

ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Сборник научных трудов
сотрудников 2-й кафедры внутренних болезней,
посвященный 60-летию кафедры

Минск БГМУ 2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Сборник научных трудов
сотрудников 2-й кафедры внутренних болезней,
посвященный 60-летию кафедры

Под общей редакцией доктора медицинских наук,
профессора Е. Л. Трисветовой



Минск БГМУ 2023

УДК 616.1/4
ББК 54.1
П78

Редакционная коллегия: д-р мед. наук, проф. Н. Ф. Сорока, канд. мед. наук, доц. А. М. Борис, канд. мед. наук, доц. В. М. Сиденко, канд. мед. наук, доц. А. В. Полянская, канд. мед. наук, доц. О. А. Паторская

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии и ревматологии Белорусской медицинской академии последипломного образования Т. Д. Тябут; 2-я каф. внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета

Проблемы и решения в клинике внутренних болезней : сборник научных трудов сотрудников 2-й кафедры внутренних болезней, посвященный 60-летию кафедры / под общ. ред. д-ра мед. наук, проф. Е. Л. Трисветовой. – Минск : 2023. – 189 с.

ISBN 978-985-21-1322-9.

Научные статьи сотрудников 2-й кафедры внутренних болезней отражают современные проблемы заболеваний внутренних органов и их решение.

Предназначен для научных сотрудников, врачей-терапевтов, ревматологов, кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, врачей-интернов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

**УДК 616.1/4
ББК 54.1**

ISBN 978-985-21-1322-9

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2023

А. М. Борис, М. А. Савченко

ОСОБЕННОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой частой тахиаритмией, встречающейся в клинической практике, и диагностируется у 20 % пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Также известно, что 40–50 % пациентов с ФП страдают ХБП [1]. Существует обратная зависимость между расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) и риском смерти от любой причины: у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² риск смерти почти в 6 раз выше, чем у пациентов с рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м². Наиболее опасным осложнением ФП является ишемический инсульт, факторы риска которого (пожилой возраст, артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет) широко распространены у пациентов с ХБП. Поэтому пациенты с ФП и нарушенной функцией почек часто нуждаются в антикоагулянтной терапии, а оценка ее пользы и риска вызывает большие трудности в клинической практике [2].

На первый взгляд может показаться, что лучшим антикоагулянтом для пациентов с ХБП может стать варфарин, который является антагонистом витамина К и не выводится почками. Его дозу можно корректировать независимо от степени нарушения функции почек для достижения целевого МНО 2,0–3,0. В мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований было показано, что при ФП по сравнению с плацебо или аспирином варфарин снижает риск инсульта примерно на 60 %. Однако по сравнению с прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) применение варфарина увеличивает число больших кровотечений и внутричерепных кровоизлияний на 30 % и 30–70 % соответственно. Это может иметь существенное значение для пациентов с выраженными нарушениями функции почек, у которых имеется исходно повышенный риск кровотечений. Иногда таким пациентам в качестве альтернативы назначают антитромбоцитарную терапию, применяя аспирин или его комбинацию с клопидогрелем. Однако необходимо помнить, что любая антитромбоцитарная терапия не является адекватной заменой антикоагулянтов из-за меньшей эффективности в профилактике инсульта и аналогичного общего риска кровотечений [1].

В настоящее время для профилактики кардиоэмболических осложнений у пациентов с ФП в качестве терапии первой линии используются прямые оральные антикоагулянты (ингибиторы Ха фактора и прямые ингибиторы тромбина). Широкое применение этих лекарственных средств обусловлено их

высокой эффективностью, простотой приема, отсутствием необходимости в мониторинге международного нормализованного отношения (МНО) и ограничений в диете, улучшением качества жизни. Однако все ПОАК частично выводятся почками, поэтому у пациентов с ХБП имеется обоснованный риск увеличения числа кровотечений. Снижение же дозы ПОАК в таких случаях может привести к росту вероятности тромбоэмболических осложнений [3].

Эффективность дабигатрана была установлена в ходе рандомизированного исследования RE-LY, в котором приняли участие 18113 пациентов с ФП с риском развития инсульта. Две разные дозы дабигатрана (150 мг 2 раза в день и 110 мг 2 раза в день) изучались в сравнении с варфарином в рандомизации 1 : 1 : 1 [4]. Дабигатран в дозе 150 мг имел большую эффективность, чем варфарин, с аналогичной частотой больших кровотечений (частота инсульта или системной эмболии уменьшилась на 35 % при применении дабигатрана по сравнению с варфарином). Доза 110 мг имела такую же эффективность, как варфарин, но снижала риски кровотечений (снижение риска большого кровотечения и внутричерепного кровоизлияния составило 20 % и 70 % соответственно). Однако из-за преимущественно почечного пути выведения (80 % почечной элиминации) применение дабигатрана у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) приводит к повышению его уровня в плазме в 2–3 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек [4].

Апиксабан изучался в исследовании ARISTOTLE, в котором 18201 пациентов с ФП были рандомизированы для приема апиксабана или варфарина [5]. Доза апиксабана составляла 5 мг 2 раза в сутки, а половинную дозу 2,5 мг 2 раза в сутки назначали пациентам, у которых имелись 2 или 3 следующих критерия: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л. Только 428 из 9120 пациентов, рандомизированных для получения апиксабана, соответствовали этим критериям и получали дозу 2,5 мг. Количество инсультов или системных эмболий была на 21 % ниже при приеме апиксабана, чем варфарина, в основном из-за снижения количества геморрагических инсультов. Частота ишемических инсультов и системных эмболий была одинаковой для обоих препаратов. При приеме апиксабана количество больших кровотечений снизилось на 31 % по сравнению с варфарином. Результаты эффективности апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день, которую получали и пациенты с ХБП, соответствовали общим результатам исследования [5].

В исследование ROCKET-AF, в котором сравнивали эффективность ривароксабана с варфарином, включали пациентов с ФП и более высоким риском инсульта и кровотечений, чем в исследованиях RE-LY или ARISTOTLE. Средний балл по шкале CHADS₂ у пациентов исследования ROCKET-AF составил

3,5, а в исследованиях RE-LY и ARISTOTLE — 2,1. Доза ривароксабана для 14264 рандомизированных пациентов определялась по функции почек. Стандартная доза составляла 20 мг 1 раз в сутки с уменьшением дозы до 15 мг 1 раз в сутки для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина CrCl 30–49 мл/мин). В этой группе высокого риска ривароксабан продемонстрировал такую же эффективность в предотвращении инсульта или системной эмболии и общую частоту кровотечений, как и варфарин, но со значительно более низкой частотой больших, фатальных и внутричерепных кровотечений [6].

По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек пациенты с умеренным нарушением функции почек (CrCl 30–49 мл/мин) имеют повышенный риск как инсульта или системной эмболии, так и кровотечения. Метаанализ рандомизированных клинических исследований показал, что у пациентов с ФП и умеренной ХБП при назначении ПОАК отмечается снижение частоты инсульта или системной эмболии и риска кровотечения по сравнению с пациентами, принимающими варфарин. Однако между оральными антикоагулянтами прямого действия имеются существенные различия. Дабигатран выводится преимущественно почками, поэтому уровень препарата и антикоагулянтный эффект сильно зависят от функции почек. Аписабан и ривароксабан преимущественно метаболизируются в печени и имеют относительно низкую почечную экскрецию (25–35 %) и небольшое повышение уровня препарата при ухудшении функции почек. Следовательно, у пациентов с ХБП назначать дабигатран необходимо с осторожностью, а отдавать предпочтение следует аписабану или ривароксабану [3].

У пациентов с умеренной ХБП преимущество аписабана по сравнению с варфарином было продемонстрировано в исследовании ARISTOTLE, в которое было включено около 3000 пациентов с ФП и pCKФ ≤ 50 мл/мин/1,73 м². Аписабан снижал частоту инсульта или системной эмболии и вызывал меньше больших кровотечений, чем варфарин [7]. Необходимо подчеркнуть, что большинство пациентов получали аписабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки, и только один из 10 (149 пациентов) соответствовал критериям снижения дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки (необходимы были 2 из 3 критериев: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л).

Преимуществом ривароксабана является возможность индивидуальной коррекции дозы для пациентов с заболеванием почек: стандартная доза 20 мг 1 раз в сутки для пациентов с нормальной или умеренно сниженной функцией почек (CrCl ≥ 50 мл/мин) и 15 мг 1 раз в сутки для пациентов с CrCl 15–49 мл/мин. Фармакокинетические данные показывают, что это снижение дозы на 25 %

(с 20 мг в день до 15 мг в день) приводит лишь к умеренному повышению уровня препарата у пациентов с ХБП [8].

По сравнению со всеми рандомизированными исследованиями в ROCKET-AF была включена наибольшая доля пациентов (21 %) с умеренным нарушением функции почек. Около 1500 пациентов с ФП и CrCl 30–50 мл/мин получали ривароксабан в дозе 15 мг 1 раз в сутки. Несмотря на снижение дозы препарата и высокий риск инсульта у пациентов (средний балл CHADS₂ — 3,7), ривароксабан в дозе 15 мг не уступал варфарину в профилактике инсульта (ОР 0,84; ДИ 0,57–1,23). Частота больших кровотечений была одинаковой в обеих группах с тенденцией к увеличению числа желудочно-кишечных кровотечений, которая компенсировалась снижением смертельных кровотечений у пациентов, принимающих ривароксабан. У пациентов с ухудшением функции почек (снижение CrCl во время исследования более чем на 20 %) ривароксабан сохранял как минимум такой же хороший профиль эффективности и безопасности, как и варфарин [9].

