксимаба, а также больные с ранними рецидивами относятся к группе наихудшего прогноза с высоким риском трансформации опухоли в агрессивную диффузную В-крупноклеточную лимфому [2].

Приводим клинический случай рефрактерного течения фолликулярной лимфомы.

*Пациентка Б., 52 лет, обратилась за медицинской помощью в краевой клинический онкодиспансер г. Ставрополя с жалобами на увеличение размеров живота, чувство тяжести, увеличение подмышечных лимфоузлов.*

*Считала себя больной в течение последнего года, когда появились и стали нарастать вышеуказанные жалобы. По данным ультразвукового исследования, проведенного по месту жительства, выявлено объемное образование брюшной полости и малого таза размерами 19х19 см. С подозрением на лимфопролиферативное заболевание была направлена на консультацию в поликлинику Ставропольского краевого клинического онкодиспансера.*

*С целью гистологической верификации выполнена биопсия подмышечного лимфоузла слева. Гистологическое исследование с иммуногистохимическим исследованием: опухолевые клетки в составе фолли-*

*кулоподобных структур экспрессируют CD20 (интенсивная мембранная реакция), BCL-2 (цитоплазматическая реакция); CD10 (мембранная реакция), BCL-6 (ядерная экспрессия). Реакция с Cyclin D1 в опухолевых клетках негативна (при внутреннем позитивном контроле). При реакции с CD3, CD5 позитивны мелкие лимфоидные Т-клетки, в виде кольцевидных прослоек расположенные вокруг фолликулоподобных структур и в небольшом количестве в их пределах. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет 10 % опухолевых клеток. Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип соответствует фолликулярной лимфоме 1-2 цитологического типа, с нодулярным ростом.*

*По данным КТ органов грудной полости определялись надключичные лимфоузлы слева до 14,0х6,9 мм, справа до 9,2 мм, множественные подмышечные слева до 21,4х19,3 мм, справа до 33,1х17,7 мм; в брюшной полости на уровне LI-LV объемное образование неоднородной структуры, охватывающее сосуды, отдавливающее поджелудочную железу, петли кишечника, размерами 143,7х122,6х188,4 мм, распространяющееся на забрюшинное пространство; визуализировались парагастральные лимфоузлы размерами до 17,5х14,9 мм, мезентериальные до 15,5х11,9 мм (рис. 1).*

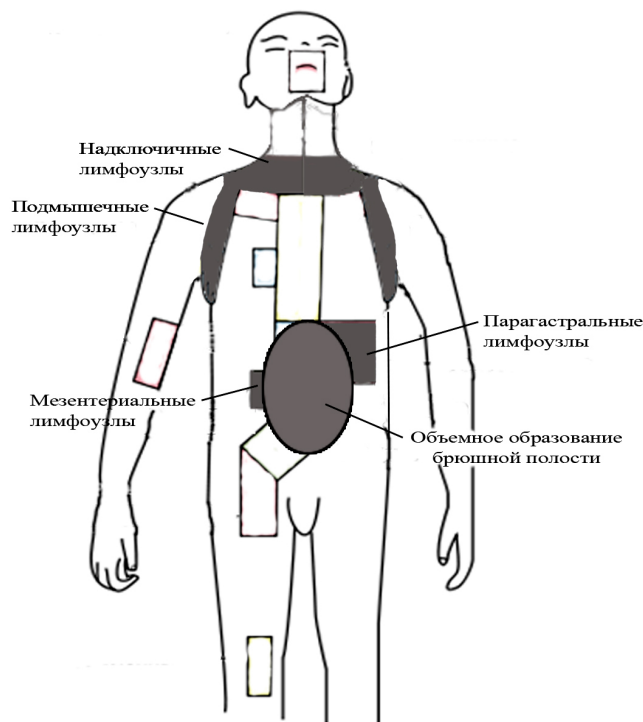


Рис. 1. Зоны поражения ФЛ пациентки Б.

*Трепанобиопсия костного мозга: трепанобиоптат большой по объему, костные балки нормального гистологического строения, в костном мозге морфологическая картина гемопоэза не изменена, признаков поражения, характерных для лимфомы, не обнаружено.*

*В общем анализе крови без особенностей, в биохимических исследованиях обращало внимание повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 808 Е/л, в остальном без особенностей.*

*На основании полученных данных установлен клинический диагноз: фолликулярная лимфома, нодулярный характер роста, grade 1-2, стадия IIIA bulky с поражением лимфоузлов брюшной полости, забрюшинного пространства, периферических лимфоузлов, FLIPI-2, кл. гр 2.*

Сопутствующая патология: хронический атрофический гастрит, ремиссия; хронический фарингит, неполная ремиссия.

Согласно критериям GELF, учитывая вовлечение более трех лимфатических зон с размерами более 7 см в диаметре (bulky), пациентке было показано немедленное начало специального лечения в условиях гематологического отделения.

При поступлении в гематологическое отделение объективно: общее состояние удовлетворительное. Гиперстенического телосложения. Кожные покровы физиологической окраски и влажности. Периферические лимфоузлы увеличены: надключичные с обеих сторон до 1,5 см, подмышечные с обеих сторон до 3 см. Пальпируемые лимфоузлы округлые, мягко-эластичные, подвижные, безболезненные. Периферические отеков нет. Аускультативно над легкими дыхание везикулярное. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 70 в 1 минуту. АД 120/80 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет опухолевого образования. По средней линии живота от мечевидного отростка до пупка пальпируется объемное образование размерами 12x12 см, округлое, плотное, безболезненное, несмещаемое, кожа над ним не изменена. Печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме.

В условиях гематологического отделения проведено 6 курсов иммунохимиотерапии в режиме R-СНОР: Ритуксимаб 375 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, день 1; Доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, день 1; Циклофосамид 750 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, день 1; Винкристин 1,4 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно, день 1; Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5. Введение химиопрепаратов пациентка перенесла без осложнений. Результаты контрольной КТ показали отсутствие значимой редукции опухолевой массы (рис. 2). Таким образом, было констатировано рефрактерное течение заболевания.

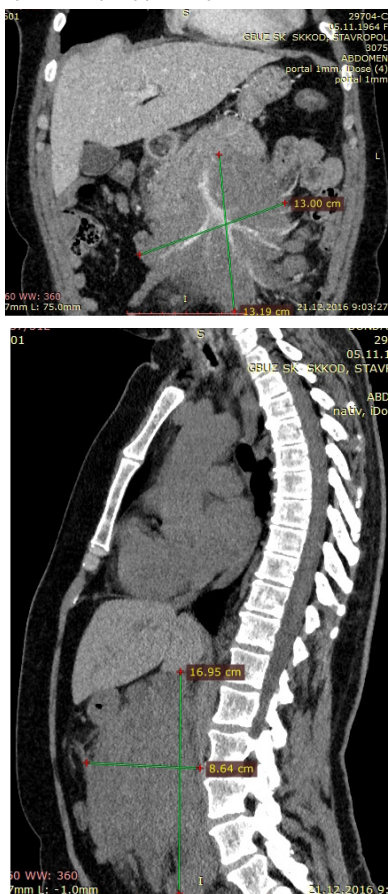


Рис. 2. Результаты компьютерной томографии пациентки Б. после первой линии терапии.

Резистентность опухолевого процесса к ритуксимаб-содержащим курсам химиотерапии свидетельствует о неблагоприятном по прогнозу варианте заболевания. Для этой группы больных обнадеживающие результаты получены при использовании бендамустина. Так, при медиане наблюдения 24 месяца общая частота ответа при монотерапии бендамустином у пациентов с рефрактерностью к ритуксимабу составляет 59 % [10]. Пациентке проведено 6 курсов бендамустина в стандартной дозе 120 мг/м<sup>2</sup>, день 1-день 2. По окончании химиотерапии выполнено КТ органов грудной и брюшной полости: редукция опухоли составила 30 %.

Учитывая резистентность лимфомы к 1-й и 2-й линиям химиотерапии, была рассмотрена возможность выполнения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВДХТ с аутоТГСК). Этот метод не является стандартом лечения пациентов с индолентными лимфомами, поскольку современная химиотерапия с ритуксимабом позволяет достичь таких же результатов, но без избыточной токсичности. Тем не менее, при ранних рецидивах после иммунохимиотерапии и без массивного поражения костного мозга, ВДХТ с аутоТГСК имеет преимущества в безрецидивной выживаемости по сравнению со стандартными режимами лечения [11].

Пациентке выполнено 3 курса ВДХТ в режиме ДНАР: дексаметазон 40 мг в/в капельно, дни 1-5; цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно, день 1, цитарабин 2 г/м<sup>2</sup> в/в капельно 2 раза в день, день 2. Курсы химиотерапии осложнились развитием гематологической (фебрильная нейтропения IV степени, анемия III степени, тромбоцитопения III степени без геморрагического синдрома) и негематологической (токсический гепатит III степени) токсичности. С целью оценки ответа на лечение пациентке впервые была выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ): очагов патологической гиперфиксации РФП в органах и тканях брюшной полости и малого таза не выявлено (рис. 3). Таким образом, достигнута первая ПЭТ-негативная ремиссия. Учитывая достижение полной ПЭТ-негативной ремиссии после мобилизации клеток, выполнено 2 сеанса афереза. Однако количество CD34 клеток, необходимых для аутоТГСК, было собрано недостаточно, что сделало невозможным проведение аутоТГСК.

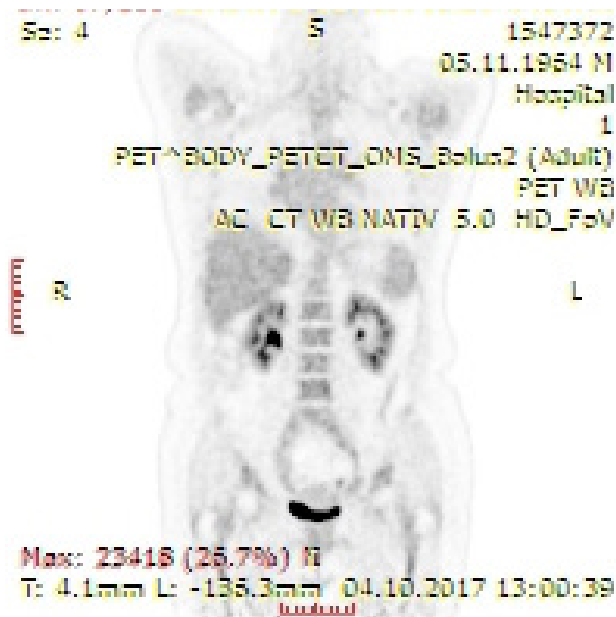


Рис. 3. Результаты позитронно-эмиссионной томографии пациентки Б. после высокодозной химиотерапии.

Многочисленные клинические исследования доказали, что назначение поддерживающей терапии после достижения ремиссии является обязательным компонентом лечения индолентных лимфом, в том числе и ФЛ. Так, исследование PRIMA показало, что при медиане наблюдения 73 месяцев в группе поддерживающей терапии 6-летняя безрецидивная выживаемость составила 59,2 %, а в группе наблюдения – 42,7 % [9]. Стандартная поддерживающая терапия при ФЛ проводится ритуксимабом в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> каждые 8 недель в течение 2-х лет. Однако в данном случае исходная резистентность опухолевого процесса к ритуксимаб-содержащим курсам химиотерапии делает поддерживающую терапию ритуксимабом заведомо неэффективной и диктует необходимость поиска других лекарственных опций для дальнейшей терапии пациентки.

В лечении ФЛ активно изучаются новые противоопухолевые агенты: моноклональные антитела последнего поколения (обинутузумаб, офатумумаб, галиксимаб), ингибиторы киназ (ибрутиниб, навитоклас), иммуномодуляторы (леналидомид) и дру-

гие [2, 3, 12]. На сегодняшний день единственной альтернативной возможностью при резистентности к ритуксимабу является использование препарата обинутузумаб – гликоинженерного анти-CD20 антитела II типа [12]. В отличие от анти-CD20 антитела I типа (ритуксимаб), обинутузумаб напрямую индуцирует гибель клеток через антителозависимую клеточную цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз и в низкой степени индуцирует комплемент-зависимую цитотоксичность, что проявляется более выраженным истощением пула В-клеток и повышенной противоопухолевой активностью.

Таким образом, учитывая рефрактерность к стандартной иммунохимиотерапии, достижение ПЭТ-негативной ремиссии на фоне ВДХТ, невозможность выполнения аутоТГСК, высокий риск прогрессии или трансформации в агрессивную лимфому, нашей пациентке показана дальнейшая поддерживающая терапия обинутузумабом в дозе 1000 мг каждые 2 месяца на протяжении 2 лет или до прогрессирования заболевания.

### Литература

1. Нестерова, Е. С. Итоги десятилетнего опыта лечения больных фолликулярной лимфомой / Е. С. Нестерова, С. К. Кравченко, Э. Г. Гемджян // Гематология и трансфузиология. – 2012. – № 5. – С. 3-8.
2. Поддубная, И. В. Рецидивы фолликулярной лимфомы: проблемы и пути решения / И. В. Поддубная // Современная онкология. – 2011. – № 1. – С. 10-15.
3. Поп, В. П. Фолликулярная лимфома. В кн.: Гематология: национальное руководство / под. ред. О. А. Рукавицына. – Москва, 2015. – 776 с.
4. Ardeschna, K. An Intergroup Randomised Trial of Rituximab Versus a Watch and Wait Strategy In Patients with Stage II, III, IV, Asymptomatic, Non-Bulky Follicular Lymphoma (Grades 1, 2 and 3a). A Preliminary Analysis / K. Ardeschna, W. Qian, P. Smith P [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 116. – Abstract 6.
5. Buske, C. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high risk from intermediate or low risk patients with advanced stage follicular lymphoma treated front-line with Rituximab and the combination of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome / C. Buske, E. Hoster, M. Dreyling, J. Hasford [et al.] // Blood. – 2006. – Vol. 108. – P. 1504-1508.
6. Czuczman, M. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up / M. Czuczman, R. Weaver, B. Alkuzweny [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2004. – Vol. 22, № 23. – P. 4711-4716.
7. Federico, M. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project / M. Federico, M. Bellei, L. Marcheselli [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 4555-4652.
8. Guadagnolo, B. Long-term outcome and mortality trends in early stage, Grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy / B. Guadagnolo, S. Li, D. Neuberg, A. Ng [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2006. – Vol. 64, № 3. – P. 928-934.
9. Salles, G. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial / G. Salles, J. Seymour, F. Offner [et al.] // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 42-51.
10. Rigacci, L. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients: A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL) / L. Rigacci, B. Puccini, S. Cortelazzo [et al.] // Ann. Hematol. – 2012. – Vol. 91, № 7. – P. 1013-1022.
11. Sebban, C. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study / C. Sebban, P. Brice, R. Delarue [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol. 26. – P. 3614-3620.
12. Sehn, L. GADOLIN: Primary results from a phase III study of obinutuzumab plus bendamustine compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma / L. Sehn, N. Chua, J. Mayer [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33. – Suppl, abstr LBA8502.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ Фолликулярной Лимфомы с Рефрактерным Течением**Я. М. МАРЧЕНКО, Ю. С. НЕРЕДЬКО,  
И. В. ЛЕСЕЧКО, М. А. МУРЗАБЕКОВА

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь

В статье представлены современные сведения о диагностике и лечении фолликулярной лимфомы. Описан клинический случай фолликулярной лимфомы с первичной рефрактерностью к стандартной иммунохимиотерапии. Рассмотрен вариант преодоления резистентности с использованием высокодозной химиотерапии и последующей поддерживающей терапией анти-CD20 антителом II типа – обинутузумабом.

**Ключевые слова:** фолликулярная лимфома, клинический случай, иммунохимиотерапия, обинутузумаб

**CLINICAL CASE OF REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA**YA. M. MARCHENKO, YU. S. NEREDKO,  
I. V. LESECHKO, M. A. MURZABEKOVAStavropol State Medical University, Stavropol  
Stavropol Regional Clinical Oncology Center, Stavropol

The article presents modern data on the diagnosis and treatment of follicular lymphoma. A clinical case of follicular lymphoma with primary refractoriness to standard immunochemotherapy is described. The variant of overcoming resistance with the use of high-dose chemotherapy and subsequent maintenance therapy with anti – CD20 type II antibody – obinutuzumab was considered.

**Key words:** follicular lymphoma, clinical case, immunochemotherapy, obinutuzumab

УДК 616-003.821:547.96

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АМИЛОИДОЗА У ПАЦИЕНТА С ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**Е. Н. Минасова<sup>1</sup>, И. А. Знаменская<sup>1,2</sup>, Е. В. Веденева<sup>1</sup>, А. М. Еременко<sup>2</sup>,  
М. А. Шахназарян<sup>1</sup>, И. В. Терентьева<sup>1</sup>, Е. Ю. Колесникова<sup>3</sup><sup>1</sup> ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», Ставрополь<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Ставрополь<sup>3</sup> ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр», Ставрополь

**А**милоидоз – заболевание, связанное с нарушением белкового обмена в организме человека, вследствие чего вне клеток и в тканях различных органов происходит отложение особого белка  $\beta$ -фибриллярной структуры – амилоида [7, 10, 13].

В 1838 году немецкий ботаник М. Шлейден впервые использовал термин «амилоид» для описания восковидного крахмала в растениях. В 1844 году австрийский патолог К. Рокитанский выявил массивную инфильтрацию внутренних органов амилоидом, назвав эту патологию «сальной

Минасова Елена Николаевна, врач-кардиолог ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер»;  
тел.: 89054493131; e-mail: elena.minasova@mail.ru

Знаменская Илона Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
тел.: 89034190143; e-mail: znamia2011@yandex.ru

Веденева Елена Викторовна, врач-кардиолог ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер»;  
тел.: 89054494142; e-mail: elena-24124@yandex.ru

Еременко Алексей Михайлович, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский

государственный медицинский университет» Минздрава России;  
тел.: 89283442719; e-mail: doksgma306@mail.ru

Шахназарян Милена Альбертовна, врач-кардиолог ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер»;  
тел.: 89286356776; e-mail: mincho.21@mail.ru

Терентьева Ирина Викторовна, зам главного врача по лечебной работе ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер»;  
тел.: 89624546466; e-mail: terenteva@mail.ru

Колесникова Екатерина Юрьевна, заведующая отделением функциональной диагностики ГБУЗ «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр»;  
тел.: 89624405907; e-mail: eka345506@yandex.ru

болезнью». Р. Вирхов в 1853 году ввел понятие «амилоид» в медицинскую терминологию, обнаружив, что вещество, которое откладывается в органах при «сальной болезни», окрашивается подобно крахмалу в синий цвет под действием йода и серной кислоты. Впоследствии было установлено, что данные отложения имеют белковую природу [11].

Разработаны классификации амилоидоза, построенные на основании происхождения: идиопатический (первичный), наследственный (генетический), приобретенный (вторичный, реактивный), старческий; исходя из химической структуры патологического белка: амилоид, состоящий из легких цепей иммуноглобулина (AL-тип амилоидоза) и амилоид из неиммуноглобулиновых (AA-тип амилоидоза) [15]. На практике используется классификация ВОЗ (1993 г.), в которой вначале приводится тип амилоида, обозначаемый прописной буквой А, затем указывается определенный фибриллярный белок амилоида: А (амилоидный А-протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин),  $\beta_2M$  ( $\beta_2$ -микроглобулин), В (В-протеин), IAPP (островковый амилоидный полипептид), затем перечисляются преимущественные органы-мишени [4, 5].

В зависимости от поражения амилоидозом тех или иных органов, функциональная недостаточность которых становится ведущей, различают нефропатический, кардиопатический, нейропатический, гепатопатический, эпинефропатический, смешанный и генерализованный типы амилоидоза. Наиболее часто поражаются сердце (60-90 %), почки (74 %), печень (27 %), периферическая (22 %) и вегетативная нервная система (18 %) [12].

Поражение сердца наблюдается при AL-амилоидозе, диализном, транстиретиновом амилоидозе. При AA-амилоидозе клинически значимое вовлечение сердца встречается реже [5, 16].

Амилоидоз сердца характеризуется поражением миокарда, которое клинически проявляется кардиомегалией, глухостью тонов, сердечной недостаточностью, нарушениями ритма и проводимости [1, 19]. У некоторых больных дебют заболевания проявляется сердечной недостаточностью [5]. Нередко в процесс вовлекаются клапаны сердца с развитием их недостаточности [3, 14]. Редко встречается поражение перикарда.

В статье представлено описание клинического случая амилоидоза с поражением сердца.

*Больной А., 43 лет, в декабре 2015 года был госпитализирован в краевой клинический кардиологический диспансер с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при ходьбе, подъеме на один лестничный пролет; отеки нижних конечностей; тяжесть в эпигастриальной области; снижение массы тела на 9 кг за последние 2 месяца; отеки голеней; наличие геморрагических высыпаний на коже нижних конечностей.*

*Из анамнеза известно, что с 14 лет пациента беспокоят периодические боли в животе, сопровождающиеся повышением температуры тела. Обследован в НИИ детских болезней им. И. М. Сеченова, верифицирован диагноз: периодическая болезнь, абдоми-*

*нально-лихорадочные кризы. В последующие годы больной за медицинской помощью не обращался. В течение последних 8 лет наблюдалось злоупотребление алкоголем, которым пациент купировал приступы периодической болезни. С апреля 2014 года появились жалобы на боли в горле, осиплость голоса, кашель с выделением желтой мокроты, иногда с прожилками крови, одышку. Обратился в поликлинику по месту жительства, где после проведения рентгенографии органов грудной полости выявлена правосторонняя пневмония. Терапевтом назначена антибактериальная терапия (цефтриаксон), на фоне которой улучшилось самочувствие, уменьшились кашель, одышка. В июне 2014 года после перенесенного стресса стал отмечать усиление одышки, кашля, однако за медицинской помощью не обращался. В конце октября 2015 года после очередного употребления алкоголя на 2-3 сутки появились боли в мышцах бедер, отеки нижних конечностей, усиление одышки, приступы удушья по ночам, тяжесть в эпигастрии. Проконсультирован кардиологом по месту жительства, рекомендована антибактериальная терапия (цефперазон). На 6-е сутки приема цефперазона появились геморрагические высыпания на нижних конечностях. Повторно осмотрен кардиологом, рекомендована терапия диуретиками,  $\beta$ -блокаторами, на фоне чего самочувствие пациента не улучшалось, в связи с чем направлен на стационарное лечение.*

*Наследственность отягощена по ИБС, периодической болезни (родной брат). Пациент курил в течение 20 лет, не курит с апреля 2014 г.*

*При первичном осмотре состояние средней степени тяжести. Телосложение правильное, умеренного питания. На коже нижних конечностей, ягодиц, груди геморрагические высыпания. Отеки нижних конечностей. Визуально область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости расширены влево. Тоны сердца приглушены, акцент II тона над легочной артерией, экстрасистолия (4 в минуту). ЧСС 68 в минуту, АД D=S 100/80 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 18 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень увеличена. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.*

*В анализах крови выявлены лейкоцитоз до  $11,53 \times 10^9$ /л, повышение уровня билирубина до 26,3 мкмоль/л (норма до 20,5 мкмоль/л), АЛТ до 48 ед/л (норма до 40 ед/л), ГГТ до 230 ед/л (норма до 50 ед/л); мочевой кислоты до 455 мкмоль/л (норма до 420 мкмоль/л), С-реактивного белка (СРБ) до 255,5 мг/л (норма до 5 мг/л), фибриногена А до 4,2 г/л (норма 2-4 г/л), дислипидемия (общий холестерин 3,7 ммоль/л, ЛПВП 0,85 ммоль/л, триглицериды 1,1 ммоль/л, ЛПНП 2,3 ммоль/л). Уровни креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, общей креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ-фракции, лактатдегидрогеназы, глюкозы, электролитов крови, тиреоидных гормонов, амилазы крови и мочи были в пределах нормы. Тропонин Т (качественный), антинейтрофильные антитела, маркеры вирусов гепатита В и С, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, M. tuberculosis не обнаружены. В динамике наблюдалось повышение уровня лейкоцитов до  $17,98 \times 10^9$ /л; КФК до 250 ед/л, СРБ до 255,5 мг/л.*

*Общий анализ мочи: удельный вес 1020, белок 166 мг/л (при норме до 140 г/л), эритроциты 0-2-2 в поле зрения, ураты, кристаллы мочевой кислоты, бактерии. В анализе мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 50500, эритроциты – сплошь, гиалиновые цилиндры – 3, зернистые цилиндры – 1.*

*При проведении биопсии слизистой щęki выявлены изменения, характерные для амилоида.*

*По данным рентгенографии органов грудной полости, отмечались признаки хронического бронхита*

в виде усиления и деформации легочного рисунка, преимущественно в нижних отделах и прикорневых зонах, повышение прозрачности верхних долей; корни легких фиброзно изменены, расширены; сердце расширено в поперечнике за счет левых отделов.

По данным ЭКГ, регистрировались синусовый ритм с ЧСС 90 ударов в 1 минуту, одиночные желудочковые экстрасистолы, отклонение электрической оси сердца влево, нарушение процессов реполяризации в передней и нижнебоковой областях (рис. 1).

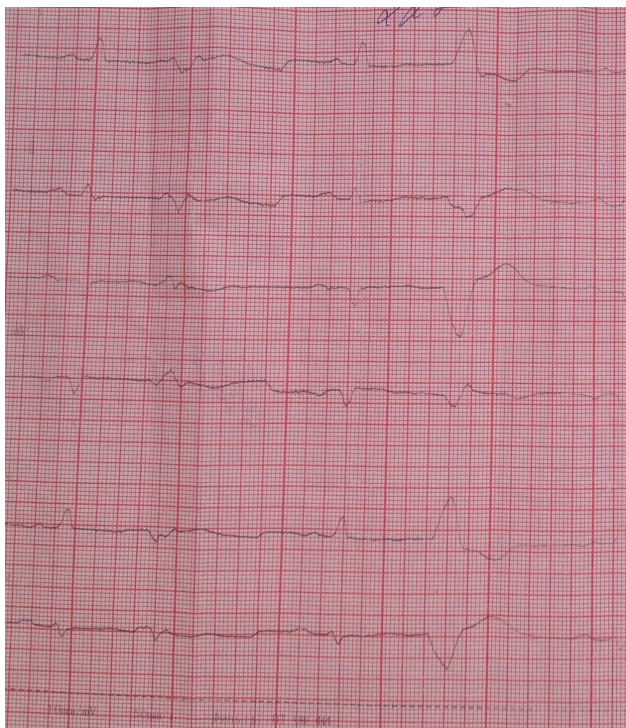


Рис. 1. ЭКГ больного А.

По данным суточного мониторинга ЭКГ, проведенного на фоне приема бисопролола 2,5 мг в сутки, зарегистрированы одиночная желудочковая полиморфная экстрасистолия (960 в сутки), пароксизмы желудочковой мономорфной тахикардии с ЧСС от 113 до 145 в минуту (2 за сутки), пароксизмы фибрилляции предсердий с ЧСС от 76 до 156 в минуту (6 за сутки), косонисходящая депрессия сегмента ST до 1,7 мм с переходом в отрицательный зубец Т (рис. 2).

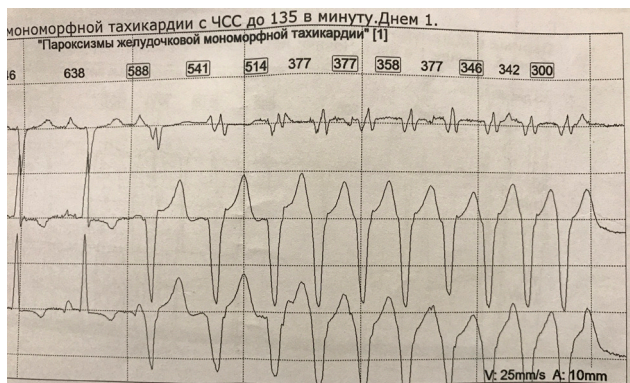


Рис. 2. Пароксизм желудочковой мономорфной тахикардии у больного А.

По данным ЭхоКГ, выявлены увеличение полостей левого желудочка и левого предсердия (таб.), общая гипокинезия и диффузные изменения в миокарде ле-

вого желудочка, значительное снижение глобальной сократительной способности миокарда, уплотнение створок митрального клапана и подклапанных структур, недостаточность митрального клапана II-III степени, уплотнение стенок аорты и аортальных полулуний, аортальная регургитация I степени, дилатация правых полостей сердца, недостаточность трехстворчатого клапана II-III степени, легочная регургитация I степени, признаки значительной легочной гипертензии (50 мм рт. ст.) (рис. 3, 4).

Таблица

**Эхокардиографические параметры больного А.**

ЭхоКГ-параметры	Значения
Конечный диастолический размер, см	6,8
Конечный систолический размер, см	6,0
Левое предсердие, см	6,1x4,7
Фракция выброса (Тейхольц), %	26
Правое предсердие, см	5,8x4,9
Правый желудочек, см	3,2

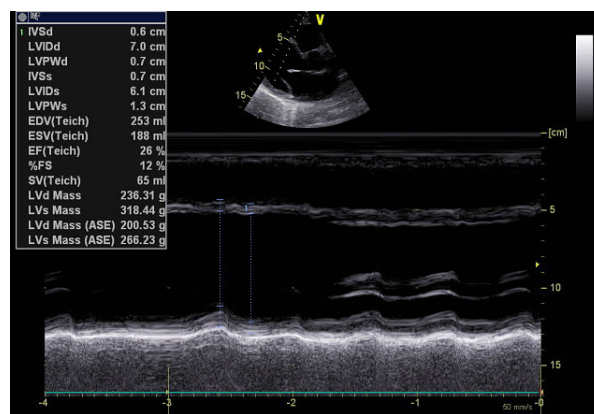


Рис. 3. ЭхоКГ-картина у больного А.

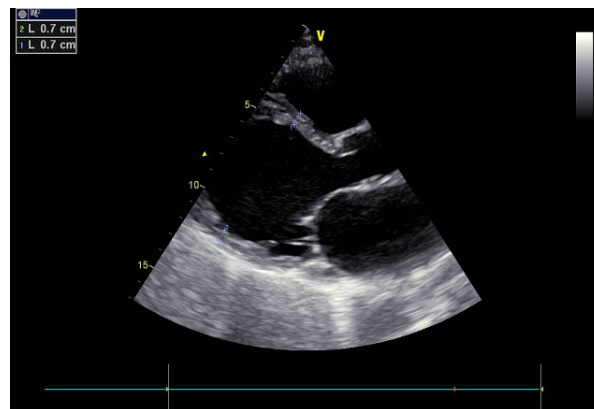


Рис. 4. ЭхоКГ-картина у больного А.

При проведении УЗИ органов брюшной полости наблюдались диффузные изменения структуры поджелудочной железы.

Пациент консультирован нефрологом, установлен диагноз: амилоидная нефропатия, гематурическая форма. Хроническая болезнь почек I ст. Скорость клубочковой фильтрации по СКД EPI 93 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Осмотрен ревматологом, верифицирован диагноз: геморрагический васкулит, кожно-суставная форма, индуцированный приемом антибиотиков (цефперазон), подострое течение, активность I-II степени, с выраженным миалгическим синдромом.