Из-за критериев исключения в рандомизированных исследованиях имеется очень мало данных о применении ПОАК у пациентов с тяжелым поражением почек (CrCl 15–29 мл/мин). Тем не менее, анализ ретроспективных нерандомизированных исследований, фармакокинетических данных, экстраполяция результатов исследований пациентов с умеренной ХБП подтверждают целесообразность применения апиксабана и ривароксабана у данной категории пациентов [3].

С учетом преимущественно почечного механизма выведения применение дабигатрана у пациентов с CrCl < 30 мл/мин противопоказано. Апиксабан лицензирован для использования при клиренсе креатинина 25 мл/мин на основании критериев включения в исследование ARISTOTLE. Опубликованный субанализ 270 пациентов с CrCl от 25 до 29 мл/мин показал значительное снижение числа кровотечений при применении апиксабана по сравнению с варфарином [10]. Имеющиеся немногочисленные данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой ХБП свидетельствуют, что препарат имеет эффективность и безопасность по крайней мере эквивалентные варфарину. У пациентов на фоне терапии варфарином и ривароксабаном отмечено улучшение клубочковой фильтрации, более выраженное в группе ривароксабана [11, 12]. При начале антикоагулянтной терапии у пациентов с тяжелой ХБП необходимо учитывать относительные риски и преимущества лечения, а также соблюдать осторожность при наличии неустраняемого высокого риска кровотечения.

В настоящее время нет единого мнения, следует ли продолжать (или начинать) антикоагулянтную терапию у пациентов с ФП и терминальной стадией почечной недостаточности (CrCl < 15 мл/мин) или получающих заместительную

почечную терапию. Часто у этих пациентов риск инсульта представляется менее актуальной проблемой из-за тяжелых сопутствующих заболеваний, высокого риска кровотечений и наличия конкурирующих рисков. Мета-анализ обсервационных исследований варфарина в этой когорте пациентов свидетельствует о значительном увеличении частоты кровотечений (включая геморрагический инсульт) без явного снижения частоты ишемического инсульта или смертности [13]. Отдельной проблемой, связанной с применением варфарина у таких пациентов, является быстрое развитие кальцификации кровеносных сосудов, вплоть до фатального осложнения — кальцифилаксии [14]. Известно, что до 70 % пациентов с терминальной стадией болезни почек, начавших принимать варфарин, по разным причинам прекращают его в течение первого года [3].

Имеются ограниченные данные о применении ПОАК при терминальной ХБП. Предполагают, что они вызывают меньше кровотечений, чем варфарин, однако остается неясным, являются ли они более эффективными в снижении частоты инсульта, и перевешивает ли польза от профилактики инсульта риски больших кровотечений. В одном небольшом исследовании пациенты, находящиеся на гемодиализе, были рандомизированы в 3 группы: 1-я группа принимала варфарин, 2-я группа — ривароксабан 10 мг 1 раз в день, 3-я группа — ривароксабан 10 мг 1 раз в день и витамин К2 2000 мкг 3 раза в неделю. Было показано отсутствие различий в частоте инсультов при приеме ривароксабана и варфарина и уменьшение числа кровотечений в группе пациентов, принимающих ривароксабан [15].

В исследование RENAL-AF были включены 154 пациента, которые имели ФП и находились на гемодиализе. Пациентам случайным образом назначали 1 : 1 до 5 мг апиксабана 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день для пациентов ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг или и то, и другое) или варфарин. Первичной конечной точкой было время до большого или клинически значимого малого кровотечения. Вторичные исходы включали инсульт, смертность и фармакокинетику апиксабана. Испытание было остановлено преждевременно из-за проблем с регистрацией. Отмечена недостаточность оснований для каких-либо выводов относительно частоты больших или клинически значимых малых кровотечений при сравнении апиксабана и варфарина у пациентов с ФП и терминальной стадией ХБП, находящихся на гемодиализе. Клинически значимые кровотечения были примерно в 10 раз чаще, чем инсульт или системная эмболия среди пациентов, получавших антикоагулянты [16].

В одном ретроспективном когортном исследовании оценивали эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с ФП, находящихся на гемодиализе (521 пациент), по сравнению с пациентами, которые не получали антикоагу-

лянты (1561 пациент). У пациентов с почечной недостаточностью и ФП лечение апиксабаном не снижало частоту инсультов, транзиторных ишемических атак или системных тромбоэмболий, но увеличивало частоту фатальных или внутривенных кровотечений [17].

По данным мета-анализа пяти исследований с участием 34516 пациентов с ФП и терминальной стадией почечной недостаточности не было обнаружено существенных различий в частоте геморрагического инсульта, больших кровотечений, кровотечений в месте доступа для гемодиализа, ишемического инсульта и желудочно-кишечных кровотечений между ПОАК и варфарином. Однако частота системных эмболий, малых кровотечений и летальных исходов была выше у пациентов, получавших ПОАК, чем в группе варфарина [18].

Транскатетерное закрытие ушка левого предсердия может быть альтернативой пожизненной антикоагулянтной терапии у пациентов с прогрессирующей ХБП и ФП, обеспечивая тем самым эффективную профилактику тромбоэмболий без увеличения риска угрожающих жизни кровотечений [19].

Таким образом, антикоагулянтная терапия настоятельно рекомендуется всем пациентам с ФП и умеренной ХБП (CrCl 30–49 мл/мин). При назначении ПОАК отмечается снижение частоты инсультов или системных эмболий и риска кровотечений по сравнению с пациентами, принимающими варфарин. Пациентам с тяжелым заболеванием почек (CrCl 15–29 мл/мин) следует рассмотреть вопрос о назначении антикоагулянтов, если отсутствует неприемлемо высокий риск кровотечения, не поддающийся коррекции. Предпочтительными препаратами в этом случае являются апиксабан и ривароксабан. У пациентов с терминальной стадией ХБП применение антикоагулянтов может значительно повышать риски кровотечений и летальных исходов, что подчеркивает необходимость проведения новых рандомизированных исследований, оценивающих риск и пользу антикоагулянтной терапии у данной категории пациентов. Транскатетерное закрытие ушка левого предсердия может быть альтернативой пожизненной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и прогрессирующей ХБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / G. Hindricks [et al.] // *Eur. Heart J.* 2021. Vol. 42. P. 373–498.

2. *Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization* / A. S. Go [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351 (13). P. 1296–305.

3. 2021 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation / J. Steffel [et al.] // *Europace.* 2021. Vol. 23 (10). P. 1612–76.

4. *Dabigatran* versus warfarin in patients with atrial fibrillation / Connolly S. J. [et al.] // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361 (12). P. 1139–1151.
5. *Apixaban* versus warfarin in patients with atrial fibrillation / C. B. Granger [et al.] // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365 (11). P. 981–992.
6. *Rivaroxaban* versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / M. R. Patel [et al.] // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365 (10). P. 883–891.
7. *Efficacy* and Safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial / Z. Hijazi [et al.] // JAMA Cardio. 2016. Vol. 1 (4). P. 451–460.
8. *Rivaroxaban*: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention / W. Mueck [et al.] // Clin. Pharmacokinet. 2011. Vol. 50. P. 675–686.
9. *On-treatment* outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin / C. B. Fordyce [et al.] // Circulation. 2016. Vol. 134 (1). P. 37–47.
10. *Apixaban* versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease / J. W. Stanifer [et al.] // Circulation. 2020. Vol. 141 (17). P. 1384–1392.
11. *Rivaroxaban* versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and stage IV–V chronic kidney disease / M. R. Weir [et al.] // Am. Heart J. 2020. Vol. 223. P. 3–11.
12. *Safety* and efficacy of rivaroxaban compared to warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced stages of chronic kidney disease / M. Chashkina [et al.] // Europ. Heart J. 2020. Vol. 41 (Issue Suppl_2): ehaa946.3323.
13. *Association* between use of warfarin for atrial fibrillation and outcomes among patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis / M. S. Randhawa [et al.] // JAMA Netw Open. 2020. Vol. 3 (4): e202175.
14. *Vitamin K* antagonists, non-vitamin k antagonist oral anticoagulants, and vascular calcification in patients with atrial fibrillation / F. Peeters [et al.] // TH Open. 2018. Vol. 2: e391–e398.
15. *Safety* and efficacy of vitamin K antagonists versus rivaroxaban in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a multicenter randomized controlled trial / A. S. De Vriese [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. 2021. Vol. 32. P. 1474–1483.
16. *RENAL-AF* Investigators apixaban for patients with atrial fibrillation on hemodialysis: a multicenter randomized controlled trial / S. D. Pokorney [et al.] // Circulation. 2022. Vol. 146 (23). P. 1735–1745.
17. *Mavrakanas, T. A.* Apixaban versus no anticoagulation in patients undergoing long-term dialysis with incident atrial fibrillation / T. A. Mavrakanas, K. Garlo, D. M. Charytan // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2020. Vol. 15. P. 1146–1154.
18. *Direct* oral anticoagulants vs. warfarin in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / S. Elfar [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. 2022. Vol. 9. P. 847286.
19. *Outcomes* on safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients undergoing dialysis / S. Genovesi [et al.] // J. Nephrol. 2021. Vol. 34 (1). P. 63–73.