По данным обследования установлен заключительный диагноз:

*Основной диагноз: периодическая болезнь, преимущественно лихорадочно-абдоминальные кризы, с развитием амилоидоза сердца, почек, возможно, легких и сосудов. Частая одиночная желудочковая экстрасистолия. Пароксизмальная желудочковая мономорфная тахикардия с ЧСС до 145 в минуту. Пароксизмальная фибрилляция предсердий, тахисистолия с максимальной ЧСС 156 в минуту, частые (до нескольких раз в сутки), неустойчивые приступы.*

*Осложнение основного диагноза: ХСН II Б, ФК III (NYHA). Относительная недостаточность митрального, трикуспидального клапанов. Значительная легочная гипертензия.*

*Сопутствующий диагноз: амилоидная нефропатия, гематурическая форма. Хроническая болезнь почек I степени. Скорость клубочковой фильтрации по СКД EPI 93 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Геморрагический васкулит, кожно-суставная форма, индуцированный приемом антибиотиков (цефперазон), подострое течение, активность I-II степени, с выраженным миалгическим синдромом.*

*Пациенту назначена терапия: неонин 2 г/сут, фуросемид 40 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут, престариум А 2,5 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут, кордарон 600 мг/сут, курантил 150 мг/сут, амфибра 120 мг, метипред 8 мг/сут, омег 40 мг/сут. На фоне лечения уменьшилась одышка, возросла толерантность к физическим нагрузкам, новых геморрагических высыпаний не отмечалось. Пациенту рекомендована очная консультация в ФГУ «НИИ трансплантологии искусственных органов» для решения вопроса о трансплантации сердца.*

*Обращает на себя внимание наличие у родного брата пациента периодической болезни с развитием амилоидоза сердца (подтвержден морфологически), осложненной диастолической дисфункцией левого желудочка; почек (нефропатия смешанного генеза – амилоидная, диабетическая).*

*По данным динамического ЭхоКГ, проведенного через два месяца лечения, отмечается положительная динамика: возросла фракция выброса левого желудочка до 35 % (Симпсон), уменьшилась степень регургитации на митральном и трикуспидальном клапанах до II степени, снизилось систолическое давление на легочной артерии до 45 мм рт. ст.*

Данный клинический случай представляет собой пример относительно поздней диагностики заболевания, что обусловлено неспецифичностью развивающихся симптомов, которые на первый взгляд создают картину не связанных между собой заболеваний, однако существуют критерии, позволяющие поставить данный диагноз.

Диагностический поиск начинается с тщательной оценки клинических данных и включает в себя исследования органов и систем, серологические анализы и выполнение биопсии (морфологическая верификация); только соответствующие интеграции этих инструментов помогут правильно поставить диагноз [6].

Согласно рекомендациям британского руководства по диагностике и лечению амилоидоза (2012 г.) при амилоиде сердца отмечается сочетание различных диагностических признаков, в частности дисфункции левого желудочка вплоть до рестриктивной кардиомиопатии со значительной гипертрофией миокарда в сочетании с гипотензией (в том числе ортостатической). При эхокардиографическом исследовании поражение сердца подтверждается гипертрофией сте-

нок левого желудочка более 12 мм на фоне отсутствия артериальной гипертензии или других возможных причин истинной гипертрофии [13, 18], повышением экзогенности, так называемой «зернистой блескости». Данный признак впервые был описан в 1987 году G. Siqueira Filho с соавторами [1].

Однако эти критерии не являются специфическими, а наличие и степень их выраженности могут сильно варьировать в зависимости от объема амилоидных масс в миокарде. В данном клиническом случае имеются общая гипокинезия миокарда левого желудочка с развитием систолической дисфункции, отсутствие гипертрофии стенок левого желудочка.

Отложение амилоида в миокарде может проявляться различными нарушениями ритма сердца, в том числе развитием фибрилляции и трепетания предсердий, желудочковой тахикардией, узловым ритмом, удлинением интервала QT [8, 17].

Также амилоидоз сердца часто сочетается с поражением почек с развитием нефротического синдрома. Начало заболевания сопровождается небольшой, а затем стойкой протеинурией, тогда как мочевой осадок изменен незначительно. Протеинурия является важнейшим и наиболее достоверным признаком амилоидного поражения почек. Протеинурическая стадия может продолжаться длительное время (3-13 лет) [8]. В последующем развивается нефротический синдром, сопровождающийся отеками, массивной протеинурией, гипо- и диспротеинемией, гиперлипидемией. По данным ряда авторов, у половины больных нефротический синдром развивается в течение первых 3 лет [3]. Заключительная стадия амилоидоза почек – развитие хронической почечной недостаточности, которая характеризуется неуклонным прогрессированием. На этой стадии амилоидоз диагностируют у 33 % больных [9].

Единственным достоверным критерием диагноза амилоидоза является морфологическая верификация. Сложность проведения биопсии миокарда дает возможность использовать менее инвазивные способы, к которым относятся традиционная биопсия слизистой десны и прямой кишки с окраской препаратов конго красным для выявления амилоида.

Современная медицина дает возможность кардиологу постановить правильный диагноз в максимально короткие сроки. Грамотное использование различных доступных диагностических методик позволяет собрать элементы мозаики в виде неспецифических симптомов при амилоидозе таким образом, чтобы создать продуманный образ [18]. Задачей кардиолога является своевременное обследование пациента, чтобы как можно раньше установить диагноз «амилоидоз сердца» и направить пациента в специализированную клинику. Только своевременная диагностика и раннее лечение могут улучшить неблагоприятный прогноз данного заболевания и повысить выживаемость пациентов [18].

**Литература**

1. Волкова, Е. Н. Клинический случай запущенной формы первичного амилоидоза с поражением сердца / Е. Н. Волкова, О. М. Посненкова, Ю. В. Попова, А. Р. Киселев // *Bulletin of Medical Internet Conferences*. – 2014. – Т. 4, № 9. – С. 1038-1041.
2. Гаспарян, А. Ю. Вовлечение сердца в патологический процесс при периодической болезни / А. Ю. Гаспарян, А. Г. Петросян // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 117-124.
3. Енисеева, Е. С. Массивный геморрагический синдром при первичном амилоидозе (описание случая) / Е. С. Енисеева, Ю. А. Реут, Е. Я. Овчаренко, М. Г. Педько, М. Б. Скомо- ровская, О. В. Каня // *Сибирский медицинский журнал*. – 2008. – № 2. – С. 80-82.
4. Жданова, Е. А. Амилоидоз сердца: клиника, лечение, прогноз / Е. А. Жданова, В. В. Рамеев, С. В. Моисеев, Л. В. Козловская, А. Ф. Сафарова // *Фарматека*. – 2012. – № 9. – С. 10-12.
5. Козловская, Л. В. Амилоидоз / Л. В. Козловская // *Тер. арх.* – 1998. – № 6. – С. 62-70.
6. Лутай, М. И. Амилоидоз сердца: определение, диагностика, лечение. Клинический случай / М. И. Лутай, И. П. Голикова, А. В. Цыж, В. В. Бугаенко // *Украинский кардиологический журнал*. – 2013. – № 1. – С. 124-138.
7. *Нефрология* / Под ред. Е. М. Шилова. – М.: ГЭОТАР/Медиа, 2007. – С. 347-348.
8. Овчаренко, С. И. Амилоидоз сердца / С. И. Овчаренко, Е. А. Сон, Е. А. Окишева, В. П. Седов, В. И. Маколкин // *Клиницист*. – 2007. – № 6. – С. 32-38.
9. Саркисова, И. А. Особенности АА-амилоидоза у больных ревматоидным артритом / И. А. Саркисова, В. В. Рамеев, В. А. Варшавский [и др.] // *Тер. архив*. – 2006. – № 5. – С. 32-35.
10. Складнова, М. В. Амилоидоз в практике врача ревматолога / М. В. Складнова, А. Н. Калягин, Г. И. Щербачков, И. А. Зимина // *Сибирский медицинский журнал*. – 2009. – № 3. – С. 150-152.
11. Ухолкина, Г. Б. Амилоидоз сердца в клинической практике / Г. Б. Ухолкина, Г. А. Кучин, О. П. Бычкова, О. А. Чихирев // *Журнал сердечная недостаточность*. – 2016. – Т. 17, № 1 (94). – С. 57-68.
12. Connors, L. H. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis / L. H. Connors, A. Urn, T. Prokaeva [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2004. – Vol. 125 (6). – P. 681-700.
13. Fietta, P. Autoinflammatory disease: the hereditary periodic fever syndromes / P. Fietta // *Acta. Biol. Aten. Parmen.* – 2004. – Vol. 75. – P. 92-99.
14. Fukuda, N. Cardiac amyloidosis with atrioventricular valve thickening and left atrial dysfunction: a case report / N. Fukuda, N. Takeichi, T. Soeki [et al.] // *J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. 123-129.
15. Palladini, G. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis / G. Palladini, A. Barassi, C. Klersy [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – P. 3426-3430.
16. Romero-Menor, C. A complete atrioventricular block and polymorphic ventricular tachycardia as the initial manifestation of secondary amyloidosis / C. Romero-Menor, D. Lopez-Gomez, E. Iraculis // *Rev. Esp. Card.* – 1999. – Vol. 52, № 12. – P. 1157-1158.
17. Shah, K. B. Amyloidosis and the heart / K. B. Shah, Y. Inoue, M. R. Mehra // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 1805-1813.
18. Siqueira-Filho, A. G. M-mode and two dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis / A. G. Siqueira-Filho, C. L. Cunha, A. J. Tajik [et al.] // *Circulation*. – 1981. – Vol. 63. – P. 188-196.
19. Tiberti, G. Isolated cardiac amyloidosis. Presentation of a clinical case / G. Tiberti, G. Bana, A. Selva [et al.] // *Minerva Cardioangiol.* – 1997. – Vol. 45, № 3. – P. 115-119.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АМИЛОИДОЗА У ПАЦИЕНТА С ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

Е. Н. МИНАСОВА, И. А. ЗНАМЕНСКАЯ,  
Е. В. ВЕДЕНЕВА, А. М. ЕРЕМЕНКО,  
М. А. ШАХНАЗАРЯН, И. В. ТЕРЕНТЬЕВА,  
Е. Ю. КОЛЕСНИКОВА

Краевой клинический кардиологический диспансер, Ставрополь

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Ставропольский краевой клинический перинатальный центр, Ставрополь

Описан и проанализирован случай амилоидоза у пациента с периодической болезнью.

**Ключевые слова:** амилоидоз, периодическая болезнь, клинический случай

**CLINICAL CASE OF AMYLOIDOSIS IN PATIENT WITH PERIODIC DISEASE**

E. N. MINASOVA, I. A. ZNAMENSKAYA,  
E. V. VEDENEEVA, A. M. EREMENKO,  
M. A. SHAKHNAZARYAN, I. V. TERYTYEVA,  
E. YU. KOLESNIKOVA

Regional Clinical Cardiology Dispensary, Stavropol

Stavropol State Medical University, Stavropol

Stavropol Regional Clinical Perinatal Center, Stavropol

The case of amyloidosis in a patient with periodic disease is described and analyzed.

**Key words:** amyloidosis, periodic fever, clinical case

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РАССЛАИВАЮЩЕЙ АНЕВРИЗМЫ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ

С. Э. Шимоненко, З. А. Мисходжева

ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», г.Ставрополь

**Р**асслаивающая аневризма аорты – редкое заболевание, которое встречается с частотой 2,6-3,5 случаев на 100 000 населения. Две трети больных – мужчины, средний возраст на момент поступления в стационар – 65 лет. К наиболее важным факторам риска относятся артериальная гипертензия, атеросклероз, аневризма аорты, выполнение кардиохирургических вмешательств [1]. У молодых пациентов заболевание встречается редко, исключения составляют случаи с наследственной предрасположенностью, врожденными аномалиями аорты и аортального клапана (двустворчатый аортальный клапан, коарктация аорты), синдромом Морфана, а также с другими заболеваниями соединительной ткани [2].

Непосредственная причина расслоения – циркулярный, реже поперечный надрыв интимы в стенке восходящей аорты с последующим кровоизлиянием в медию. Пульсирующий кровоток расслаивает стенку аорты, образуя ложный канал внутри средней оболочки, который может открываться в перикард или левую плевральную полость (рис.). Этот процесс, как правило, развивается довольно быстро и при отсутствии лечения часто приводит к фатальному исходу. Если расслаивающую аневризму диагностируют в течение 2 недель со времени появления симптомов, она считается острой. Случаи, когда больные остаются в живых без лечения более 2 недель, относят к подострым формам, а в течение 8 недель и более – к хроническим вариантам болезни [1].

Шимоненко Светлана Эдуардовна, врач-кардиолог ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер»; тел.: 89624404808; e-mail: shimonenkos@mail.ru

Мисходжева Земфира Адамеевна, врач функциональной диагностики ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер»; тел.: 89054160594; e-mail: M-zemfira@rambler.ru

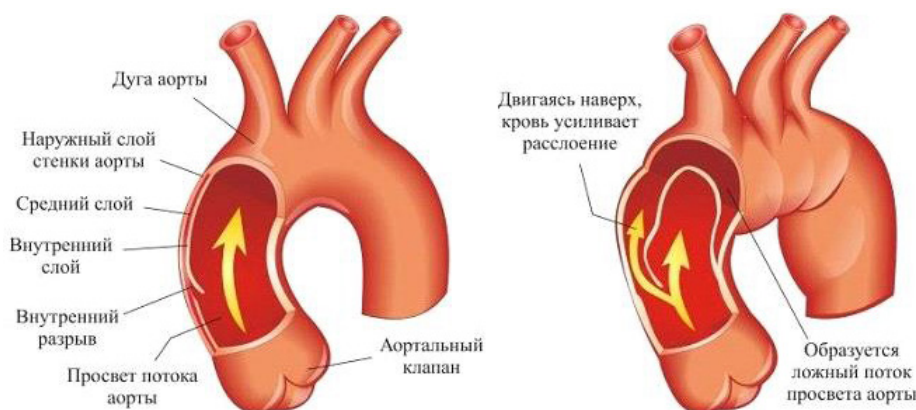


Рис. Схема расслоения аорты.

Приводим описание клинического случая.

Больной Б., 39 лет, направлен терапевтом на консультацию кардиолога в поликлиническое отделение краевого клинического кардиологического диспансера с диагнозом: гипертоническая болезнь, 3 стадия. ИБС: атеросклероз с расширением просвета аорты на уровне восходящего отдела с выраженной аортальной недостаточностью.

На приеме активных жалоб не предъявлял, боли в грудной клетке отрицал, а сухой кашель расценивал как проявление простуды.

За два месяца до обращения впервые возникло предобморочное состояние после физической нагрузки, появились резкая слабость, интенсивные боли в грудной клетке, повышение АД до 160/80 мм рт. ст. Экстренно госпитализирован в кардиологическое отделение гор. больницы, где, по данным ЭХОКГ, выявлена аневризма восходящего отдела аорты с максимальным диаметром до 5 см и недостаточностью аортального клапана 3 степени. На фоне проведенной терапии болевой синдром купирован, цифры АД нормализовались, пациент выписан под наблюдение терапевта. Через 3 недели после выписки появился кашель, который резко усиливался в горизонтальном положении; в течение нескольких дней беспокоило скудное кровохаркание.

Из анамнеза: рос и развивался здоровым ребенком, из перенесенных заболеваний отмечает только детские инфекции в легкой форме. Служил в армии. Отец страдает врожденным пороком сердца, но каким именно пациент уточнить не мог.

При объективном осмотре отмечались бледность кожных покровов, акроцианоз губ, тахикардия с ЧСС 112 в минуту; пульс слабого наполнения, АД 120/40 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, резкое ослабление в нижних отделах с укорочением перкуторного звука. Границы сердца смещены влево на 1 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. Над областью сердца выслушивается интенсивный диастолический шум, с максимумом в 3-4 межребре-

рках слева. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Периферических отеков нет.

По данным ЭКГ, регистрировались синусовая тахикардия с ЧСС 100 в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца, признаки увеличения обоих предсердий, диффузные нарушения процессов реполяризации в миокарде левого желудочка.

Обращали внимание резкое ухудшение состояния здоровья у молодого мужчины на фоне полного благополучия без предшествующего кардиологического анамнеза, а также наличие признаков гидроперикарда, выраженной легочной гипертензии при сохраненной фракции выброса, нормальных полостей сердца и ЭКГ с незначительными изменениями.

По данным ранее выполненной ЭхоКГ, были выявлены следующие изменения: конечный диастолический размер левого желудочка – 55 мм, левое предсердие – 37 мм, правый желудочек – 24,6 мм, толщина задней стенки левого желудочка – 9,7 мм, толщина межжелудочковой перегородки – 9,7 мм, фракция выброса левого желудочка – 62 %, систолическое давление в легочной артерии – 76 мм рт. ст., аортальный клапан – поток ламинарный, скорость 167 см/сек, недостаточность 2-3 степени. Определялась диастолическая сепарация листков перикарда за задней стенкой левого желудочка до 9,8 мм.

Пациенту в срочном порядке проведена эхокардиография на базе кардиологического диспансера, по результатам которой выявлены признаки расслаивающей аневризмы восходящего отдела аорты (расширение просвета восходящего отдела до 44 мм, по внешнему контуру до 50 мм, диаметр аорты на уровне дуги до 27 мм, гидроперикард, двусторонний гидроторакс). В просвете аорты над клапаном визуализировались линейные, эхопозиивные структуры, подвижные в токе крови. Сохранялись признаки высокой легочной гипертензии – 80 мм рт. ст.

С целью стабилизации состояния больной был госпитализирован в кардиологическое отделение стационара. Для уточнения диагноза, протяженности расслоения пациент направлен на КТ органов грудной клетки с контрастированием, по данным которой объемный процесс в легких и средостении, патология грудного отдела аорты не выявлены, и лишь отмечались признаки правостороннего гидроторакса, перикардита.

В связи с расхождением заключений ЭхоКГ и КТ, а также с целью определения дальнейшей тактики ведения больной обсужден на консилиуме. С учетом клинической картины заболевания, возраста пациента, данных ЭхоКГ выставлен диагноз: хроническое расслоение восходящего отдела аорты.

Было рекомендовано срочное направление в РНЦХ им. Б. В. Петровского. В ФГБУ «РНЦХ им. акад.

Б. В. Петровского», по данным ЭхоКГ, наблюдались расслоение корня и восходящего отдела аорты, аневризма восходящего отдела аорты, аортальная недостаточность 3 степени, расширение правых камер сердца, трикуспидальная недостаточность 3 степени, легочная гипертензия 3 степени, умеренный перикардиальный выпот. Выполненная КТ органов грудной полости подтвердила наличие аневризмы восходящей аорты, расслоение II типа по DeBakey, гидроторакса справа.

На основании выполненных обследований выставлен диагноз: дисплазия соединительной ткани. Аневризма восходящего отдела аорты. Аортальная недостаточность 3 степени. Расслоение аорты 2 типа, хроническая стадия.

Выполнены пластика аортального клапана, протезирование восходящего отдела аорты синтетическим протезом Пероуз 28 мм, экзопротезирование дистального анастомоза и проксимальной части дуги. Послеоперационный период протекал без осложнений. После операции пациент в течение 6 месяцев принимал варфарин, с последующей отменой. Наблюдается в краевом клиническом кардиологическом диспансере, в настоящее время чувствует себя хорошо. По данным ЭхоКГ, гемодинамические показатели в пределах нормы.

Несмотря на значительные успехи в неинвазивной диагностике и лечении расслоения аорты из за отсутствия верного клинического диагноза 25 % пациентов погибают в первые сутки болезни, 50 % – в течении первой недели и 90 % – в течении года [2]. Эхокардиография, являясь в настоящее время наиболее доступным методом диагностики, находится в приоритете при первичной постановке диагноза расслаивающей аневризмы аорты.

В некоторых случаях возникают противоречивые данные в результатах проведенных исследований, что может быть связано как с субъективными (недостаточная квалификация специалиста), так и с объективными причинами. Четкое взаимодействие кардиолога, врача функциональной диагностики, сердечно-сосудистого хирурга краевого клинического кардиологического диспансера позволило не допустить ошибку в постановке диагноза, несмотря на данные КТ, и выбрать единственно правильную тактику ведения пациента и сохранить ему жизнь.

**Литература**

1. Болезни сердца и сосудов: Руководство европейского общества кардиологов / под редакцией А. Д. Кэмм, Т. Ф. Люшер, П. В. Серруис / Москва, 2011. – С. 1221-1236.

2. М. Х. Кроуфорд. Диагностика и лечение в кардиологии. – Москва, 2007. – С. 728-744.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РАССЛАИВАЮЩЕЙ АНЕВРИЗМЫ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА АОРТЫ**

С. Э. ШИМОНЕНКО, З. А. МИСХОДЖЕВА  
Краевой клинический кардиологический диспансер, Ставрополь

**CLINICAL CASE OF CHRONIC DISSECTING ANEURYSMS OF ASCENDING AORTA**

S. E. SHIMONENKO, Z. A. MISHOJEVA  
Regional Clinical Cardiology Dispensary, Stavropol

Описан и проанализирован случай хронической расслаивающей аневризмы аорты у молодого мужчины.

The case of chronic dissecting aneurysm of aorta in young man is described and analyzed.

**Key words:** dissecting aneurysm of aorta, clinical case

**Ключевые слова:** расслаивающая аневризма аорты, клинический случай

## СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ГУДПАСЧЕРА С ВЕДУЩИМ СИНДРОМОМ ГЕМАТУРИИ

Л. В. Бородина<sup>1</sup>, Т. Р. Дудов<sup>1</sup>, В. Н. Сердюков<sup>2</sup>, И. А. Москаленко<sup>2</sup>,  
Л. П. Гордеева<sup>2</sup>, П. В. Корой<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Ставрополь

<sup>2</sup> ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»,  
Ставрополь

**Наиболее частым симптомом, характерным для поражения почек и мочевых путей, является гематурия [13]. Гематурия (эритроцитурия) – избыточное (превышающее норму) выделение с мочой эритроцитов [2, 12, 15]. У здоровых людей за сутки с мочой выделяется до  $1,2 \times 10^6$  эритроцитов [12].**

В зависимости от интенсивности мочевой экскреции эритроцитов выделяют микро- и макрогематурию [22]. Микрогематурия – патологическое состояние, характеризующееся наличием от 5 до 100 эритроцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи и отсутствием изменений окраски мочи [1, 2]. Может выявляться у здоровых людей после повышенных физических нагрузок, у лиц,

находящихся на насыщенной белковой диете, на фоне лихорадочного синдрома (транзиторная гематурия) [13]. При макрогематурии в 1 л мочи обнаруживается не менее 0,5 мл крови, моча меняет цвет на красный, розовый, бурый, цвет «мясных помоев», а, по данным микроскопии осадка мочи, эритроциты не поддаются подсчету и густо покрывают все поля зрения [4, 5, 10]. У здоровых лиц макрогематурия не наблюдается [13].

Частота встречаемости гематурии составляет от 0,5-4 % у детей до 12-21,1 % у взрослых [10, 13].

Гематурия может быть персистирующей (присутствует в каждом анализе мочи) или интермиттирующей; болевой (после почечной колики) или безболевой (без болевого синдрома); изолированной (отсутствуют другие изменения мочевого осадка) или неизолированной (сочетание с лейкоцитурией, протеинурией); инициальной (в начале акта мочеиспускания, характерна для заболеваний мочеиспускательного канала), терминальной (в конце акта мочеиспускания, типична для патологии мочевого пузыря, предстательной железы) или тотальной (наличие крови во всех порциях мочи, встречается при патологии почечно-лоханочной системы, мочеточника, паренхимы почек); почечной (гломерулярной, ренальной – кровь выделяется из почек), внепочечной (негломерулярной, постренальной – кровь примешивается к моче в мочевыводящих путях) или смешанной (поражение почек и мочевыводящих путей) [1, 2, 14]. При гломерулярной гематурии измененные эритроциты составляют более 80 %, имеются эритроцитарные цилиндры, при негломерулярной превалируют неизмененные эритроциты [2, 14].

Вышеописанная классификация гематурии имеет клиническое значение, так как характерная комбинация характеристик гематурии может вывести врача на ту или иную патологию, являющуюся причиной синдрома [2].

Этиология гематурии представлена широким спектром самых различных патологических состояний: гломерулярные болезни почек, тубулоинтерстициальные болезни почек; поражение почек при системных заболеваниях, наследственные заболевания, поражение почек при ин-

Бородина Людмила Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
тел.: 89097743664; e-mail: dr.borodina@yandex.ru

Дудов Темирлан Русланович, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
тел.: 89288102027; e-mail: timur222123@mail.ru

Сердюков Владимир Николаевич, заведующий нефрологическим отделением ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»;  
тел.: 89034187082

Москаленко Иван Андреевич, врач патологоанатомического отделения ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»;  
тел.: 89187464954

Гордеева Лариса Петровна, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»;  
тел.: 89034163528;  
e-mail: Larisa.gordeeva53@gmail.com

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
тел.: 89282938068; e-mail: paule75@yandex.ru

фекциях, патология сосудов почек, опухолевые заболевания, патология крови, патология мочевыводящих путей, метаболические заболевания, лекарственные поражения почек, травмы [1, 10, 12, 15, 16, 19].

Одной из частых причин гематурии является мочекаменная болезнь, на долю которой приходится 20 % всех случаев гематурии [2, 14]. Гломерулярные заболевания (15 % случаев гематурии) и онкопатология (около 15 % случаев гематурии) также являются распространенными причинами гематурии [12]. Среди новообразований, сопровождающихся гематурией, 70 % составляет рак мочевого пузыря, 17 % – рак почки, 7 % – рак почечной лоханки и мочеточника, 5 % – рак предстательной железы [1]. При гломерулярных заболеваниях гематурия чаще встречается при мезангиопролиферативном гломерулонефрите (40-50 % больных), фокально-сегментарном гломерулосклерозе (15-20 % больных) [9, 13], гематурическом варианте хронического гломерулонефрита (6-10 % случаев) [2]. Острый тубулоинтерстициальный нефрит сопровождается гематурией в 21-40 % случаев [9]. У детей макрогематурию наиболее часто вызывают IgA нефропатия (54 %) и синдром Альпорта (25 %). Среди негломерулярных причин гематурия чаще наблюдается при гиперкальциемии (16 %), геморрагическом цистите (12,5 %), уретроррагии (14,3 %) [1].

К редким причинам гематурии относится синдром Гудпасчера [1], являющийся системным аутоиммунным заболеванием с преимущественным поражением сосудов почек и лёгких [17]. Частота встречаемости синдром Гудпасчера составляет 0,5-1 случай на 1 миллион взрослого населения, у детей наблюдается реже [3, 9]. Болеют чаще люди в возрасте 20-30 лет и 50-60 лет [3, 17].

Этиология синдрома Гудпасчера не известна, установлены лишь возможные пусковые факторы заболевания: инфекции, переохлаждение, химические агенты, лекарственные препараты, некоторые медицинские манипуляции, наследственная предрасположенность [3, 6, 9, 20].

В основе болезни лежат гиперпродукция антител к базальной мембране капилляров клубочков (анти-БАК-антитела) и альвеол лёгких [3, 7, 8, 24], связывание их с мишенями на базальных мембранах капилляров, образование иммунных комплексов, активация системы комплемента и развитие иммуновоспалительного процесса в почечном клубочке (гломерулонефрит) и альвеолах лёгких (альвеолит) [3, 7].

Синдром Гудпасчера может манифестировать неспецифическими симптомами, такими как общая слабость, лихорадка, артралгии, анемия [3], однако чаще начинается с появления легочной симптоматики (кашля, кровохарканья и признаков дыхательной недостаточности) [7, 9, 21, 23]. Поражение почек в виде быстро прогрессирующего гломерулонефрита манифестирует, как правило, через несколько недель после дебюта

легочной патологии [7] и проявляется нарастанием уровня сывороточного креатинина, микрогематурией или макрогематурией, умеренной протеинурией, олигурией с последующей анурией [8, 23].

Диагноз синдрома Гудпасчера основывается на выполнении определённых лабораторно-инструментальных методов исследования. В клиническом анализе крови обнаруживаются признаки гипохромной микроцитарной анемии, в общем анализе мочи выявляются протеинурия субнефротического уровня, гематурия смешанного характера (гломерулярная и тубулярная), цилиндрурия (зернистые, гиалиновые, эритроцитарные цилиндры) [3, 6, 9, 11]. Обнаружение в крови антител к базальным мембранам капилляров клубочков почек и признаков сегментарного некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями, по данному нефробиопсии, позволяет поставить диагноз [3, 21].

Целью терапии синдрома Гудпасчера являются предотвращение образования и удаление из циркулирующей крови специфических антител, а также подавление воспалительного процесса в тканях [11, 18], для чего применяются цитостатические препараты, глюкокортикостероиды в больших дозах в сочетании с сеансами плазмафереза [3, 7, 8, 18]. В случаях неэффективности лечения проводится трансплантация почек после исчезновения из циркуляции антител к базальной мембране капилляров клубочков [3].

Прогноз болезни зависит от клинических, лабораторных, морфологических факторов, а смертность в остром периоде заболевания может составлять от 10 до 40 % [8, 18].

Таким образом, своевременная диагностика синдрома Гудпасчера не представляется сложной, когда заболевание типично протекает в виде одновременного поражения почек и лёгких. В случаях заболевания, когда наблюдается длительный дебют неспецифической симптоматики или вовлекается только один орган, диагностика затруднена.

Приводим клиническое наблюдение.

*Большая Д., 73 лет, в феврале 2006 года по направлению поликлиники поступила в нефрологическое отделение 4-ой городской больницы г. Ставрополя с диагнозом: лихорадка неясной этиологии, хронический пиелонефрит, гематурия. При поступлении предъявляла жалобы на появление мочи красного цвета в течение трёх месяцев, уменьшение количества мочи за последние два дня до 300 мл в сутки, отечность лица и голеней, онемение в нижних конечностях, выраженную общую слабость, одышку при незначительных физических нагрузках, неинтенсивные боли в мышцах голеней, чувство тяжести в правом подреберье, кожный зуд, периодическое повышение температуры тела до 38 °С.*

*В ноябре 2005 года после стресса появились кожный зуд, пятнистые розовые высыпания на теле, лихорадка. При обследовании по месту жительства в общем анализе крови обнаружены лейкоцитоз ( $31,1 \times 10^9/\text{л}$ ), анемия (эритроциты  $2,81 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 75 г/л), повышение СОЭ до 58 мм/ч. В общем анализе мочи наблюдались снижение плотности*

мочи до 1005, эритроцитурия (большое количество измененных и неизмененных эритроцитов во всех полях зрения), цилиндрурия (гиалиновые, зернистые, эритроцитарные). По данным биохимии крови, отмечалось повышение АЛТ до 115 Ед/л, ГГТ до 147 Ед/л, снижение сывороточного железа (4,2 мкмоль/л). Онкомаркеры в крови (СА 19-9, СА 125,  $\alpha$ -фетопротеин) отсутствовали, но определялись антитела к цитомегаловирусу (Ig G превышали норму в 20 раз), ДНК вируса Эпштейна-Барр. Несмотря на наличие лейкоцитоза и гипертермии бактериемия и бактериурия не обнаружены.

В связи с наличием железодефицитной анемии исключалось кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако по данным эндоскопического исследования верхних и нижних отделов ЖКТ выявлены грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастродуоденит, хронический геморрой 1-2 степени, отсутствие патологии толстой кишки. УЗИ органов брюшной полости, малого таза в пределах нормы. УЗИ почек и мочевого пузыря, цистоскопия: диффузные изменения структур почечных синусов обеих почек, мочевого пузыря без патологии.

Больная консультирована фтизиоурологом, обследована на наличие туберкулеза, туберкулёз мочеполовой системы не выявлен. Была назначена терапия антигистаминными препаратами и преднизолоном в малых дозах, затем проведено несколько курсов антибактериальной терапии, однако на фоне лечения гематурия приобрела более выраженный и постоянный характер, нарастала анемия, гипертермия, прогрессировала общая слабость.