ИММУНОГЛОБУЛИН G4-СВЯЗАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Врач может поставить правильный диагноз болезни только в том случае, если он знает эту патологию. Чуть больше десяти лет назад появилась новая нозологическая форма — «иммуноглобулин G4-связанное заболевание» (IgG4-C3). Это иммуноопосредованное фиброзно-воспалительное заболевание, характеризующееся возникновением опухолеподобных очагов в различных органах с уникальной гистологической картиной и повышением уровня IgG4 в сыворотке у большинства пациентов. Возможно как одновременное, так и последовательное вовлечение практически любого органа. У пациентов с IgG4-C3 наблюдается диффузное или очаговое увеличение органов или узелковые/утолщенные поражения с обильной инфильтрацией IgG4-позитивными плазмацитами и фиброзом. Опухолевидные образования и значительно повышенная концентрация сывороточного IgG4 являются наиболее частыми клиническими проявлениями этого заболевания [1, 2].

IgG4-C3 может встречаться почти во всех органах тела, однако это заболевание преимущественно поражает поджелудочную железу, орбиты слезных желез, крупные слюнные железы, щитовидную железу, желчевыводящие пути, легкие, почки, забрюшинное пространство, лимфатические узлы. Только у 10–20 % пациентов наблюдается поражение одного органа [3]. IgG4-C3, особенно такие проявления, как аутоиммунный панкреатит, забрюшинный фиброз, тубулоинтерстициальный нефрит, чаще встречаются среди мужчин среднего и старшего возраста. Степень тяжести заболевания одинаковы у мужчин и женщин.

Клинические симптомы варьируют в зависимости от органа, в котором расположены поражения, что затрудняет поиск критериев, охватывающих всех пациентов с IgG4-C3. В целом IgG4-C3 — это более распространенная патология, чем многие другие заболевания, которые лечат ревматологи, к примеру, встречается чаще, чем системный склероз или АНЦА-ассоциированные васкулиты. На сегодняшний день заболеваемость этой болезнью в Японии оценивается примерно в 1 случай на 100 000 [4].

История изучения IgG4-связанного заболевания. История IgG4-C3 как самостоятельной нозологии началась только в 2001 г. XXI в. с установления связи склерозирующего аутоиммунного панкреатита с гиперсекрецией IgG4 [5]. Понятие о системности заболевания начало складываться только с 2003 г., когда были описаны внепанкреатические поражения при аутоиммунном панкреатите. После того, как при этом заболевании было обнаружено повышение в крови

уровня IgG4, поражение разных органов стали связывать с IgG4. Появилось множество названий одного и того же: «заболевание, связанное с IgG4», «системное заболевание, связанное с IgG4», «IgG4-синдром», «IgG4-ассоциированное заболевание», «склерозирующая болезнь, связанная с IgG4», «системное склерозирующее заболевание, связанное с IgG4», «аутоиммунное заболевание, связанное с IgG4», «IgG4-положительный полиорганный лимфопролиферативный синдром», «болезнь гипер-IgG4», «системный плазматитарный синдром, связанный с IgG4», «системный склерозирующий синдром, связанный с IgG4», «мультифокальный фибросклероз», «мультифокальный идиопатический фибросклероз».

Совет международных экспертов в 2011 г. в Бостоне (США) принял предложенное японскими исследователями название «IgG4-связанное заболевание» (IgG4-related disease) и призвал отказаться от других терминов и исторически сложившихся названий. Называть не «ассоциированное», а именно «связанное с IgG4 заболевание» [6]. В эту новую нозологическую единицу вошли многие синдромы, ранее считавшиеся самостоятельными и идиопатическими, как-то воспалительные псевдоопухоли, синдром Микулича, опухоль Кюттнера, тиреоидит Риделя, болезнь Ормонда, медиастинальный фиброз.

Клинические проявления. Развитие IgG4-C3 часто сопровождается значительной потерей веса на 20 и более килограммов, но без лихорадки.

Внутричерепные поражения. Поражение центральной нервной системы при IgG4-C3 встречается относительно редко, при этом наиболее частыми проявлениями являются гипофизит и гипертрофический пахименингит. Реже регистрируются воспалительная псевдоопухоль, нейропатия и периневральное заболевание, связанное с IgG4. В литературе описаны поражения мозговых оболочек (имитация менингиомы), желудочков, гипофиза, черепно-мозговых нервов и паренхимы головного мозга.

При поражении кавернозного синуса возможны паралич черепных нервов, ретроорбитальная боль, нарушения зрения (диплопия или снижение остроты зрения) и паралич экстраокулярных мышц. IgG4-C3 в средней черепной ямке, намете мозжечка и задней черепной ямке может вызывать паралич VI–XII черепных нервов и/или мозжечковую атаксию. Диффузное поражение твердой мозговой оболочки сопровождается генерализованными симптомами, такими как хронические головные боли, судороги и когнитивные нарушения. При визуализации гипофизит, связанный с IgG4, может проявляться утолщением ножки гипофиза, увеличением гипофиза [7].

Поражения глаз. Заболевание может поражать разные глазные ткани, такие как слезная железа, экстраокулярные мышцы, орбитальная жировая клет-

чатка и тройничный нерв. Основными клиническими проявлениями являются хронический безболезненный отек орбиты или однобокой орбиты и проптоз, который может сопровождать периферическая лимфаденопатия. Заболевание орбиты часто осложняется экзофтальмом из-за вовлечения экстраокулярных мышц или наличия орбитальной псевдоопухоли. Обычно нарушение зрения незаметно, но в тяжелых случаях оно может привести к потере функции пораженных тканей и органов и повлиять на повседневную жизнь пациентов. Чаще всего развивается хронический склерозирующий дакриoadенит, что проявляется хроническим безболезненным отеком или проптозом орбиты. Когда задействованы экстраокулярные мышцы, у пациентов могут наблюдаться ограниченные движения глаз, диплопия или косоглазие. В случае, когда пораженный участок расположен вокруг зрительного нерва и сдавливает его, зрение пациента резко ухудшается из-за повреждения зрительного нерва [8].

Поражение крупных слюнных желез. Поражение слюнных желез может проявляться большим увеличением слюнных желез или склерозирующим сиалоаденитом. Слезная железа, околоушная железа и поднижнечелюстная железа обычно поражаются вместе в различных сочетаниях. Сочетание увеличения слезных, околоушных и поднижнечелюстных желез ранее называлось «болезнью Микулича».

Наиболее часто в дебюте заболевания поражаются поднижнечелюстная слюнная железа и околоносовые пазухи. Часто одновременно выявляется генерализованная лимфаденопатия. Для корректной постановки диагноза необходимо проводить малоинвазивную инцизионную биопсию слюнных желез с последующим морфологическим и иммуноморфологическим исследованием. Обнаружение более 40 % плазматических клеток, секретирующих IgG4, в ткани слюнной железы — важный показатель для постановки диагноза IgG4-C3.

Поражения щитовидной железы. При IgG4-связанном заболевании встречаются две формы поражения щитовидной железы — тиреоидит Риделя и фиброзный вариант тиреоидита Хашимото [9].

В пользу IgG4-C3 при поражении щитовидной железы могут указывать увеличение щитовидной железы, гипоехогенные участки щитовидной железы при ультразвуковом исследовании, повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови, гистопатологические данные, вовлечение в патологический процесс других органов.

Тиреоидит Риделя — редкое, медленно прогрессирующее воспалительное заболевание щитовидной железы, при котором одна или обе доли увеличиваются и замещаются соединительной тканью, что сопровождается компрессией соседних структур шеи. Фиброзирование часто распространяется за пределы кап-

сулы щитовидной железы и поражает соседние органы. Обычно зуб твердый, «каменистой плотности» и спаян с окружающими тканями. Пациентов беспокоят одышка, осиплость голоса, затруднение дыхания и глотания. Для большинства пациентов с тиреоидитом Риделя характерен эутиреоз. Нарушение функции щитовидной железы происходит из-за обширного замещения железистой ткани нефункционирующей соединительной тканью, что проявляется развитием гипотиреоза с повышенными титрами антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

Кроме тиреоидита Риделя, в спектре IgG4-C3 рассматривается фиброзирующий аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото). Он чаще встречается у молодых мужчин со значительно повышенным уровнем антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. При УЗИ выявляется пониженная эхогенность ткани щитовидной железы. У пациентов с тиреоидитом Хашимото высокий риск развития гипотиреоза, может развиваться значительное увеличение щитовидной железы, что часто служит показанием к тиреоидэктомии [10].

Поражения легких и плевры. Клинические симптомы при поражениях легких неспецифичны и могут включать одышку, сухой кашель, боль в груди, синдром бронхиальной обструкции. Более чем у половины пациентов поражения легких протекают бессимптомно и выявляются только при визуализации.

Поражение легких встречается у 10–30 % пациентов с IgG4-C3. Оно может проявляться четырьмя клиническими легочными синдромами: воспалительная псевдоопухоль легких, заболевания центральных дыхательных путей, интерстициальная пневмония и плеврит. Характерные рентгенологические проявления в легких включают узелки, помутнение по типу «матового стекла», альвеолярные и интерстициальные заболевания и утолщение бронховаскулярного пучка, узловатое утолщение плевры.

При компьютерной томографии грудной клетки выявляют внутригрудную и медиастинальную лимфаденопатию, утолщение перибронховаскулярного интерстиция с субплевральной и/или перибронховаскулярной консолидацией или без нее, узелки и плевральные утолщения и/или образования [11]. Поражения плевры могут возникать как отдельно, так и при наличии поражений паренхимы легких.

Специфического диагностического теста на поражение грудной клетки при IgG4-C3 не существует. В диагностике существенную помощь оказывают результаты биопсии пораженного участка легких (поликлональный IgG4-лимфоплазмоцитарный инфильтрат, сториформный фиброз или облитерирующий флебит) и повышенный уровень IgG4 в сыворотке.