В декабре 2005 года больная обследовалась в урологическом отделении краевого онкологического диспансера. Сохранились лейкоцитоз, гипохромная микроцитарная анемия, повышение СОЭ, гематурия, цилиндрурия, появилась протеинурия более 2 г/л, что свидетельствовало о гломерулярном повреждении. Однако сопутствующая стойкая гипостенурия на фоне нормальных показателей креатинина и мочевины, повышенное количество клеток почечного эпителия свидетельствовали о тубулярном повреждении. По данным рентгенографии органов грудной полости, имели место диффузный пневмосклероз, тяжистость корней. Экскреторная урография: выделительная функция почек не нарушена. Больная консультирована онкогинекологом, онкоурологом – патологии не выявлено. Учитывая клинику, результаты дополнительных методов исследования установлен диагноз: макрогематурия неясного генеза; данные за онкопатологию не получены.

Из анамнеза жизни известно, что около 7 лет страдает гипертонической болезнью, по поводу которой принимает конкор и индапамид. Из перенесенных заболеваний отмечала редкие респираторные вирусные инфекции, туберкулёзом, вирусными гепатитами не болела. Аллергический и семейный анамнез неотягощены.

Объективный осмотр: общее состояние средней степени тяжести, выраженная бледность кожных покровов, «голубые» склеры. По всему телу определялись возвышающиеся над кожей, пятнистые, розовые высыпания до 0,5х0,5 см. Отечность лица, особенно периорбитальных областей, голеней. Смещение левой границы относительной сердечной тупости на 1 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца приглушены, ритмичные, короткий систолический шум на верхушке. Артериальное давление 150/90 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, ослабленное, в нижних отделах единичные мелкопузырчатые хрипы. ЧДД 21 в минуту. Живот мягкий, чувствительный в правом подреберье, нижний край печени по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Симптом поколачивания слабopоложительный

с обеих сторон. Суточный диурез около 600 мл, моча красно-бурого цвета, мочеиспускание безболезненное.

Учитывая данные анамнеза, клиники и дополнительных методов обследования, установлен предварительный диагноз: системный васкулит, ассоциированный с вирусами Эпштейна-Барр и цитомегаловирусом, с поражением сосудов почек (вторичный гломерулонефрит, острая почечная недостаточность), лёгких, печени (аутоиммунный гепатит), кожи, железодефицитная анемия III степени.

По данным обследования в нефрологическом отделении отмечались анемия (гемоглобин 64 г/л, эритроциты  $2,34 \times 10^{12}$ /л), лейкоцитоз ( $26,3 \times 10^9$ /л), повышение СОЭ (62 мм/ч). В общем анализе мочи наблюдались снижение плотности мочи до 1007, лейкоцитурия (28-35 в поле зрения), гематурия (20-32 в поле зрения), зернистые цилиндры (2-4 в поле зрения). В анализе мочи по Нечипоренко: лейкоциты – большое количество, эритроциты 5000. По данным биохимии крови выявлено повышение креатинина (1264,0 мкмоль/л), мочевины (40,1 ммоль/л), калия (6,4 ммоль/л), щелочной фосфатазы (620 Ед/л),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (168 Ед/л). Рентгенография органов грудной полости: застойные явления в нижних отделах лёгких.

Назначено лечение: сеансы гемодиализа, метипред 500 мг в/в, циклофосфан 400 мг в/в, амоксиклав по 1000 мг 3 раза в день, амлодипин, феррум-лек, эссенциале. Была проведена консервативная коррекция гиперкалиемии: фуросемид, глюконат кальция, глюкозо-инсулиновые смеси. После первого сеанса гемодиализа показатели креатинина снизились до 800 мкмоль/л, мочевины до 19,6 ммоль/л, калия до нормальных значений.

На третий день пребывания в стационаре появились боли в животе, которые локализовались в правом подреберье. Больная консультирована хирургом, данных за острый живот не выявлено. Спустя несколько дней иммунодепрессивной терапии исчезли кожный зуд и розовые элементы на коже, но появились одышка, тахипное, в лёгких стали выслушиваться мелкопузырчатые хрипы, появились единичные плевки мокроты с прожилками крови. По данным рентгенографии лёгких, определялись диффузные симметричные инфильтраты в базальных и центральных отделах обоих лёгких, полнокровие корней лёгких.

Несмотря на комплексное лечение в условиях реанимационного отделения стало более выраженным кровохарканье, быстро прогрессировала дыхательная недостаточность на фоне уремии, анемии, состояние прогрессивно ухудшалось и наступил летальный исход в результате остановки дыхательной и сердечной деятельности.

По данным патологоанатомического обследования, в легких наблюдались множественные красные тромбы в венах; многочисленные геморрагии в просвете альвеол и в строму легких, вокруг бронхов и сосудов; диффузные лимфоплазмочитарные инфильтраты; набухание и дистрофия альвеолярного эпителия, его десквамация в просвет бронхиол. В просвете альвеол определялись серозная жидкость, эритроциты, лейкоциты, альвеолоциты, гиперхромные макрофаги, глыбки гемосидерина. Заключение: респираторный дистресс-синдром II стадии, серозно-геморрагическая бронхопневмония с выраженным интерстициальным компонентом, очаговый пневмосклероз с гемосидерозом.

В почках выявлялись пролиферация эпителия капсулы клубочка с образованием полулуний из фибриновых нитей, волокон коллагена, лейкоцитов, лимфоцитов; фибриновые тромбы в просвете капиллярных петель, участки некроза клубочка с отложениями

фибрина; гиалиноз клубочков; белковая гиалиново-капельная дистрофия канальцев; в просвете канальцев цилиндры, эритроциты, лейкоциты. Строма почек отечна, с многочисленными лимфоплазмозитарными инфильтратами. Заключение: экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит.

*Патологоанатомический диагноз:*

*Основной: синдром Гудпасчера. Экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит. Геморрагический некротический альвеолит.*

*Осложнения: респираторный дистресс-синдром взрослых, серозно-геморрагическая бронхопневмония с выраженным интерстициальным компонентом, очаговый пневмосклероз с гемосидерозом. Миокардиодистрофия. Отек головного мозга. Полиорганная недостаточность: дыхательная, почечная, сердечная.*

Данный клинический случай интересен тем, что синдром Гудпасчера является редкой быстро прогрессирующей патологией, что диктует необходимость ранней диагностики и срочного лечения в связи с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Дебют болезни проявлялся неспецифически ми проявлениями (анемия, гипертермия, астенический синдром), которые значительно расширили круг дифференцируемых заболеваний и отодвинули срок постановки диагноза. Отсутствие

лёгочной симптоматики, вплоть до наступления летального исхода, внесло трудности в своевременном распознавании патологии. Следует подчеркнуть, что после исключения урологической, онкологической патологии, туберкулёза, инфекционных заболеваний, которые чаще всего являются причинами гипертермии и гематурии, можно было заподозрить иммунный генез заболевания. Нарастающая железодефицитная анемия, рецидивирующая гематурия должны были послужить поводом для исключения иммунной нефропатии, первичной и вторичной IgA-нефропатии, нефропатии при системных васкулитах, гемолитических анемиях и натолкнуть на мысль о возможном наличии синдрома Гудпасчера.

Период неспецифических проявлений у больной был достаточно длительный, что давало дополнительное время для рассмотрения различных диагностических версий, правильной постановки диагноза с ранним проведением иммунодепрессивной терапии, и, возможно, повлияло бы на прогноз.

Становится очевидным, что знание этой редкой, быстро прогрессирующей патологии, приводящей при несвоевременной диагностике к летальному исходу, необходимо широкому кругу врачей.

#### **Литература**

1. Батюшин, М. М. Гематурия: понятие, причины и основы дифференциальной диагностики / М. М. Батюшин, Д. Г. Пасечник // *Consilium Medicum Ukraina*. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 12-18.
2. Бородина, Л. В. Мочевой синдром: учебное пособие для студентов медицинской академии, клинических ординаторов и врачей / Л. В. Бородина, А. В. Ягода, К. Ф. Шелудько, П. В. Корой. – Изд-во: СтГМУ, 2014. – 66-81 с.
3. Дудов, Т. Р. Синдром Гудпасчера / Т. Р. Дудов, Л. В. Бородина, А. В. Ягода, П. В. Корой // *Вестник молодого учёного*. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 17-23.
4. Лелюк, В. Ю. Микрогематурия: дифференциально-диагностические возможности [Электронный ресурс] / В. Ю. Лелюк, В. И. Вошула, В. С. Пилотович, Т. Е. Билейчик // Сайт урологов Беларуси. – 2010. Доступно по: <http://www.uobel.uobel.ru/> Дата обращения: 25.01.2018.
5. Лойманн, Э. Детская нефрология: практическое руководство / Э. Лойманн, А. Н. Цыгин, А. А. Саркисян. – М.: Литтерра, 2010. – 84-85 с.
6. Мостовой, Ю. М. Синдром Гудпасчера / Ю. М. Мостовой, А. В. Демчук // *Здоров'я Украши*. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 56-57.
7. Мухин, Н. А. Синдром Гудпасчера: особенности патогенеза, подходы к диагностике и лечению / Н. А. Мухин // *Клиническая нефрология*. – 2009. – № 4. – С. 37-44.
8. Мухин, Н. А. Синдром Гудпасчера: патогенез, диагностика, лечение / Н. А. Мухин // *Фарматека*. – 2011. – № 18. – С. 8-14.
9. Нефрология. Клинические рекомендации / [под ред. Е. М. Шилова, А. В. Смирнова, Н. Л. Козловской]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 227-234.
10. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание / [под ред. Н. А. Мухина]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 92-98.
11. Овсянников, Д. Ю. Синдром Гудпасчера в детском возрасте: обзор литературы и клиническое наблюдение / Д. Ю. Овсянников, М. Ю. Волков, Ш. А. Гитинов, А. А. Глазырина, П. С. Рогаткин, А. В. Горбунов, Я. В. Марченков, И. Е. Колтунов // *Трудный пациент*. – 2015. – Т. 13, № 8-9. – С. 45-47.
12. Панфёрова, Р. Д. Гематурия: причины и дифференциальный диагноз: учебное пособие / Р. Д. Панфёрова. – Изд-во: ИГМУ, 2011. – С. 8-17.
13. Потемкина, А. П. Характеристика гломерулярной гематурии у детей / А. П. Потемкина, Т. В. Маргиева, О. В. Комарова, П. Е. Повилайтте, Л. В. Леонова, Т. В. Вашурин, О. И. Зробок, А. Н. Цыгин // *Педиатрическая фармакология*. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 46-50.
14. Трухан, Д. И. Дифференциальный диагноз мочевого синдрома: эритроцитурия / Д. И. Трухан, Н. В. Багишева, В. В. Голошубина, Н. В. Коншу // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2017. – № 2. – С. 28-32.
15. Урология. Национальное руководство / Н. А. Лопаткина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 529-537.
16. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с гематурией / А. А. Баранов. – М. – 2015. – С. 6-13.

17. Шалыга, И. Ф. Синдром Гудпасчера / И. Ф. Шалыга, Л. А. Мартемьянова, О. В. Кнопляник // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 20. – С. 150-152.
18. Шилов, Е. М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению быстро прогрессирующего гломерулонефрита (экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями) / Е. М. Шилов, Н. Л. Козловская, Ю. В. Коротчаева // Нефрология. – 2015. – Т. 19, № 6. – С. 73-82.
19. Шилов, Е. М. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / Е. М. Шилов. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 140-147.
20. Bayat, A. Characteristics and outcome of Goodpasture's disease in children / A. Bayat, K. Kamperis, T. Herlin // Clin. Rheumatol. – 2012. – Vol. 31, № 12. – P. 1745-1751.
21. Greco, A. Goodpasture's syndrome: A clinical update / A. Greco // Autoimmun Rev. – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 246-253.
22. Loo, R. National Practice Recommendations for Hematuria: How to Evaluate in the Absence of Strong Evidence? / R. Loo, J. Whittaker, V. Rabrenivich // Perm. J. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 37-46.
23. Sengul, E. Antiglomerular basement membrane disease with nephrotic proteinuria / E. Sengul, T. Eyiletten, A. Ozcan [et al.] // Clin Nephrol. – 2009. – Vol. 72, № 2. – P. 157-159.
24. Zhao, J. Levels of epitope-specific autoantibodies correlate with renal damage in anti-GBM disease / J. Zhao [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 1838-1844.

#### СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ГУДПАСЧЕРА С ВЕДУЩИМ СИНДРОМОМ ГЕМАТУРИИ

Л. В. БОРОДИНА, Т. Р. ДУДОВ,  
В. Н. СЕРДЮКОВ, И. А. МОСКАЛЕНКО,  
Л. П. ГОРДЕЕВА, П. В. КОРОЙ

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь  
Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Ставрополь

В статье приведены современные сведения о синдроме Гудпасчера. Описан клинический случай поздней диагностики синдрома Гудпасчера с ведущим синдромом гематурии.

**Ключевые слова:** синдром Гудпасчера, гематурия, геморрагический альвеолит, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, клинический случай

#### A CASE OF LATE DIAGNOSIS OF GOODPASTURE'S SYNDROME WITH THE LEADING SYNDROME OF HEMATURIA

L. V. BORODINA, T. R. DUDOV,  
V. N. SERDYUKOV, I. A. MOSKALENKO,  
L. P. GORDEEVA, P. V. KOROI

Stavropol State Medical University, Stavropol  
City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Stavropol

The article presents modern data on Goodpasture's syndrome. It describes a clinical case of late diagnosis of Goodpasture's syndrome with the leading syndrome of hematuria.

**Key words:** Goodpasture's syndrome, hematuria, hemorrhagic alveolitis, malignant glomerulonephritis, clinical case

УДК 616-08:616.52

## ЛЕЧЕНИЕ КОНТАГИОЗНОГО МОЛЛЮСКА У РЕБЕНКА

М. С. Асхаков

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Ставрополь

**К**онтагиозный моллюск (новолат. *molluscum contagiosum*) – вирусное доброкачественное заболевание кожи, возникающее преимущественно в детском возрасте, хотя он может встречаться и у

взрослых, чаще на фоне иммунодефицита.

Распространенность заболевания в различных странах составляет от 1,2 % до 22 % населения [1]. Пик заболеваемости приходится на возраст 2–5 лет [2].

Согласно современным представлениям вирус контагиозного моллюска – один из представителей семейства поксвирусов (Poxviridae, подсемейство Chordopoxviridae, род Molluscipoxvirus).

Существует 4 типа вируса контагиозного моллюска: MCV-1, MCV-2, MCV-3, MCV-4. Наиболее распространенным является тип MCV-1; тип

Асхаков Марат Солтанович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;  
тел.: 89283147456; e-mail: kedri2007@yandex.ru

MCV-2, как правило, выявляется у взрослых лиц и передается половым путем [1]. Вирус относится к ДНК-содержащим вирусам, не культивируется в тканях куриного эмбриона и не патогенен для лабораторных животных. Для человека патогенны 2 серотипа, однако до настоящего времени выделить вирус контактиозного моллюска в культуре клеток не удалось.

Заражение ортопоксвирусом происходит либо при прямом контакте (у взрослых нередко при половых контактах), либо опосредованно при пользовании общими предметами гигиены (мочалками, губками, полотенцами). После заражения ортопоксвирус распространяется в коже путем аутоинокуляции. Инкубационный период заболевания может колебаться от 2 недель до 2–3 месяцев.

Molluscum contagiosum – не высококонтагиозный возбудитель, хотя описаны случаи эпидемических вспышек заболевания в детских коллективах. Есть данные о возможности заражения в банях, косметических салонах, при ручном массаже.

Данное заболевание у взрослых пациентов отмечают при иммунодефицитных состояниях: у ВИЧ-инфицированных, больных саркоидозом, пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

Дети до одного года болеют редко. Это связано с приобретенным иммунитетом и длительностью инкубационного периода (несколько месяцев).

Данное заболевание наиболее часто встречается среди маленьких детей [1, 2]. Заражение происходит в детских коллективах (в детских садах) [2]. Чаще болеют дети, страдающие экземой или атопическим дерматитом, получающие лечение глюкокортикостероидными средствами [1].

Диагноз контактиозного моллюска устанавливают на основании клинической картины (особенно при выявлении патогномичного симптома), но в ряде случаев проводят микроскопическое и/или патоморфологическое исследование биоптатов кожи.

Контактиозный моллюск необходимо дифференцировать с *плоскими бородавками*, которые наблюдаются в основном у подростков и молодых людей. Обычно плоские бородавки множественные, располагаются на лице, тыле кистей и имеют вид мелких округлых папул с гладкой поверхностью, цвета нормальной кожи [1].

Также болезнь следует дифференцировать с *вульгарными бородавками*, которые чаще располагаются на тыле кистей, представляют собой плотную папулу с неровной, шероховатой или сосочковидной поверхностью, покрытой гиперкератотическими массами. Центральное западение и перламутровая окраска отсутствуют [1].

Дерматоз следует отличать от *кератоакантом*, которые в основном встречаются у лиц в возрасте старше 50 лет на открытых участках кожи в виде одиночного образования полусферической формы нормального или бледно-красноватого

цвета. В центре образований наблюдаются небольшие кратерообразные углубления, заполненные роговыми массами, которые легко удаляются и не сопровождаются кровотечением [1].

Дифференциальную диагностику заболевания проводят также с *милиумом*, который выявляется у новорожденных, детей грудного и раннего возраста. Милиум может исчезать спонтанно. Высыпания чаще локализуются в области щек, под глазами. Отмечаются единичные или множественные милиарные папулы плотной консистенции, беловатого или беловато-желтого цвета [1].

В некоторых случаях приходится отличать заболевание и от угревой сыпи, которая возникает на фоне себореи, располагается на лице, спине и груди. Высыпания при этом будут представлены воспалительными папулами конической или полушаровидной формы, мягкой консистенции, розового или синюшно-красного цвета [1].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем» основным направлением терапии контактиозного моллюска является деструкция его элементов [3, 4].

У маленьких детей при невозможности деструкции элементов из-за болезненности применяют точечное ежедневное туширование высыпаний 2–3 % раствором йода в течение 7–10 дней (важно обрабатывать только элементы во избежание ожога окружающих тканей здоровой кожи) [2]. Однако в таких случаях можно применять радиоволновую хирургию высокочастотного воздействия, так как она имеет максимум преимуществ перед другими методами терапии: помогает удалять образования различного характера при помощи разреза тканей бесконтактным путём. К известным и часто применяемым аппаратам из данной серии относят «Сургитрон».

«Сургитрон» – прибор, который не предполагает механического воздействия на кожу человека и не является травмоопасным. В нем содержатся специальные электроды, при помощи которых происходит направленное воздействие на участки тканей. Лучи радиоволн могут регулироваться в зависимости от степени поражения.

Считается, что при диссеминированных формах контактиозного моллюска дополнительно можно назначать препараты интерферона как местно, так и системно, в виде капель в нос (по 3–4 капли 4–5 раз в день) или ректально в виде свечей с интерфероном  $\alpha$ -2. Также используют инозин пранобекс по 50 мг на 10 кг массы тела пациента 3 раза в сутки, 3–4 курса по 10 дней с 7–10-дневными перерывами между ними. Наружно применяют гель алломедин.

С позиций представленного разбора, интересен случай современного подхода к лечению контактиозного моллюска у ребенка методом радиохирургической терапии на приеме у врача-косметолога.

Женщина обратилась в центр эстетической медицины ООО «Профэстетика» (клиническая база кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ) с жалобами на высыпания на коже кистей у дочери 6 лет.

Из анамнеза: девочка больна в течение трех месяцев, когда впервые появились высыпания на коже ладоней. Начало заболевания мать связывает с поездкой ребенка в детский лагерь. Самостоятельно применяла спиртовой раствор бриллиантового зеленого, кортикостероидные мази, косметические средства без эффекта. Ребенок был проконсультирован дерматовенерологом поликлинического отделения по месту жительства. Однако, учитывая, что метод удаления узелков путем выдавливания пинцетом или выскабливания ложечкой Фолькмана (с последующим тушированием травмированных мест 5 % водным раствором перманганата калия или 2 % спиртовым раствором йода) в настоящее время применяется редко, врачом рекомендована консультация хирурга для решения вопроса о проведении криодеструкции или электрокоагуляции.

Хирургами различных медицинских учреждений было отказано в деструкции элементов под местной анестезией из-за возраста ребенка, а на общую анестезию мать не соглашалась, после чего ей и было рекомендовано обратиться в центр эстетической медицины г. Ставрополя ООО «Профэстетика».

Наследственность и аллергологический анамнез у девочки не отягощены. Из перенесенных ребенком в прошлом заболеваний мать отмечает ветряную оспу, инфекционный мононуклеоз. Гемотрансфузии не проводились.

Объективно: общее состояние девочки удовлетворительное, телосложение правильное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Легочное дыхание пуэрильное, хрипов нет. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны, кожа над ними не изменена. Стул и мочеиспускание в норме.

Локальный статус: патологический процесс носит распространенный характер, локализуясь на коже ладонных поверхностей правой и левой кистей. Представлен полупрозрачными папулами округлой формы, размером 0,4х0,4 см, розового цвета. Поверхность узелков гладкая, блестящая, в центральной части имеется пупковидное вдавление (рис.). Наблюдается выделение белесоватой кашицеобразной массы из центрального углубления папул при сдавливании их пинцетом. Зуд и болезненность отсутствуют.

#### Литература

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. – 768 с.
2. Чеботарев, В. В. Дерматовенерология / В. В. Чеботарев, М. С. Асхаков // Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 680 с.

#### ТЕРАПИЯ КОНТАГИОЗНОГО МОЛЛЮСКА У РЕБЕНКА

М. С. АСХАКОВ

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Приведено описание современного подхода к лечению контагиозного моллюска у ребенка методом радиохирургической терапии высокочастотного воздействия аппаратом «Сургитрон».

**Ключевые слова:** контагиозный моллюск, радиохирургическая терапия, вирусное заболевание кожи, клинический случай



Рис. Контагиозный моллюск на коже ладони ребенка.

При окрашивании и микроскопии соскоба папулы были выявлены тельца контагиозного моллюска (тельца Хендерсона–Паттерсона).

Была проведена дифференциальная диагностика заболевания с плоскими и вульгарными бородавками, кератоакантомами, эпителиомами, фибромами, милиумами, фолликулитами, угревой сыпью.

На основании анамнеза, данных клинической картины и лабораторного исследования установлен диагноз: контагиозный моллюск.

Учитывая возможность аутоинокуляции, необходимо удаление всех элементов контагиозного моллюска, для чего перед проведением терапии был проведен осмотр всей поверхности кожного покрова больной.

Под местной анестезией при помощи аппарата «Сургитрон» ребенку проведена деструкция элементов контагиозного моллюска. Местная анестезия, как и само удаление папул ребенком перенесены благополучно. После деструкции элементов контагиозного моллюска выполнена обработка антисептиками тех участков кожи, на которых они располагались.

Было рекомендовано избегать в будущем непосредственного телесного контакта с другими детьми больными контагиозным моллюском и до полного выздоровления не допускать ребенка до детского коллектива, так как распространенность данного заболевания среди пациентов детского возраста особенно велика.

3. Чеботарев, В. В. К выходу Федеральных клинических рекомендаций. Дерматология, 2016 / В. В. Чеботарев, М. С. Асхаков // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 124.
4. Nguyen, H. P. An update on the clinical management of cutaneous molluscum contagiosum / H. P. Nguyen, S. K. Tying // Skin Therapy Lett. – 2014. – Vol. 17 (2). – P. 5-8.

#### THERAPY OF MOLLUSCUM CONTAGIOSUM IN CHILD

M. S. ASHKAKOV

Stavropol State Medical University, Stavropol

The description of the modern approach to the treatment of molluscum contagiosum in a child by radiosurgical therapy of high-frequency exposure apparatus «Surgitron» is resulted.

**Key words:** molluscum contagiosum, radiosurgical therapy, viral skin disease, clinical case

## КАК МОЖНО ПОЛНОСТЬЮ ИЗМЕНИТЬ ДИАГНОЗ ПРАКТИЧЕСКИ БЕЗ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ?

А. В. Ягода

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, Ставрополь

**Чтобы вылечить больного человека, нужно сначала установить, чем он болеет. Узнать болезнь среди большого количества на неё похожих – главная цель врача, осматривающего пациента, особенно осматривающего впервые.**

Иногда процесс диагностики прост. Посмотрел – увидел – всё понял – назвал болезнь по имени. Иногда с первого раза не получается, особенно если болезнь «со стажем», обросшая большим количеством осложнений, а также мнений, суждений, предположений, за каждым из которых стоит некоторое количество подтверждающих документов: выписок, анализов, заключений и пр. Здесь главное не поторопиться, постараться выбрать главное, сопоставить факты и, если что-то не складывается, дать себе возможность и время подумать (если, конечно, ситуация позволяет). Для этого используется старый, но проверенный временем приём: больной – книга (другой источник информации), книга – больной.

Больная Б., подруга детства коллеги. Всего-то 52 года. Но полновата, рыхловата. Жалоб очень мало: однократный, но всегда жидкий (кашицеобразный) стул по утрам и периодически возникающие ощущения в верхней части живота и в области грудины в виде небольшой изжоги, тяжести – скорее всего результат гастро-эзофагеальной рефлюкса при наличии задокументированной эндоскопически грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: слизистая пищевода в нижней трети, согласно данным эзофагогастроскопии, гиперемирована, отёчна, покрыта фибрином, при натуживании наблюдается пролапс стенки желудка через розетку кардии.

Так что основной причиной беспокойства Б. по поводу здоровья были в значительной степени отклонения в результатах многочисленных лабораторных анализов и методов ультразвукового исследования, регулярно выполняемых не без содействия коллеги-подруги. Однажды наша пациентка была даже обследована в условиях специализированного отделения.

Ягода Александр Валентинович, заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (8652) 295309; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com

Опрашивая больную в присутствии студенческой группы, я узнал немало интересного для последующего анализа. Например, что ещё пять лет назад она работала учителем в средней школе, но затем «ушла в бизнес» и в настоящее время имеет своё дело, не бедствует. Нормальный достаток – это хорошо, не было бы здесь вредных привычек, которые иногда появляются при почти непременно сопутствующих любому среднему и мелкому бизнесу эмоциональных стрессах. Я имею в виду употребление алкоголя.

Так я подумал тогда.

Из числа хронических недугов Б. вспомнила, что примерно 10-12 лет назад впервые методом УЗИ у неё было обнаружено образование небольших размеров по задней стенке жёлчного пузыря, названное то ли конкрементом, то ли полипом. Образование это не смещалось при изменении положения тела, так что мнение о полипе возобладало. В возрасте 46-47 лет у Б. на фоне диагностированного фибромиоматоза стали значительно более обильными, чем ранее, менструальные кровопотери, что привело к средней степени тяжести анемического синдрома (с Hb 96 г/л и показателями сывороточного железа не выше 3 мкмоль/л), однако в последние 2-3 года менструации прекратились и показатели красной крови и сывороточного железа изменились кардинально.

Поинтересовался я и семейным анамнезом Б., задав ей традиционный в таких случаях вопрос о болезнях у близких родственников. Ответ меня не слишком удивил: мама Б. болеет хроническим панкреатитом, а отец умер в возрасте 68 лет от инфаркта миокарда. Больше тему семейного анамнеза мы не поднимали. Как позже оказалось, зря.

При осмотре обращала внимание повышенная масса тела (ожирение 1-2 степени), лёгкая пигментация кожи лица, особенно области скуловых костей и глазных впадин. Склеры были инъецированы (инъекция сосудов склер, «глаза невыспавшегося человека»), что, кстати, является косвенным признаком полицитемии и различного рода симптоматических эритроцитозов.

Отсутствие увеличенных лимфоузлов. Глуховатые сердечные тоны как это бывает не только при тяжёлой патологии сердца, но и у склонных

к полноте людей с наличием ощутимой жировой прослойки. Непальпируемая (не выходящая за рёберный край даже на вдохе) печень. Умеренная болезненность паравертебральных точек в поясничном отделе. Всё.

Серия общих анализов крови, выполненных в последние два года, показала в целом однотипные отклонения, которые заключались в увеличении уровня Hb (162-169 г/л), количества эритроцитов ( $5,02-5,78 \times 10^{12}/л$ ), а также увеличении среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН) до 33,3 пг, близкие к верхней границе нормы значения среднего объёма эритроцита (MCV) до 98,6 фл и средней концентрации Hb в эритроците (до 37,6 г/дл). В лейкоцитарной формуле отмечался умеренный и непостоянно определяемый лимфо-моноцитоз и стойкая, хотя небольшая (до 6 %) относительная эозинофилия.

Несколько выполненных за последний год комплексных биохимических анализов (не менее 5) как проявление озабоченности Б. своим здоровьем показали следующее. Уровень общего билирубина колебался от 22,0 до 38,9 мкмоль/л при наличии увеличенной прямой фракции (6,3-9,2 мкмоль/л). Определялось небольшое повышение активности АлАТ (49,3-51,7 Ед/л). Небольшое и непостоянное увеличение активности щелочной фосфатазы сочеталось со стабильно высокой активностью гаммаглутамилтрансферазы – ГГТ (60-170 Ед/л при верхней границе нормы 36 Ед/л), с высоким уровнем сывороточного железа (36,24-40,22 мкмоль/л). Маркёры вирусов HBV и HCV отсутствовали.

Стабильно был увеличен уровень общего холестерина за счёт фракции ХС ЛПНП (вспомним инфаркт миокарда у отца в возрасте 68 лет). И в качестве нечасто встречающегося феномена выделялся постоянно (от анализа к анализу) сниженный уровень активности общей альфа-амилазы крови и её панкреатической фракции. При этом активность двух других панкреатических ферментов (липазы и трипсина) находилась в пределах нормы. Странный панкреатит с изолированным снижением активности амилазы. Панкреатит, прослеживаемый в двух поколениях: мать-дочь.

В заключениях УЗИ последних двух лет у Б. стабильно определялось небольшое увеличение размеров печени с диффузно неоднородной структурой ткани, неоднородность и повышенная экзогенность структуры поджелудочной железы, наличие в её ткани мелких участков разной плотности. Нормальные размеры селезёнки и диаметр сосудов портальной системы исключали портальную гипертензию. Обычных размеров жёлчный пузырь с утолщенными до 4-5 мм стенками содержал мелкодисперсную взвесь, а также пристеночное образование (полип) с неровным контуром в области перешейка по задней стенке 1,1x0,8 см, вокруг которого выявлялись несколько мелких (до 2 мм) полипов.

Последнее из просмотренных мной заключений было сделано после 6-месячного приёма препарата урсодеооксиголевой кислоты, который в случаях сомнений в отношении природы образования в жёлчном пузыре (полип, камень) назначается с целью дифференциального диагноза: конкремент имеет шанс раствориться, исчезнуть, полип – нет. Курс лечения был незадолго до осмотра завершён, образование осталось и даже приобрело несколько мелких сателлитов. Значит, полип. Полипоз (аденоматоз, папилломатоз, холестероз?).

Полипоз жёлчного пузыря болезнь у Б. давняя, ей более 10 лет.

Меня же в тот момент больше озаботило другое.

Я сосредоточил внимание на высоком (обратите внимание – стабильно высоком, превышающим норму в 5 раз) уровне активности фермента ГГТ, который известен как один из маркеров холестаза, а в последние годы – ещё и как индикатор поражения печени алкогольной этиологии и более широко – как индикатор хронического алкоголизма. При этом другие весьма значительные причины повышенной активности фермента, как-то: холестаз при обструктивных поражениях печени, при первичных и вторичных неопластических заболеваниях (здесь, кстати, изменения ГГТ ранние и более выраженные, чем изменения других «печёночных» ферментов), жировой гепатоз, панкреатит, злокачественные заболевания поджелудочной железы, лекарственная интоксикация – все эти причины были не то чтобы отвергнуты, но временно не обсуждаемы. Причиной же такого интерпретационного предпочтения для меня тогда явился комплекс признаков, подтверждающих идею о возможном алкогольном поражении печени у больной Б.