Поражение средостения при IgG4-C3 встречается редко. При этом может происходить сдавление жизненно важных структур средостения, что приводит к дисфункции органов. Ранее подобную патологию классифицировали как фиброзирующий медиастинит.

Возможна периваскулярная инфильтрация и инфильтрация стенки сосудов крупного калибра. Чаще поражаются адвентиций сосудов и периадвентициальные ткани, процесс может затрагивать аорту, легочные артерии, подвздошные артерии или подвздошные вены. Сосудистая стенка, вовлеченная в патологический процесс при IgG4-C3, склонна к образованию аневризм, а иногда и к расщелению или перфорации. При компьютерной томографии видно утолщение стенки аорты или иного сосуда, что соответствует воспалению, преимущественно локализованному в адвентиции. Поражение сосудов может имитировать первичные васкулиты крупных сосудов, такие как гигантоклеточный артериит и неспецифический аортоартериит. Хотя клинические признаки этих васкулитов при IgG4-C3 обычно отсутствуют.

Поражение поджелудочной железы — одно из частых и ярких клинических проявлений IgG4-C3. На долю аутоиммунного панкреатита при IgG4-C3 приходится 2 % из всех пациентов с хроническим панкреатитом. Панкреатит, связанный с IgG4, обозначают как аутоиммунный панкреатит типа 1.

Это заболевание характеризуется легкими абдоминальными симптомами, обычно без острых приступов панкреатита, иногда случайным появлением механической желтухи, повышением концентрации гаммаглобулинов в сыворотке крови, IgG и/или IgG4, диффузным, сегментарным или очаговым увеличением поджелудочной железы с капсулоподобным ободком низкой плотности на изображениях компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии (КТ/МРТ), гистопатологически обильной инфильтрацией лимфоцитами, IgG4-позитивными плазмочитами, фиброзом и облитерирующим флебитом [3].

У пациентов с аутоиммунным панкреатитом часто одновременно наблюдается грудная лимфаденопатия, поражение желчных протоков, реже встречается увеличение слезных и слюнных желез, ретроперитонеальный фиброз. Именно наличие этих вышеперечисленных экстрапанкреатических поражений помогает в диагностике панкреатита, связанного с IgG4.

В 20–75 % случаев исходом длительно текущего аутоиммунного панкреатита типа 1 является развитие сахарного диабета.

Поражения печени и желчных путей. Поражение печени при IgG4-C3 менее характерно. Это может проявляться псевдоопухолью печени и холангитом. Другие гистопатологические изменения со стороны печени можно отнести к реактивным изменениям, обусловленным IgG4-связанным холангитом или

аутоиммунным панкреатитом. Непросто различить первичное поражение печени при IgG4-C3, включая IgG4-аутоиммунный холангит, и реактивные обструктивные изменения в печени, обусловленные аутоиммунным панкреатитом.

Описан и аутоиммунный гепатит, связанный IgG4, с возрастанием количества IgG4-положительных плазматических клеток. IgG4-аутоиммунный гепатит характеризуется повышенными концентрациями сывороточного IgG4 и инфильтрацией IgG4-экспрессирующих плазматических клеток в печени. Биохимические исследования крови в большинстве случаев не позволяют различить IgG4-аутоиммунный гепатит и IgG4-неассоциированный аутоиммунный гепатит. В целом клиническая значимость IgG4-связанного аутоиммунного гепатита пока остается неясной и заслуживает дальнейшего изучения.

Другим типом печеночных проявлений IgG4-C3 является воспалительная псевдоопухоль печени. Псевдоопухоли печени подразделяются на два типа: фиброгистиоцитарная и лимфоплазмоцитарная, последняя является печеночным проявлением IgG4-C3 [12].

Наиболее распространенным вне панкреатического проявления аутоиммунного панкреатита типа 1 (IgG4-связанного) является склерозирующий холангит, который встречается у 70 % таких пациентов. Но без аутоиммунного панкреатита типа 1 склерозирующий холангит встречается редко.

Отличие от первичного склерозирующего холангита основано на результатах биопсии ткани (лимфоплазмоцитарная инфильтрация IgG4+, интерстициальный фиброз и/или облитерирующий флебит), повышенном уровне IgG4 в сыворотке крови и характерном ответе на глюкокортикоиды. Диагностике помогает наличие клинических проявлений IgG4-C3 в других органах [13].

Поражение почек. Почки при IgG4-C3 поражаются по типу тубулоинтерстициального нефрита. Гистологические данные включают лимфоплазмоцитарную инфильтрацию почечного интерстиция и наличие фиброза. При иммуногистохимическом исследовании находят увеличение числа IgG4-положительных плазматических клеток [14]. Тубулоинтерстициальный нефрит чаще развивается у мужчин (70–80 %) пожилого возраста (средний возраст 65 лет). У большинства из них имеются признаки вовлечения других органов (поджелудочная железа, слюнные, слезные железы и др.)

Забрюшинный или ретроперитонеальный фиброз — одно из наиболее часто встречающихся проявлений IgG4-C3 (от 10 до 30 %). Ранее этот фиброз считали «идиопатическим». С забрюшинным фиброзом может быть связан и аортит брюшного отдела аорты [15].

Основными симптомами ретроперитонеального фиброза являются боль в животе или пояснице, отек нижних конечностей, симптомы поражения ниж-

них мочевыводящих путей, потеря массы тела. Хронические воспалительные и фиброзные изменения распространяются от аорты и стенок подвздошной артерии к региональным структурам, таким как мочеточники, что может приводить к обструктивной уропатии и острой почечной недостаточности. Преобладает одностороннее поражение.

На КТ брюшной полости ретроперитонеальный фиброз выглядит как однородная периаортальная и околоподвздошная масса, которая может сдавливать соседние структуры и/или втягивать мочеточники кнутри. Эта ткань отечна и гиперклеточна.

Лимфаденопатия встречается примерно у 40 % пациентов вместе с другими клиническими или лабораторными проявлениями заболевания, но может быть начальной или единственной манифестацией. Обычно вовлекаются множественные группы лимфатических узлов; наиболее часто медиастинальные, интраабдоминальные и подмышечные. Увеличение лимфатических узлов, обычно выявляемое бессимптомно, необходимо дифференцировать от злокачественного новообразования, лимфом или многоочаговой болезни Кастлемана [16]. Особенно часто лимфаденопатия встречается у пациентов с аутоиммунным панкреатитом (80 %).

Поражения кожи встречаются нечасто и протекают в виде псевдолимфомы кожи, папул, бляшек и узелков. Поражения обычно появляются на волосистой части головы, лице, шее и ушной раковине. Макулы и буллы встречаются крайне редко [17].

Лабораторные данные. В общем анализе крови пациентов с IgG4-C3 обычно выявляется высокая СОЭ. Характерна диссоциация между высокой СОЭ, но относительно низким уровнем СРБ.

Высокозначимым лабораторным признаком IgG4-C3 является повышение сывороточного уровня IgG4 более 1,35 мг/л. Известны 4 подкласса IgG: IgG1 (70 %) > IgG2 (20 %) > IgG3 (6 %) > IgG4 (4 %). Иммуноглобулин G4 представляет собой наименьший подкласс иммуноглобулинов и составляет около 5 % от общего количества IgG. Это особый иммуноглобулин, который обычно считается невоспалительным из-за его неспособности активировать путь комплемента и генерировать иммунные комплексы. К сожалению, к данному признаку IgG4-C3 необходимо относиться крайне осторожно и взвешенно: он неспецифичен, может встречаться при других ревматических, инфекционных и опухолевых заболеваниях, может быть отрицательным даже при активном заболевании у 30 % пациентов, медленно реагирует на фоне успешной терапии [18].

По результатам метаанализа 2016 г. утверждается, что только повышения уровня IgG4 в сыворотке крови недостаточно для установления диагноза IgG4-

связанного заболевания. Предельное значение сывороточного IgG4 в диапазоне от 1,35 до 1,44 мг/л обладает чувствительностью 87 % и специфичностью 83 %. Предпочтительнее биопсия вовлеченного органа, когда это возможно [19]. IgG4 — маркер заболевания, а не патологический фактор, и повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови является следствием заболевания, а не его источником.

Важным лабораторным признаком IgG4-C3 может быть гипокомплементемия, проявляющаяся снижением уровней комплемента C3 или C4 ниже нижних пределов нормы, что напоминает уровни комплемента, наблюдаемые у пациентов с системной красной волчанкой или смешанной криоглобулинемией. Сниженный уровень комплемента встречается у 25–30 % пациентов с IgG4-C3 [20]. Механизм гипокомплементемии при IgG4-C3 остается неясным, так как IgG4 сам плохо связывает комплемент. Известно лишь, что пациенты с гипокомплементемией имеют более тяжелое течение заболевания, чем пациенты с нормальным уровнем комплемента [21].

Неясным остается и физиологическое значение повышения уровня IgE или эозинофилов, наблюдаемое примерно у 40 % пациентов. IgE часто заметно повышен, особенно у пациентов с эозинофилией и атопией, тогда как уровни IgA и IgM нормальные или повышены умеренно.

IgG4-C3 является важной причиной поликлональной гипергаммаглобулинемии. Повышенный уровень сывороточного IgG4 часто сопровождается увеличением IgG1, что вызывает поликлональную гипергаммаглобулинемию [22].

Пациенты с IgG4-C3 обычно имеют также повышенный уровень хелперных Т-клеток II типа (клеток Th2), а также повышенную экспрессию Th2-ассоциированных цитокинов, как интерлейкин (ИЛ)-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 [23].

Интерес представляют результаты исследования клинических и лабораторных особенностей IgG4-C3 на больших когортах пациентов японской и американской популяций [20, 24]. В табл. 1 представлены результаты этих исследований.

Если отдельные показатели или частота поражения отдельных органов у пациентов японской и американской популяций в основном совпадают, то интересен факт значительных разбежек в поражениях других органов. К примеру, частота поражения слюнных и слезных желез, орбиты, лимфоузлов, как и повышение уровня сывороточного IgG4 различались примерно в 2 раза. Неясно, это действительно объективная реальность в разных странах или же результаты статистики зависели от профиля лечебных отделений в клиниках, где концентрировались пациенты с определенными поражениями органов.

Клинические характеристики пациентов из двух больших опубликованных когорт

Показатели в процентах	Japan (n = 334)	Boston (n = 125)
Возраст при постановке диагноза	63,8 лет	55,2
Мужчин	61,4	60,8
Среднее количество пораженных органов (диапазон)	3,2 (1–11)	2,3 (1–7)
Повышение уровня сывороточного IgG4	>95	51
Слюнные железы	72,3	44,8
Слезные железы/орбита	57,1	22,4
Лимфоузлы	56,5	27,2
Легкие	23,4	17,6
Поджелудочная железа	25,5	19,2
Почки	23,7	12,0
Ретроперитонеальный фиброз/аорта	24,9	18,4/11,2

Диагностика. Не существует универсального анализа или метода для диагностики IgG4-C3. Во всех случаях требуется тщательное сопоставление клинической, иммунологической, рентгенологической и гистологической картины [25].

Золотым стандартом диагностики IgG4-C3 являются данные биопсии. Гистопатологическая картина в вовлеченных органах должна соответствовать следующим критериям: наличие плотных лимфоплазматических инфильтратов с преобладанием IgG4-положительных плазматических клеток в пораженной ткани; спиралевидный фиброз (storiform fibrosis); облитерирующий флебит; эозинофильная инфильтрация; соотношение IgG4+ клетки/IgG + клетки > 40 % [26].

Клинические симптомы варьируют в зависимости от пораженного органа или органов с развитием у некоторых пациентов серьезных осложнений. В патологический процесс практически может быть вовлечен любой орган.

Сегодня существенную помощь в диагностике оказывают классификационные критерии IgG4-связанного заболевания, предложенные в 2019 г. Американским колледжем ревматологии и Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (ACR/EULAR) [27]. В критериях ACR/EULAR предусмотрена пошаговая диагностика и предусмотрена система начисления баллов.

Шаг 1. Наличие критерия включения: учитываются характерные клинические или рентгенологические признаки поражения слюнных, слезных желез, легких, почек, ретроперитонеального пространства, щитовидной железы, твердой мозговой оболочки или лимфоплазмоцитарный инфильтрат неясной этиологии, выявленный в указанных органах.

Шаг 2. Отсутствие специальных критериев исключения.

Шаг 3. Оценка результатов исследования уровня IgG4, данных иммуногистохимии, характеристика увеличенных слезных и больших слюнных желез,

грудной клетки и грудной аорты, поджелудочной железы и билиарного тракта, почек, забрюшинного пространства.

И, наконец, шаг 4 — оценка полученных данных в баллах.

Сумма баллов < 20 указывает на то, что пациент не должен быть классифицирован как имеющий IgG4-C3; и, наоборот, сумма баллов ≥ 20 указывает на то, что пациент должен быть классифицирован как имеющий IgG4-C3.

В табл. 2 и 3 представлены классификационные критерии IgG4-связанного заболевания (ACR/EULAR, 2019).

Таблица 2

Классификационные критерии (ACR/EULAR, 2019) и критерии исключения IgG4-связанного заболевания

Критерии	Показатели
Клинические исключения	Лихорадка Резистентность к стероидам Лейкопения или тромбоцитопения Периферическая эозинофилия (> 3000 в 1 мм^3)
Серологические исключения	PR3 или MPO-ANCA положительные Анти-Ro или -La положительные Экстрагируемые ядерные антитела положительные Криоглобулины Специфические антитела, ассоциированные с другими заболеваниями
Радиологические исключения	Быстрое рентгенологическое прогрессирование Массивное поражение костного мозга (такие как болезнь Эрдгейма–Честера) Подозрение на инфекционный или опухолевый процессы
Морфологические исключения	Преимущественно гранулематозное воспаление Некротизирующий васкулит Злокачественная инфильтрация Преобладание гистиоцитарной инфильтрации Преобладание нейтрофильной инфильтрации Мультицентрическая болезнь Кастлемана Преобладание некроза Воспалительная псевдоопухоль

Таблица 3

Классификационные критерии (ACR/EULAR, 2019), критерии включения и оценка в баллах IgG4-связанного заболевания

Критерии	Характеристика	Баллы
Уровень IgG4	Нормальный	0
	Выше нормы, но не выше 2 верхних границ нормы	3,7
	От 2 до 5 верхних границ нормы	6,1
	Выше 5 верхних границ нормы	10,8

Критерии	Характеристика	Баллы
Иммуногистохимия	Неинформативная биопсия	0
	Плотный лимфоплазмоцитарный инфильтрат	3,7
	Лимфоплазмоцитарная инфильтрация + облитерирующий флебит	6,1
	Лимфоплазмоцитарная инфильтрация + спиралевидный фиброз	13,3
Увеличение слезных и больших слюнных желез	Вовлечена одна группа желез	5,9
	Вовлечены две и более группы желез	13,8
Грудная клетка и грудная аорта	Перибронховаскулярное и перегородочное утолщение	3,8
	Паравертебральная подобная бандажу мягкая ткань в грудной клетке	9,8
Поджелудочная железа и билиарный тракт	Диффузное увеличение поджелудочной железы (утрата дольчатости)	8,0
	Диффузное увеличение поджелудочной железы с капсулоподобным ободком	10,5
	Вовлечение поджелудочной железы и билиарного тракта	18,7
Почка	Гипокомплементемия	6,8
	Утолщение почечных лоханок и/или паренхимы	8,1
Забрюшинное пространство	Диффузное утолщение стенки абдоминальной части аорты	4,1
	Утолщение мягких тканей по окружности или переднелатеральное вокруг инфраренального отдела аорты или подвздошных артерий	7,8

Классификационные критерии IgG4-C3 ACR/EULAR не обязательно требуют биопсии или повышенного уровня IgG4 в сыворотке, но фокусируются на полной картине клинических, серологических, рентгенологических и патологических признаков в диагностическом процессе [27]. Сочетание обнаружения повышенного уровня IgG4 с клиническими проявлениями, результатами визуализации и биопсии органа делает этот биомаркер высокочувствительным показателем для диагностики IgG4-C3. Уровни IgG4 в сыворотке могут быть в пределах нормы на начальной стадии заболевания, у некоторых пациентов могут повышаться постепенно. Следовательно, пациенты с подозрением на IgG4-C3 должны повторно проходить скрининг на уровни IgG4 в сыворотке для окончательного диагноза.

Сегодня выделяют четыре клинических фенотипа IgG4-C3:

- тип 1 — панкреатогепатобилиарное заболевание;
- тип 2 — ретроперитонеальный фиброз и/или аортит;
- тип 3 — поражение головы и шеи;
- тип 4 — классический синдром Микулича с системным поражением.

Основные характерные типы (паттерны) поражений при IgG4-C3 встречаются со следующей частотой: с панкреатогепатобилиарными поражениями около 31 % пациентов, с ретроперитонеальным фиброзом/поражением аорты — 24 %, с поражением в области головы и шеи — 24 %, по типу синдрома Микулича с системными проявлениями — 22 % пациентов [28].

За последние 5 лет мы наблюдали 8 пациентов с IgG4-C3. Среди них было 3 пациента с поражением орбит (тип 3), один пациент с аутоиммунным панкреатитом (тип 1), один пациент с поражением печени и желчных протоков (тип 1), один пациент с поражением средостения и аорты (тип 2) и один пациент с преимущественным поражением лимфатических узлов и слюнных желез (тип 4).

При постановке диагноза IgG4-C3 необходимо провести дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями: бронхиальная астма, заболевания соединительной ткани с поражением грудной клетки, васкулиты с поражением грудной клетки (например, АНЦА-васкулит), саркоидоз, злокачественные опухоли, метастазы опухолей, мультицентрическая болезнь Кастлемана, гистиоцитоз (болезнь Розаи–Дорфмана, болезнь Эрдгейма–Честера), инфекции (вирус Эпштейна–Барр, туберкулез, гистоплазмоз), лимфома и перитуморальный инфильтрат, гиперэозинофильный синдром, тубуло-интерстициальный нефрит.

Лечение. До настоящего времени подходы к лечению IgG4-C3 остаются недостаточно разработанными. Не определено место базисных противовоспалительных средств, принципы поддерживающей терапии.

«Золотым стандартом» лечения IgG4-C3 на сегодняшний день по-прежнему остаются глюкокортикостероидные гормоны в средней дозировке. Это терапия первой линии. Большинство специалистов рекомендуют начинать лечение глюкокортикоидами с назначения преднизолона в дозе 0,6 мг/кг массы тела. В зависимости от активности или тяжести заболевания (симптомы, уровни IgG4 в сыворотке и данные визуализации) прием глюкокортикоидов в начальной дозе 30–40 мг преднизолона внутрь может продолжаться от 2 до 4 недель. При развитии клинического улучшения дозу преднизолона снижают за 3–6 месяцев до 5 мг/сут и продолжают прием препарата в дозе 2,5–5 мг/сут на протяжении 3 лет для профилактики обострений.