В число этих признаков вошли: а) изменение социального статуса; б) инъекционность сосудов склер (хотя на то были иные причины); в) формирующиеся макроцитоз и гиперхромия эритроцитов, связанные в ряде случаев с дефицитом фолиевой кислоты при хронической алкогольной интоксикации; г) высокий уровень сывороточного железа – так называемый синдром перегрузки железом, который, помимо генетической болезни гемохроматоза, развивается при заболеваниях печени – гепатитах, циррозах, в том числе алкогольных.

Посмотрев единственную выписку из стационара, в котором Б. была обследована по поводу печёночных проблем, я нашёл полное подтверждение своему мнению о хроническом алкоголизме. В клиническом диагнозе Б. было чётко названо основное заболевание: токсический гепатит, умеренная степень активности на фоне стеатоза печени.

Для тех, кто не очень знаком с «особенностями» формулировок некоторых диагнозов в российских лечебных учреждениях, поясню, что за термином «токсический гепатит (цирроз)» в

терапевтическом здравоохранении (не путать с реанимационным) скрывается почти единственный синоним «алкогольный». Этот термин хорошо известный всем практикующим врачам был изобретён в эпоху развитого социализма как «обходной», чтоб не выносить сор из избы пьющего человека. Иногда использовалась вариация на тему «экзогенно-токсический», которая мною особенно любима.

Не будем придираться к терминам. Главное в нашем деле истина.

Обычно в подобных ситуациях я вопрос об употреблении алкоголя пациентам задаю. По возможности спокойно, без негативного акцента. Деликатно. Оговаривая при этом, в каких пределах искренности я бы хотел получить ответ на свой вопрос и то, насколько это важно для конкретной ситуации и персонально для самого больного. Подчёркивая, что речь идёт не о больших (избыточных), а скорее об индивидуально-избыточных дозах и периодичности употребления алкоголя с учётом индивидуальных особенностей его метаболизма в организме.

Рассчитывать на исповедь в этих ситуациях не приходится, но кое-какая информация всё же может быть получена, особенно у мужчин. У женщин эти приёмы, как правило, «не работают». Отчасти потому, что истинно токсические для внутренних органов женщины дозы алкоголя малы и не воспринимаются ни самой женщиной, ни её окружением как избыточные (хотя на самом деле таковыми являются). И разговор обычно не получается. Ну а женщинам, адаптированным к более серьёзным дозам алкоголя, я такие вопросы не задаю: мне и без вопросов всё понятно.

В данном случае я вопроса не задал, но только потому, что не был до конца уверен в отсутствии другой, более серьёзной патологии.

Между тем, знакомясь с выпиской более детально, я обнаружил, что ещё тогда (год назад) диспепсические явления, боль в животе и запоры, чередующиеся с поносами, возникли или усилились у Б. после курсового лечения поясничных болей (остеохондроза), которое проводилось почти наверняка с применением нестероидных противовоспалительных препаратов, известных своей не только гастро-, но и гепатотоксичностью. Так что изменение некоторых биохимических констант (той же ГГТ) в тот период времени вполне могло быть связано с токсическим действием того же ибуклина, найза и им подобных. Будучи применимы в обычных терапевтических дозах: эти препараты обладают негативной тропностью к печени, особенно при наличии стеатоза (жирового гепатоза), которые сами же способны индуцировать.

В выписке из карты стационарного больного имелось заключение ЭКГ, указывающее на синусовую тахикардию (гиперфункция щитовидной железы? Но спектр гормонов не изменён) и на сниженный вольтаж QRS в отведениях от конечностей (увеличение подкожно-жирового слоя?

Может быть, алкогольная кардиомиопатия?). Сопутствующими диагнозами звучали: паренхиматозный панкреатит (только на основании сниженной активности общей амилазы крови?) и обострение бескаменного холецистита (?). Указаний на наличие полипа в жёлчном пузыре в заключительном диагнозе и вовсе нет. Может быть, я избыточно придирчив? Или огромная канцелярская работа, в которую по воле сверхосторожных чиновников погружены наши стационарные врачи, действительно притупляет внимание?

Не всё состыковывалось в данном клиническом случае, не всё было понятно, и я взял паузу, назначив большой ряд обследований, результаты которых были особенно противоречивы и не могли объяснить некоторые из моих предположений: общий анализ крови, определение сывороточного железа, ферритина, количественное определение витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, тиреоидных гормонов. Попросил выполнить все анализы в другой лаборатории: приём известный используется крайне редко (другая лаборатория часто платная, обычному пациенту не посоветуешь), но иногда помогает.

Однако, уходя, всё же задал вопрос коллеге: «Не пьющая ли у Вас подруга», – спросил я. И был немало удивлён, услышав категорическое «Нет». Подруги были близки: «на горшках в детском садике рядом сидели». Такое друг от друга не утаишь.

И знаете, я поверил. Кое-какие сомнения уже возникли. Сюрпризом оказалось дополнение к анамнезу о наличии у тётки Б., родной сестры её матери, опухоли печени, от которой та умерла несколько лет назад.

Как я мог такое упустить? Какие ещё факторы при исследовании больной не были мною учтены? Почему при опросе я не расширил зону семейного анамнеза?

Я ощутил диагностический дискомфорт.

Через два дня назначенные мною накануне анализы вместе с больной прибыли на повторный осмотр. Честно говоря, к этому времени я кое-что в своей памяти по данному случаю освежил: нормальный для меня вариант работы над клиническим случаем.

Первое, о чём я спросил Б., это о болезни её тетки. И получил ответ, значение которого, как говорят, «трудно переоценить». Оказывается, родная тётка Б. лет пять назад в возрасте 60 лет была оперирована по поводу желтухи, болей в животе и при операции у неё была диагностирована опухоль общего жёлчного протока (вероятно, холангиокарцинома) с метастазами в печень.

Итак. Довольно близкие родственники. Обе женщины в постменопаузальном периоде. Единая зона поражения: полипоз жёлчного пузыря и злокачественная опухоль холедоха. Вам это ничего не напоминает? Например, генетическую болезнь? Панкреатит у матери, панкреатит у дочери при отсутствии желчнокаменной болез-

ни: наследственный панкреатит? Почему нет? Наследственный панкреатит, связанный с мутацией гена, кодирующего катион трипсиногена и располагающегося в хромосоме 7q. Это факт известный.

Имеющаяся на эту тему не слишком обширная литература указывает на возможность присутствия у одного больного полипоза и холангиокарциномы и семейных случаев опухолей желчного пузыря и протоков. К тому же аденокарцинома поджелудочной железы развивается более чем у половины больных с так называемым наследственным панкреатитом, одной из разновидностей которого является форма с изолированной недостаточностью фермента амилазы (которая, похоже, имеет место у больной Б. при наличии почти единственного клинического признака панкреатита – кашицеобразного обильного стула по утрам). То есть, «протоковые» опухоли (обычно имеются в виду опухоли поджелудочной железы) у больных наследственным панкреатитом в принципе могут иметь генетически детерминированный характер. Возможно, ход мыслей извилист, но подобного рода рассуждения важны для понимания взаимосвязанных в организме человека процессов и болезней.

Такую интересную информацию дал домашний анализ литературы.

С учётом результатов назначенного мной обследования ситуация стала более определённой. Эритроцитоз ( $5,72 \times 10^{12}/л$ ), повышение уровня Hb (162 г/л) и небольшая (6,2 %) эозинофилия сохранились. Отсутствовали признаки макроцитоза. Нормальными оказались показатели сывороточного железа, ферритина, витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, а также уровни альфа-фетопротейна и тиреоидных гормонов.

Таким образом, не нашёл подтверждения дефицита фолиевой кислоты (а заодно и витамина B<sub>12</sub>) и связанный с ними макроцитоз как косвенные признаки хронического алкоголизма.

В этой ситуации хотелось бы получить ответы минимум на три вопроса. 1) Куда подевалась гиперферремия (повышенный уровень железа в сыворотке), которая имела место в последнем анализе? Почему за последние 5 лет произошла такая динамика показателей крови: от анемии и низкого сывороточного железа до эритроцитоза, гиперферремии, макроцитоза эритроцитов и вновь – к нормальным показателям железа, к исчезновению макроцитоза и гиперхромии эритроцитов? Только ли с прекращением менструальных кровопотерь это связано? Или это реактивная (компенсаторная) гиперферремия на фоне предсуществующего тяжёлого гипосидероза? С последующим нарушением кишечного всасывания железа при наличии панкреатической недостаточности? 2) Каковы причины изменений функциональных проб печени – билирубина, ферментов, особенно ГГТ? Только ли со стеатозом печени всё это связано? 3) Какова причина

возникшего 3-4 года назад и стабильно сохраняющегося эритроцитоза?

Ответа на первый вопрос пока не предвидится, одни догадки и предположения. При ответе на второй вопрос можно было ограничиться указанием на имеющийся у Б. стеатоз печени (диффузная неоднородность структуры ткани по данным УЗИ), а с учётом повышенного уровня ферментов печени – ещё и на стеатогепатит, в основе которого ожирение, и нарушения липидного обмена (гиперхолестеринемия с преимущественным увеличением ЛПНП), имевшиеся у Б. Однако отрицание факта хронического алкоголизма и отсутствие вирусной (HBV, HCV) инфекции заставляет обратить внимание на диагностическую многозначность ГГТ, к которой, помимо интоксикации алкоголем относятся цитолиз, холестаза, лекарственная интоксикация, опухолевый рост в печени, поджелудочной железе, а с учётом высокой удельной активности фермента в почках (в 7000 раз выше, чем в крови) – и в почках.

Если же сосредоточиться на главном, на полипозе жёлчного пузыря, то следует решить вопрос в отношении показаний к оперативному лечению, учитывая всегда существующую возможность перерождения доброкачественной опухоли пузыря в злокачественную – аденокарциному. На день осмотра формальных признаков злокачественной трансформации полипоза нет (размер полипа менее 1,5 см). Вместе с тем имеет место повышение активности щелочной фосфатазы и ГГТ, которые вместе с гипербилирубинемией относятся к поздним симптомам рака жёлчного пузыря. Исходя из этих посылок, и, особенно, учитывая семейный анамнез Б. в отношении опухоли жёлчного протока у тётки, наша пациентка подлежит оперативному лечению в ближайшие сроки.

Теперь об эритроцитозе. Его быстрое развитие после длительно существующей постгеморрагической анемии и стабильный характер при отсутствии очевидных признаков генерализованной тканевой гипоксии, гемоглобинопатий и пр. оставляет сравнительно небольшой выбор в плане дифференциального диагноза. Во-первых, это дебют эссенциальной полицитемии, что маловероятно в силу отсутствия других лабораторных изменений, свойственных ранним этапам этого лейкоза и отсутствия спленомегалии. Во-вторых, группа нефрогенных эритроцитозов (гидронефроз, поликистоз, аномалии, стеноз почечных артерий) и группа эритроцитозов паранеопластических (рак почки, гемангиобластома мозжечка, гепатома, фибромиома, опухоли желёз внутренней секреции и некоторые другие опухоли), полагаю, доброкачественные опухоли тоже.

Здесь время и место покаяться. Читая многочисленные заключения ультразвуковых исследований органов брюшной полости у Б., я только со второго раза обратил внимание на последнее заключение, датированное тремя месяцами ранее, в котором отдельной строкой в примечании было

указано, что в почечном синусе правой почки визуализируется ан-гипоэхогенное образование (киста? солидное образование). Киста, сдавливающая часть паренхимы и вызывающая локальную гипоксию, ткани может способствовать синтезу эритропоэтинов. Некоторые виды опухолей почки способны к самостоятельной (эктопической) продукции эритропоэтинов. Есть над чем задуматься.

Круг необходимых для постановки диагноза и планирования лечебных мероприятий процедур сузился: холецистэктомия после детального изучения почек, особенно правой (УЗИ, магнитно-резонансная томография) и надпочечников на предмет опухоли, определения уровней эритропоэтина, раково-эмбрионального (СЕА) и углеводного (СА 19-9) антигенов. Дальнейшее возможное расширение спектра обследования будет определяться полученными результатами.

Обследование подтвердило наличие кисты правой почки. Не более. Уровни эритропоэтина, опухолевых маркеров оказались нормальными. Вслед за этим была выполнена эндоскопическая (миниинвазивная) холецистэктомия: по желанию самой больной с целью избежать большого послеоперационного рубца. Здесь к моим советам не прислушались, хотя лапаротомическая операция дала бы возможность визуально и пальпаторно проанализировать внепечёночные протоки, выполнить биопсию печени на предмет её стеатоза.

Гистологически образование в пузыре оказалось аденоматозным полипом. Уровень фер-

ментов печени (аминотрансфераз, ГГТ) снизился, но всё же был незначительно повышен, что теперь уже расценивалось как признак стеатогепатита.

Какие рекомендации следует дать нашей пациентке?

Постараться комплексными мерами нормализовать уровень холестерина. Для этого необходимо уменьшение массы тела, значительное повышение уровня физической активности, приём статинов под контролем липидов и активности ферментов печени, применение современных методов лечения стеатогепатита. По возможности исключить применение нестероидных противовоспалительных препаратов, индуцирующих у Б. воспалительный процесс в печени. Необходимы ультразвуковой контроль размеров почечной кисты и контроль показателей общего анализа крови (эритроциты, гемоглобин). Учитывая присутствие кишечного синдрома в виде жидкого стула по утрам, следует осмотреть толстую кишку (колоноскопия), определить антитела к  $\alpha$ -глиадину и к эндомизию для исключения глютенной энтеропатии, определить уровень IgA, произвести посев кишечного содержимого для определения избыточного бактериального роста и выполнить копрограмму.

Потомки Б. (у неё есть дети) имеют право знать, имеются ли в семье наследственные болезни. Поэтому определение у Б. генетической мутации трипсинагена в хромосоме 7q желательно.

**КАК МОЖНО ПОЛНОСТЬЮ ИЗМЕНИТЬ  
ДИАГНОЗ ПРАКТИЧЕСКИ БЕЗ  
ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ?**

А. В. ЯГОДА

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

**HOW CAN YOU COMPLETELY CHANGE  
THE DIAGNOSIS WITHOUT ADDITIONAL  
EXAMINATION?**

A. V. YAGODA

Stavropol State Medical University, Stavropol

## НОВОСТИ ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ

ХРИСТИЧЕНКО М. А.

---

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ

---

*Диссертация на соискание ученой степени кандидата по специальности 14.01.04 – внутренние болезни выполнена в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики и защищена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.*

*Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Н. Т. Ватулин.*

*Дата защиты: 19.09.2017 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.*

Цель исследования – выявление особенностей клинического течения и оптимизация лечения хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в зависимости от психоэмоционального состояния пациентов.

Проведено комплексное клиническое, лабораторное, инструментальное обследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и нарушениями психоэмоционального состояния, позволившее выявить новые особенности клинического течения хронической сердечной недостаточности у таких пациентов. Показано негативное влияние нарушений психоэмоционального статуса на клинико-функциональное состояние, уровень мозгового натрийуретического пептида, биоэлектрическую активность миокарда, качество жизни и частоту госпитализаций у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Выявлена клинико-диагностическая значимость обследования больных хронической сер-

дечной недостаточностью ишемического генеза на наличие нарушений психоэмоционального состояния. Обоснована необходимость дифференцированного подхода к тактике ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и наличием нарушений психоэмоционального состояния для дальнейшей коррекции сочетания тревоги и депрессии как фактора, негативно влияющего на течение хронической сердечной недостаточности. Выявлено, что включение в терапию хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии при наличии сочетания тревоги и депрессии бупропиона гидрохлорида является безопасным и эффективным, приводит к улучшению не только психоэмоционального статуса, но и течения хронической сердечной недостаточности, а также улучшает прогноз и качество жизни таких пациентов. Разработан способ оптимизации лечения больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии с использованием психологического тестирования пациентов для выявления нарушений психоэмоционального состояния и последующим назначением бупропиона гидрохлорида для их коррекции.

Использован комплексный подход к выявлению психоэмоциональных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. Полученные данные позволяют оценить частоту встречаемости различных типов психоэмоциональных нарушений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, их взаимосвязь с функциональным классом сердечной недостаточности, частотой госпитализаций пациентов.

ЗИНКОВИЧ М. И.

---

### ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

---

*Диссертация на соискание ученой степени кандидата по специальности 14.01.04 – внутренние болезни выполнена в Донецком национальном медицинском университете им.*

*М. Горького Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики и защищена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министер-*

ства здравоохранения Российской Федерации.

*Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Н. Т. Ватутин.*

*Дата защиты: 19.09.2017 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.*

Цель исследования – снижение частоты развития и степени выраженности контраст-индуцированных нарушений фильтрационной функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожных коронарных вмешательств.

Доказано, что внутриаартериальное введение рентгеноконтрастных средств статистически значительно увеличивает риск развития и степень торможения фильтрационной функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом. Показана статистически значимая связь между наличием скрытых нарушений углеводного обмена (степень гликирования гемоглобина от 6 % до 6,5 %) и склонностью пациентов с острым коронарным синдромом к торможению фильтрационной функции почек после проведения чрескожных коронарных вмешательств. Установлено, что у пациентов с острым коронарным синдромом и выраженным торможением фильтрационной функции почек (более 25 %) после чрескожных коронарных вмешательств, несмотря на стабильные параметры антирадикальной защиты (общая

антиокислительная активность сыворотки крови и активность супероксиддисмутазы), имеет место статистически значимая интенсификация перекисного окисления липидов. Доказана патогенетическая роль интенсификации свободнорадикального окисления в механизмах торможения фильтрационной функции почек после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом.

Доказана высокая распространенность (до 60 % случаев) торможения фильтрационной функции почек различной степени выраженности у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожных коронарных вмешательств с использованием современных не ионных йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. Обоснована целесообразность контроля скрытых нарушений углеводного обмена (оценка степени гликирования гемоглобина) у пациентов, включенных в программу чрескожных коронарных вмешательств. Включение в стандартную комплексную терапию лекарственных препаратов с антиоксидантными свойствами позволило почти в 3 раза снизить частоту выраженного контраст-индуцированного торможения фильтрационной функции почек у пациентов с острым коронарным синдромом, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству с использованием йодсодержащих рентгеноконтрастных средств.

**ЛАПИНА Е. С.**

## **ОСОБЕННОСТИ ФЕРРОКИНЕТИКИ И ТЕЧЕНИЯ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕМОДИАЛИЗ**

*Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни выполнена в ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.*

*Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор М. М. Батушин.*

*Дата защиты: 19.09.2017 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.*

Цель исследования – оптимизация подходов к диагностике нарушений обмена железа у пациентов с хронической болезнью почек, получающих терапию гемодиализом, на основе изучения взаимосвязи феррокинетики с другими контурами регуляции эритронов.

При комплексном изучении показателей феррокинетики у диализных пациентов выполнено исследование уровня растворимых рецепторов

трансферрина, плазменного гепсидина, ферритинового индекса. Определена взаимосвязь параметров обмена железа с другими элементами регуляции эритропоэза у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии, в том числе ростовым фактором интерлейкином-3. Оценены терапевтические колебания доз препаратов эритропоэтина, железа, а также их взаимосвязь с показателями феррокинетики, уровнем гемоглобина у диализных пациентов.

Продемонстрировано, что расчет ферритинового индекса у диализных пациентов позволяет для большинства больных установить наличие функционального дефицита железа в отличие от традиционного подхода с оценкой насыщения трансферрина и ферритина. Установлено, что высокий уровень флюктуации антианемической терапии за предшествующий период лечения ассоциирован с более низким значением уровня гемоглобина, что свидетельствует о необходимости исключения значительных колебаний доз применяемых эритропоэз-стимулирующих препаратов, препаратов

железа и диализной дозы. На основе анализа полученных данных усовершенствованы подходы к диагностике нарушений феррокинетики у пациентов с анемией при хронической болезни почек. Схема мониторинга обмена железа дополнена следующими мар-

керами: ферритиновый индекс, уровни растворимых рецепторов трансферрина и гепсидина, показатели системного воспаления, синдрома недостаточности питания, фосфорно-кальциевого обмена, особенности дозирования антианемических препаратов.

**ШИМЧЕНКО Е. В.**

---

## **РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА, ПЕРЕНЕСШИХ НЕОНАТАЛЬНУЮ РЕАНИМАЦИЮ**

---

*Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия выполнена в ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» и защищена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.*

*Научный руководитель: доктор медицинских наук Е. И. Клещенко.*

*Дата защиты: 20.02.2018 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.*

Цель исследования – оценка психомоторного и физического развития, соматической патологии у детей первых двух лет жизни с перинатальным гипоксическим поражением головного мозга, перенесших неонатальную реанимацию, с целью раннего прогнозирования его исхода.

Дана сравнительная оценка динамических изменений психомоторного и физического развития, соматической патологии у детей с различными исходами перинатального гипоксического поражения головного мозга на протяжении первых двух лет жизни. Клинико-морфологическая оценка перинатального гипоксического поражения головного мозга у доношенных и недоношенных новорожденных основывалась на сравнении полученных данных магнитно-резонансной томографии и результатов исследований перинатального поражения головного мозга, проводимых патоморфологами. У новорожденных с учетом результатов магнитно-резонансной томографии определены три типа гипоксически-ишемического повреждения структур головного мозга, выявляемые на 2-10 сутки жизни: 1-й тип – последствия острого нарушения мозгового кровообращения в результате острой антенатальной гипоксии плода; 2-й тип – последствия хронического нарушения мозгового кровообращения, возникшего в антенатальном периоде в результате

хронической внутриутробной гипоксии плода; 3-й тип – последствия острого нарушения мозгового кровообращения в результате острой интранатальной гипоксии плода. Определена прогностическая значимость параметров диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии для выявления риска развития неврологического дефицита у доношенных и недоношенных новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением головного мозга.

Результаты работы расширяют имеющиеся научные представления о развитии детей с различными исходами перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы, отражают роль магнитно-резонансной томографии, как современного высокотехнологического метода диагностики, в изучении патологии головного мозга у детей. Данные исследования позволили разработать способ прогнозирования риска развития неврологического дефицита, определить типы гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у новорожденных. Определены наиболее значимые антенатальные и интранатальные факторы в формировании неврологического исхода, особенности неонатального периода у детей с перинатальным гипоксическим поражением головного мозга. Выявленную взаимосвязь факторов риска и дальнейшего неврологического дефицита, особенности физического развития, вскармливания, соматической патологии у детей при различных неврологических исходах важно использовать в практической работе педиатров, неврологов. Использование данных магнитно-резонансной томографии головного мозга с целью прогнозирования риска развития неврологического дефицита у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы дает возможность на ранних сроках определить тяжесть повреждения головного мозга для оптимизации лечения и реабилитации выявленных неврологических нарушений.

СОПОЕВ М. Ю.

## РОЛЬ НАРУШЕНИЙ КОСТНО-МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

*Диссертация на соискание ученой степени кандидата по специальности 14.01.04 – внутренние болезни выполнена в ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» и защищена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.*

*Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Ф. У. Дзгоева.*

*Дата защиты: 20.02.2018 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.*

Цель исследования – получение убедительных доказательств влияния медиаторов костно-минерального обмена на процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек.

При динамическом наблюдении показателей функционального состояния миокарда и крупных артерий эластического типа выявлена корреляция уровня фактора роста фибробластов-23, остеопротегерина с выраженностью ремоделирующих процессов в сердечно-сосудистой системе и другими факторами неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Определенное посредством динамического контроля улучшение показателей структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы сопровождалось снижением уровня фактора роста фибробластов-23, остеопротегерина и коррекцией других показателей костно-минерального обмена у данной группы пациен-

тов. Более глубокое и обстоятельное изучение влияния фактора роста фибробластов-23, остеопротегерина на сердечно-сосудистую систему с последующей разработкой путей воздействия на данные факторы является современным и актуальным лечебно-диагностическим направлением.

У пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек отмечаются выраженные нарушения костно-минерального обмена и ассоциированные с ними внескелетная кальцификация и фиброз миокарда левого желудочка, аорты и других резистивных сосудов. Это ведёт к увеличению постнагрузки на миокард левого желудочка и формированию различных вариантов гипертрофии левого желудочка, с последующей его систолической и диастолической дисфункцией. Предполагается, что фактор роста фибробластов-23, остеопротегерин являются наиболее ранним маркером неблагоприятных кардиоваскулярных исходов даже в тех условиях, когда отсутствуют признаки органического поражения миокарда и сосудов. Такая ранняя диагностика скорого вовлечения сердечно-сосудистой системы в патогенез хронической болезни почек способствует своевременной коррекции разобщённого фосфорно-кальциевого обмена и торможению прогрессирования или обратному развитию ремоделирования миокарда и кальцификации медиального слоя артерий. Это в свою очередь улучшит качество и продолжительность жизни пациентов, получающих заместительную почечную терапию.

Раздел подготовил П. В. Корой

## ТРЕБОВАНИЯ И УСЛОВИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК МОЛОДОГО УЧЕНОГО»

### 1. Общие положения

Журнал «Вестник молодого ученого» принимает к публикации статьи по всем медицинским специальностям. К публикации принимаются статьи молодых ученых (соискателей, аспирантов, докторантов), в том числе в соавторстве.

В журнале публикуются передовые статьи, оригинальные исследования, обзоры, лекции, клинические наблюдения, информационные материалы, письма в редакцию. Все материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Рецензирование статей анонимное.

### 2. Основные требования к статьям, представляемым для публикации в журнале

Статья (за исключением обзоров) должна содержать новые научные результаты. Статья должна соответствовать тематике и научному уровню журнала. Статья должна быть оформлена в полном соответствии с требованиями к оформлению статей (см. п. 3 Правила оформления статей для публикации в журнале «Вестник молодого ученого»).

### 3. Правила оформления статей для публикации в журнале «Вестник молодого ученого»

Статья, набранная в текстовом редакторе World, шрифт Times New Roman, 12, междустрочный интервал 1,5 (в таблицах междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные – 20 мм. Стиль статьи должен быть ясным, лаконичным.

Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) название статьи (заглавными буквами); 3) инициалы и фамилию автора (ов); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) введение (без выделения подзаголовка); 6) материал и методы исследования; 7) результаты и обсуждение; 8) заключение (выводы); 9) таблицы, рисунки; 10) подписи к рисункам; 11) литература; 12) резюме на русском и английском языках; 13) ключевые слова на русском и английском языках; 14) авторскую справку по всем авторам с развернутым именем и отчеством, с указанием ученой степени и ученого звания, должности и места работы, контактного телефона и электронного адреса. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

**Текст.** Во введении обязательна формулировка цели исследования с полным ответом на вопрос: что необходимо изучить (оценить), у каких лиц (больных), каким методом. В разделе «Материал и методы исследования» обязательно указывать методы статистической обработки. При изложении результатов исключить дублирование данных, приведенных в таблицах, ограничиваясь упоминанием наиболее важных. При обсуждении новые и важные аспекты своего исследования сопоставлять с данными других исследователей, не дублируя сведения из введения и данные раздела «Результаты». Обязательна расшифровка аббревиатур при первом упоминании слова в тексте. Не следует применять сокращения в названиях статьи. В написании числовых значений десятичные доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой. Специальные термины следует приводить в русской транскрипции.

При описании клинических наблюдений не допускается упоминание фамилий пациентов, номеров историй болезни, в том числе на рисунках. При изложении экспериментов на животных следует указывать, соответствовало

ли содержание и использование лабораторных животных национальным законам, рекомендациям национального совета по исследованиям, правилам, принятым в учреждении.

**Таблицы, рисунки (иллюстрации).** Каждая таблица печатается на отдельной странице, должна иметь название и порядковый номер (в верхней части таблицы). В сносках указывать статистические методы оценки вариабельности данных и достоверности различий. Ссылка на таблицу и рисунок по тексту оформляется следующим образом: (табл. 1 (2, 3 и т.д.) или (рис. 1 (2, 3 и т.д.)). Место в тексте, где должна быть помещена таблица или рисунок, обозначается на поле слева квадратом с указанием в нем номера таблицы или рисунка. Общее количество таблиц или рисунков в статье должно быть не более 3. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Иллюстрации (черно-белые) представляются в 2-х экземплярах (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) в электронном виде – приложением отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC – \*.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение – \*.jpg) в натуральную величину с расширением 300 ppi (точек на дюйм). Подписи к иллюстрациям не входят в состав рисунков, а прилагаются отдельным текстом в World.

**Список литературы** печатается на отдельном листе (листах) через 1,5 интервала. Все цитируемые работы помещаются по алфавиту: вначале на русском, затем на иностранных языках. Количество литературных источников не должно превышать 25 для оригинальных статей, клинических наблюдений и 60 – для обзоров, лекций. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы только последних 5-10 лет выпуска, не рекомендуется цитировать диссертации (только авторефераты). Библиография должна быть открытой (с полным цитированием работы, в том числе ее названия). Библиографическое описание источника должно проводиться в строгом соответствии с ГОСТ 7.1 – 2003.

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.

Примеры оформления литературных ссылок в зависимости от вида источника:

Журнальная статья:

Саритхала, В. Д. Сывороточное содержание некоторых медиаторов метаболизма костной ткани у женщин с ревматоидным артритом / В. Д. Саритхала, П. В. Корой, А. В. Ягода // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 393-398.

Elshabrawy, H. A. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis / H. A. Elshabrawy, Z. Chen, M. V. Volin [et al.] // Angiogenesis. – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 433-448.

Журнальная статья в электронном формате:

Комарова, Е. Б. Влияние спиронолактона на показатели эндотелиальной дисфункции и маркеры воспаления у больных ревматоидным артритом [Электронный ресурс] / Е. Б. Комарова // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 2. Доступно по: [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=1702](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1702) Дата обращения: 07.02.2017.

Книга:

Хаитов, Р. М. Иммунология : учебник / Р. М. Хаитов. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 529 с.

Резюме на русском и английском языках (объемом не более 20 строк) печатаются на отдельных страницах и

включают название статьи, фамилии и инициалы авторов, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение. На этой же странице помещаются ключевые слова (не более 8) на русском и английском языках.

Объем оригинальной статьи, как правило, должен составлять 4-8 страниц, клинических наблюдений (заметок из практики) – 3-4 страницы, обзоров и лекций – 8-10 страниц (без таблиц, рисунков, списка литературы и резюме).

В редакцию направляются 2 экземпляра статьи, в том числе ее подписанный вариант, а также прикладывается электронная версия (только в формате RTF или DOC) на электронном носителе с названием файла по фамилии первого автора. Во избежание нераскрытия файла желательно сделать директорию «COP1» и записать статью вместе с резюме повторно. К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа, виза руководителя на первой странице статьи «В печать», заверенная печатью. К статье должны быть приложены сведения о каждом авторе (ФИО полностью, ученая степень, ученое звание, должность, место работы, телефон рабочий и мобильный, электронный адрес). Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешения на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи или экспертном заключении. Статью должны подписать все авторы. Обязательно указывается фамилия, имя и отчество автора, ответственного за контакты с редакцией. При отсутствии этих данных материалы не рассматриваются.

Статьи также принимаются по электронной почте, в том числе отсканированный вариант с визой руководи-

теля, печатью учреждения и, подписями авторов, а также отсканированное официальное направление учреждения.

Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Вестник молодого ученого».

Статьи должны быть тщательно отредактированы и выверены авторами. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже представленных на рассмотрение в другие редакции. Рукописи не возвращаются. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Статьи принимаются к публикации только при наличии 1 рецензии. Рецензия подписывается доктором наук, заверяется в соответствии с правилами.

Статьи с электронным носителем направлять по адресу: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, Ставропольский государственный медицинский университет, редакция журнала «Вестник молодого ученого», главному редактору Корой Павлу Владимировичу. Контактный тел./факс: (8652) 71-35-37; e-mail: paule75@yandex.ru.

Полное и частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается с письменного разрешения редакции. Ссылка на «Вестник молодого ученого» обязательна.

Подписной индекс журнала «Вестник молодого ученого» в агентстве «Роспечать» 70422.