Существует и альтернативная схема лечения, когда прием преднизолона начинают с дозы 40 мг/сут и продолжают 4 недели. Затем дозу препарата снижают по 5 мг в неделю на протяжении 7 недель до полной отмены.

Отсутствие ответа на соответствующую дозу глюкокортикоидной терапии (преднизолон в дозе 0,6 мг/кг/день в течение 4 недель) считается критерием исключения для постановки диагноза IgG4-C3 [27].

К сожалению, у многих пациентов, получавших стероиды, при их отмене наступает обострение заболевания: в течение первых 6 месяцев — у 32 %, в течение 1 года — у 56 %, в течение 3 лет — у 92 % пациентов [29].

В последние годы все чаще используют анти-B-клеточную терапию ритуксимабом, направленную на истощение B-клеток. Это высокоэффективный метод лечения IgG4-C3, подтверждающий важность B-клеток в патофизиологии заболевания. Кроме активированных B-клеток свой вклад в образование воспалительных масс, состоящих из иммунных клеток и фиброзной ткани, возникающих при IgG4-C3, вносят макрофаги M2, популяция эффекторных CD4+T-клеток памяти с цитотоксической функцией (CD4+ CTL), фибробласты.

Ритуксимаб может применяться в виде монотерапии, он эффективен в случаях стероидорезистентности и не вызывает такое большое число побочных эффектов, как кортикостероидные гормоны [30]. Ритуксимаб — единственный препарат, который можно использовать для индукции ремиссии без комбинации с терапией кортикостероидами [31].

Пациентам, для которых ритуксимаб не доступен, назначают или азатиоприн (2 мг/кг/сут) или микофенолата мофетил (до 2,5 г/сут) — вторая линия терапии. Однако эффект этих препаратов оценен недостаточно.

Для прогнозирования риска обострения заболевания кроме оценки клинических проявлений исследуют уровень ряда лабораторных показателей: уровень сывороточного IgG4 ($> 1,35$ г/л), циркулирующих плазмобластов (> 900 /мл), сывороточного IgE (> 125 МЕ/мл), C3 ($< 0,80$ г/л) и C4 ($< 0,1$ г/л), циркулирующих эозинофилов ($> 0,5$ г/л) [32].

Заключение. IgG4-связанное заболевание — сегодня новая проблема в клинической медицине. Эта проблема касается терапевтов, хирургов, ревматологов, онкологов, стоматологов, окулистов, эндокринологов, нефрологов, врачей других специальностей. Врачам разных специальностей важно помнить о существовании IgG4-связанного заболевания.

Общими характеристиками для различных образований, составляющих заболевание, связанное с IgG4, являются наличие опухолевидных образований в пораженных органах, специфические гистопатологические характеристики, повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови, а также хороший ответ на лечение глюкокортикоидами.

Быстрый прогресс как в клинических, так и в фундаментальных исследованиях облегчил диагностику и лечение IgG4-C3. Это доброкачественное воспалительное заболевание не такое редкое, как ожидалось. Вместе с тем IgG4-C3 может серьезно повлиять на качество жизни пациентов или даже может быть опасным для жизни, когда поражает некоторые жизненно важные органы. Диа-

гностику, лечение и последующее наблюдение пациентов с IgG4-C3 следует проводить с междисциплинарным подходом под руководством ревматолога. Рецидивы IgG4-C3 не редкость.

ЛИТЕРАТУРА

1. *A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details* / H. Umehara [et al.] // *Mod. Rheumatol.* 2012. Vol. 22. P. 1–14.
2. *Stone, J. H. IgG4-related disease* / J. H. Stone, Y. Zen, V. Deshpande // *N. Engl. Med.* 2012. Vol. 366. P. 539–551.
3. *Okazaki, K. Current perspectives on autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease* / K. Okazaki, K. Uchida // *By Proc. Jpn. Acad. Ser.* 2018. Vol. 94. P. 412–427.
4. *Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on Nationwide Survey in 2009* / K. Uchida [et al.] // *Int. J. Rheumatol.* 2012. Vol. 2012. P. 358–371.
5. *High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis* / H. Hamano [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344 (10). P. 732–738.
6. *Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations* / J. H. Stone [et al.] // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64 (10). P. 3061–3067.
7. *IgG4-related intracranial disease* / S. Goulam-Houssein [et al.] // *Neuroradiol. J.* 2019. Vol. 32 (1). P. 29–35.
8. *Novel Advances in the study of IgG4-related disease in the eye and ocular adnexa* / X. Zhang [et al.] // *Ophthalmic Res.* 2022. Vol. 65. P. 605–614.
9. *Li, Y. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights* / Y. Li, E. Nishihara, K. Kakudo // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011. Vol. 23. P. 102.
10. *IgG4-ассоциированные заболевания в эндокринологии* / П. О. Румянцев [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* 2020. № 66 (2). С. 24–32.
11. *An update on IgG4-related lung disease* / A. T. Morales [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* 2019. Vol. 66. P. 18–24.
12. *Autoimmune hepatitis and IgG4-related disease* / K. Minaga [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25 (19). P. 2308–2314.
13. *Khosroshahi, A. A clinical overview of IgG4-related systemic disease* / A. Khosroshahi, J. H. Stone // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011. Vol. 23 (1). P. 57–66.
14. *Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis* / T. Saeki [et al.] // *Kidney Int.* 2010. Vol. 78 (10). P. 1016–1023.
15. *Clinical and prognostic significance of serum IgG4 in chronic periaortitis. An analysis of 113 patients* / F. Maritati [et al.] // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 693.
16. *Wick, M. R. Lymphadenopathy associated with IgG4-related disease: diagnosis and differential diagnosis* / M. R. Wick, D. P. O'Malley // *Semin. Diagn. Pathol.* 2018. Vol. 35. P. 61–66.
17. *IgG4-related skin manifestations in patients with IgG4-related disease* / T. Ikeda [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* 2013. Vol. 23. P. 241–245.
18. *Сокол, Е. В. Диагностическая ценность IgG4 сыворотки крови при IgG4-связанном заболевании: так ли она велика?* / Е. В. Сокол, М. В. Черкасова, А. В. Торгашина // *Современная ревматология.* 2019. № 13 (1). С. 52–57.
19. *Diagnostic Value of Serum IgG4 for IgG4-Related Disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis* / M. Hao [et al.] // *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95: e3785.

20. *New Clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases* / K. Yamada [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* 2017. Vol. 19 (1). P. 262.
21. *Clinical Characteristics of patients with IgG4-related disease complicated by hypocomplementemia* / Y. Fujita [et al.] // *Front Immunol.* 2022. Vol. 24 (13). P. 828122.
22. *Recognition and management of common, rare, and novel serum protein electrophoresis and immunofixation interferences* / C. R. McCudden [et al.] // *Clin. Biochem.* 2017. Vol. 51. P. 72–79.
23. *Wallace, Z. S. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review* / Z. S. Wallace, V. Deshpande, J. H. Stone // *Semin. Arthritis Rheum.* 2014. Vol. 43. P. 806–817.
24. *IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients* / Z. S. Wallace [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67 (9). P. 2466–2475.
25. *Immunoglobulin G4-related disease* / Z. S. Wallace [et al.] // *Clin. Chest. Med.* 2019. P. 583–97.
26. *Diagnosis of endocrine disease IgG4-related thyroid autoimmune disease* / M. Rotondi [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* 2019. Vol. 180 (5). R175–R183.
27. *The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease* / Z. S. Wallace [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* 2020. Vol. 72. P. 7–19.
28. *ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts* / Z. S. Wallace [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78 (3). P. 406–412.
29. *Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis* / T. Kamisawa [et al.] // *Gut.* 2009. Vol. 58. P. 1504–1507.
30. *Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab* / Z. S. Wallace [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* 2016. Vol. 55 (6). P. 1000–1008.
31. *Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders* / C. Kaegi [et al.] // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1990.
32. *Thoracic manifestations of IgG4-related disease* / R. Muller [et al.] // *Respirology.* 2023. Vol. 28. P. 120–131.

Н. Ф. Сорока, Е. В. Ивашков

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Гиперурикемия является актуальной проблемой современности и по различным оценкам встречается у 9–25 % населения в целом [1]. Гиперурикемия обычно определяется как концентрация мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови выше 420 мкмоль/л (7 мг/дл) [2]. Такой порог концентрации мочевой кислоты в плазме крови выбран не случайно, так как при его превышении риск кристаллизации МК в сыворотке значительно возрастает.

За нормальный уровень МК сегодня приняты цифры 360 мкмоль/л. При таком уровне мочевая кислота в крови не кристаллизуется, и приступы подагрического артрита не должны возникать. Нормы МК зависят от возраста, пола и обычно колеблются в пределах 210–420 мкмоль/л у мужчин и женщин в постменопаузе, а у женщин в пременопаузе — 156–342 мкмоль/л [3]. Наблюдаемые различия между полами объясняются стимулирующим действием эстрогенов на выведение МК почками [4].

Гиперурикемия может быть симптомной, когда сопровождается симптомами подагры, мочекаменной болезни или острой уратной нефропатии, или бессимптомной (повышенный уровень МК в сыворотке без каких-либо симптомов) [2].

Метаболизм и выведение мочевой кислоты. Мочевая кислота является конечным продуктом обмена пуринов у человека и человекообразных обезьян. Она образуется в организме из продуктов питания, богатых пуринами, и эндогенных источников (метаболизм нуклеиновых кислот). У людей отсутствует фермент уриказы, который расщепляет МК до хорошо растворимого аллантаина. Уриказы — это дополнительный фермент в метаболизме пуринов, который имеется у большинства млекопитающих, но не у человека. Образовавшаяся МК не метаболизируется дальше, а выводится через почки, на долю которых приходится около 70 % выделяемой МК сыворотки, или через кишечник с помощью его бактерий, где удаляется оставшихся 30 % [5].

В большинстве случаев гиперурикемия возникает на фоне недостаточной почечной экскреции (примерно в 90 % случаев), а с избыточной продукцией связано только 10 % случаев [5]. Соответственно дисбаланс между выработкой и выведением МК, зависящий главным образом от почечной экскреции, приводит к гиперурикемии (рис. 1).

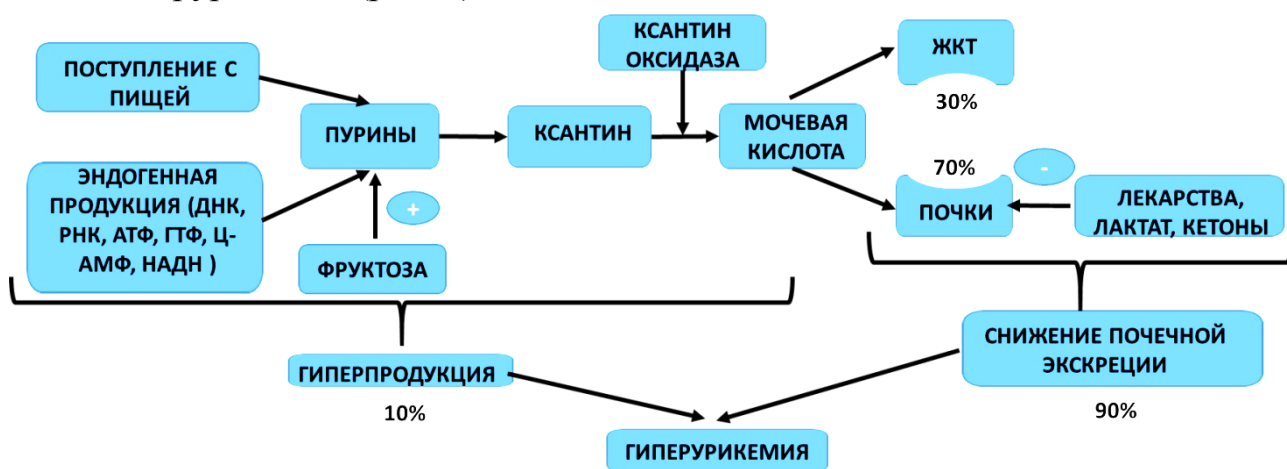


Рис. 1. Метаболизм и выведение мочевой кислоты из организма

МК является продуктом метаболизма гипоксантина при помощи фермента ксантиноксидоредуктазы, который представлен в организме человека двумя взаимоконвертируемыми формами: ксантиндегидрогеназа и ксантиноксидаза [6]. Ксантиндегидрогеназа является наиболее распространенной формой ксантиноксидоредуктазы *in vivo*. Она генерирует восстановленную форму никотинамидадениндинуклеотида, который проявляет антиоксидантную роль. Если ксантиноксидоредуктаза находится в гипоксической среде, она может превращаться в ксантиноксидазу [7]. Более того, избыточная выработка начальных активных форм кислорода, вызванная различными стимулами, может активировать ксантиноксидазу, которая остается основным источником активных форм кислорода [8].

С другой стороны, при образовании МК с участием ксантиноксидазы побочным продуктом реакции являются супероксидные анионы кислорода и другие свободные радикалы, что играет одну из ключевых ролей в патогенезе уратиндуцированных сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических расстройств. Следовательно, МК играет двойную антиоксидантную и окислительную роль в зависимости от окружающей среды и преимущественного пути ее метаболизма (рис. 2).

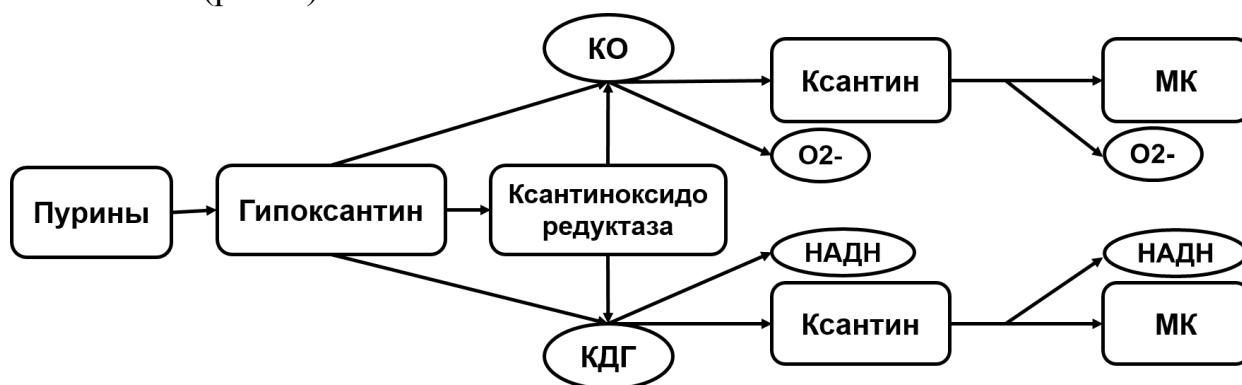


Рис. 2. Схема метаболизма мочевой кислоты с учетом изоформ ксантиноксидоредуктазы: КО — ксантиноксидаза; КДГ — ксантиндегидрогеназа; НАДН — никотинамидадениндинуклеотид

Полезные свойства МК. Мочевая кислота как антиоксидант обладает нейропротекторными свойствами и, таким образом, играет важную роль в развитии человеческого интеллекта [9]. Ее относят к одной из стигм гениальности. Она способствует нейтрализации глутамата и других свободных радикалов, что потенциально способствует уменьшению зоны пенумбры при остром нарушении мозгового кровообращения. В ряде исследований показано, что низкие концентрации МК были ассоциированы с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз [10, 11].

Так же мочевая кислота показала J-образную связь со смертностью от всех причин. Это означает, что как низкие, так и высокие ее концентрации были связаны с повышением смертности [12].

Нейтрализуя свободные радикалы, МК также может сдерживать мутагенез и тем самым снизить риск развития рака у людей и высших приматов. МК продемонстрировала также потенциальное защитное и антиоксидантное действие на мембраны эритроцитов [9]. Несмотря на множество гипотез, объясняющих функцию МК в организме человека, ее точная роль до сих пор раскрывается.

С другой стороны, МК способствует возникновению и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических расстройств. С каждым годом появляется все больше исследований, патогенетически связывающих развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических расстройств с гиперурикемией.

Бессимптомная гиперурикемия и артериальная гипертензия. Высокий уровень МК усугубляет воспалительную реакцию и окислительный стресс, что приводит к снижению синтеза оксида азота — главного релаксирующего фактора и усилению образования активных форм кислорода, что вызывает эндотелиальную дисфункцию. Эндотелиальная дисфункция играет решающую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза, приводя к серьезным сердечно-сосудистым событиям [13].

Воздействие МК на эндотелиальные клетки и гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов человека приводит к активации РААС, что увеличивает экспрессию ангиотензина II и рецепторов к ангиотензину, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [14]. ГМК экспрессируют URAT1, который участвует в реабсорбции МК. Она активирует специфическую митоген-активируемую протеинкиназу и индуцирует экспрессию циклооксигеназы-2. Эти белки стимулируют образование локального тромба и повышают экспрессию фактора роста тромбоцитов, который усиливает пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов. Влияние гиперурикемии на биологическое поведение гладкомышечных клеток сосудов может привести к ремоделированию сосудов, что способствует возникновению и прогрессированию артериальной гипертензии (АГ) [15].

МК участвует в воспалении сосудов и реакциях окислительного стресса, способствует повреждению эндотелия, окислению липопротеинов низкой плотности и перекисному окислению липидов, миграции макрофагов и их трансформации в пенистые клетки, пролиферации и миграции ГМК и гиперплазии интимы, тем самым способствуя развитию атеросклероза [15].

Эти механизмы потенциально способствуют развитию и прогрессированию АГ на ранних стадиях заболевания (рис. 3), в то время как длительно существующая АГ может привести к стойкому изменению кровеносных сосудов (например, атеросклероз, гипертрофия гладкой мускулатуры), когда связь гиперурикемии и артериального давления теряется [14].

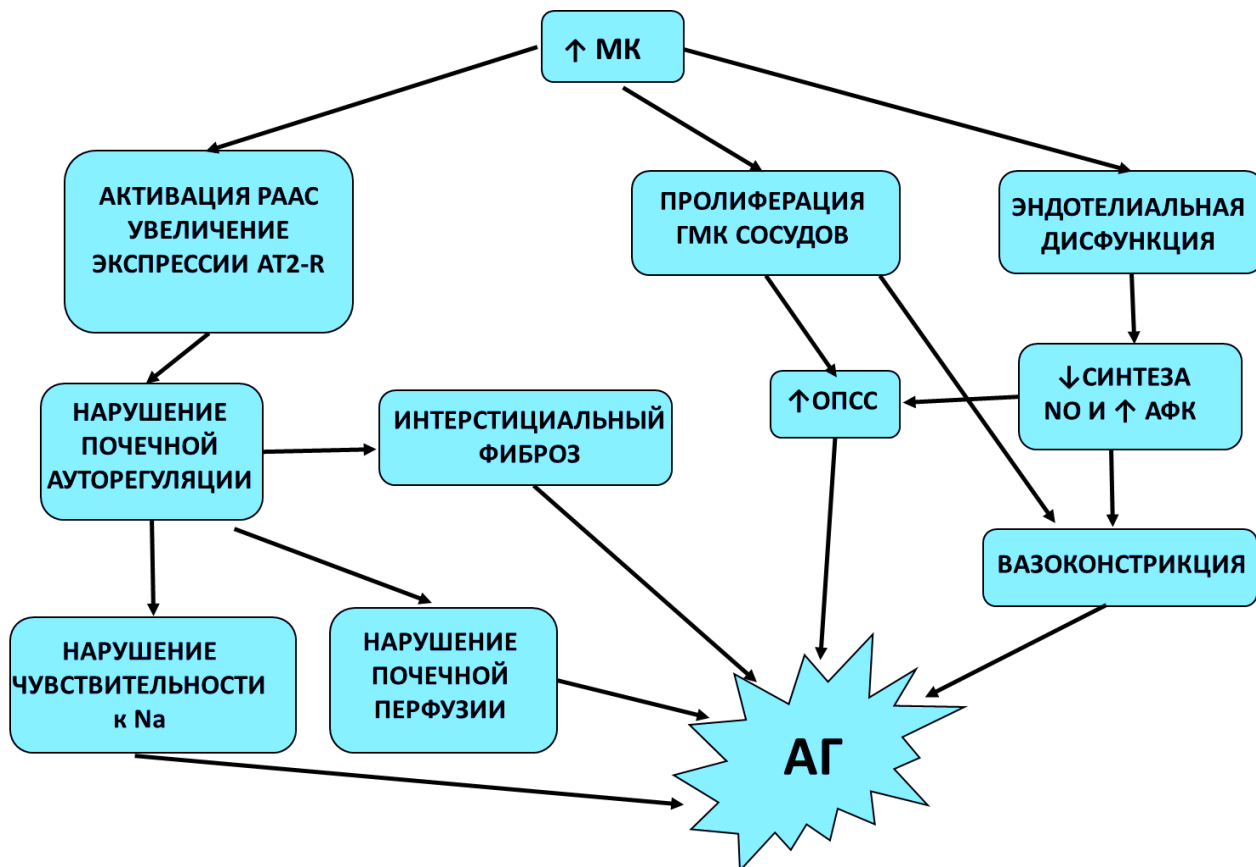


Рис. 3. Потенциальные механизмы уратиндуцированной артериальной гипертензии: ГМК — гладкомышечные клетки; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление; АФК — активные формы кислорода; R-AT2 — рецепторы ангиотензина-2

Проспективное рандомизированное исследование 5748 здоровых подростков (10-летнее наблюдение) показало, что повышенный уровень МК был тесно связан с гипертензией и метаболическим синдромом. В ретроспективном когортном исследовании 3584 пациентов с предгипертензивным состоянием также констатировано, что повышенный уровень МК был сильным маркером риска развития гипертензии от предгипертензии [13]. В другом крупномасштабном мета-анализе 55 607 субъектов в 18 проспективных когортных исследованиях было обнаружено, что на каждое увеличение сывороточного уровня МК на 1 мг/дл частота гипертензии увеличивалась на 13 % [13].

Гиперурикемия и ХСН. Воспаление и окислительный стресс играют важную роль в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности. Бессимп-

томная гиперурикемия вызывает повышение содержания маркеров воспаления, включая СРБ, интерлейкин (ИЛ)-6 и 8, альфа-фактор некроза опухоли (α -ФНО), которые независимо ассоциированы как с ХСН, так и с ИБС [14]. При ХСН α -ФНО способствует апоптозу миоцитов и может участвовать в патологическом ремоделировании желудочков. При ИБС α -ФНО и ИЛ-6 были связаны с тяжестью коронарных окклюзий [14].

Высокий уровень МК стимулирует выработку активных форм кислорода, ингибирует индуцированное инсулином поглощение глюкозы и, таким образом, приводит к резистентности миокарда к инсулину. Резистентность к инсулину может препятствовать поглощению глюкозы миокардом, нарушая липидный обмен, приводя к нарушению энергетического обмена в миокарде, что влияет на диастолическую и сократительную функции миокарда. Следовательно, высокая, вызванная МК, резистентность миокарда к инсулину может быть важным патогенетическим механизмом развития сердечной недостаточности [13].

Гиперурикемия встречается у 43–57 % пациентов с ХСН. На каждый 1 мг/дл повышения уровня МК в сыворотке крови наблюдается увеличение риска смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 4 % и 28 % соответственно (рекомендации ESC 2021 по лечению и диагностике ХСН/ОСН). В метаанализе (1456 пациентов с ХСН) уровень уратов в сыворотке крови более 420 мкмоль/л был связан с увеличением смертности от всех причин (относительный риск 2,13) [14].

Лекарственные средства, связанные с улучшением сердечно-сосудистых исходов, такие как ингибиторы SGLT2 (натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа) и ARNI (антагонисты рецепторов ангиотензина и неприлизина), продемонстрировали способность снижать уровень МК [16].

Гиперурикемия и фибрилляция предсердий. Последняя является одним из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма, ее основными факторами риска являются пожилой возраст, гипертония, ожирение, диабет, ХСН, пороки клапанов сердца и инфаркт миокарда. В последние годы многочисленные клинические исследования подтвердили связь гиперурикемии с фибрилляцией предсердий (ФП). МК также была независимым фактором риска тромба левого предсердия у пациентов с неклапанной ФП или с митральным стенозом [13]. Более того, гиперурикемия была независимо связана с увеличением диаметра левого предсердия, а увеличение левого предсердия тесно связано с возникновением ФП и тромбоза [17].

Бессимптомная гиперурикемия и сахарный диабет 2-го типа. Было показано, что *in vitro* МК ингибирует пролиферацию бета-клеток островков Лангерганса в поджелудочной железе. К тому же индуцированное уратами

снижение выработки оксида азота эндотелиальными клетками препятствует опосредованному инсулином поглощению глюкозы, что приводит к резистентности к инсулину (ИР) [14].

Эти изменения приводят к усилению компенсаторной секреции инсулина. Инсулин стимулирует синтез и секрецию эндотелина-1 в эндотелиальных клетках аорты. Эндотелин-1 является наиболее мощным сосудосуживающим средством; он может повышать периферическое сосудистое сопротивление, способствовать реабсорбции воды и натрия в почечных канальцах и стимулировать пролиферацию гладких мышц и клеток миокарда, вызывая тем самым ремоделирование сердечно-сосудистой системы и повышение артериального давления [15]. И наоборот, диабет может способствовать гиперурикемии, поскольку как резистентность к инсулину, так и гиперинсулинемия снижают клиренс уратов с мочой [14]. Исследование 7483 пациентов без диабета показало, что после коррекции уровней гиперлипидемии, АГ, ожирения и глюкозы в крови уровни сывороточной МК положительно коррелировали с гиперинсулинемией и индексом ИР [15].

Бессимптомная гиперурикемия в раннем взрослом возрасте является независимым фактором риска развития СД2 и инсулинорезистентности по сравнению с нормоурикемическим контролем (коэффициент риска для диабета — 1,87; для инсулинорезистентности — 1,36). Совокупный относительный риск СД 2-го типа составляет 6–11 % на каждое увеличение уровня МК в сыворотке крови на 60 мкмоль/л [14].

Таким образом, многочисленные научные данные свидетельствуют о связи между бессимптомной гиперурикемией и рядом сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипертензию, хроническую болезнь почек, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, фибрилляцию предсердий, хроническую сердечную недостаточность, нарушение жирового обмена, метаболический синдром. Протекает ли бессимптомно гиперурикемия или играет причинную роль в развитии этих заболеваний, остается областью исследований. До сих пор ученые сообщества расходятся во мнениях о необходимости лечения пациентов с бессимптомной гиперурикемией.

Мы также попытались установить частоту встречаемости бессимптомной гиперурикемии у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и при коморбидной патологии.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 410 медицинских карт стационарных пациентов, проходивших лечение в кардиологическом отделении ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии» в течение сентября-декабря

2022 г. Критерием отбора было наличие у пациентов хронических форм ИБС. Все пациенты были разделены на основную и контрольную группы.

Основную группу составили пациенты с гиперурикемией (МК крови ≥ 420 мкмоль/л). Таких оказалось 165 человек: медиана возраста — 9 лет (от 40 до 90 лет); структура по полу: мужчины — 92 (56 %), женщины — 73 (44 %). Из оставшихся медицинских карт случайным образом было отобрано 170 для формирования контрольной группы. В контрольную группу вошли пациенты без гиперурикемии: медиана возраста — 69 лет (от 48 до 92 лет); структура по полу: мужчины — 73 (43 %), женщины — 97 (57 %).

Для выявления корреляционных связей уровня мочевой кислоты и показателей биохимического анализа крови (уровень глюкозы в венозной крови, креатинина, мочевины, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ, уровень СРБ, мозговой формы натрийуретического пептида — ВNP) использовали корреляционный анализ по Спирмену. Для проверки нулевой гипотезы об отсутствии статистически значимой разницы между показателями биохимического анализа крови пациентов основной и контрольной групп использовался U-критерий Манна–Уитни для двух независимых выборок. Проведен анализ частоты встречаемости различных форм хронической ИБС и коморбидных состояний в контрольной и основной группах. Статистический анализ проводили в программе Statistica 13.

Результаты исследования

Бессимптомная гиперурикемия из 410 медицинских карт пациентов была выявлена в 165 (40,2 %) случаев. Медиана мочевой кислоты в основной группе составила 531 мкмоль/л. В контрольной группе медиана мочевой кислоты была равной 341,2 мкмоль/л. Среди пациентов с гиперурикемией в нашей выборке преобладали мужчины, а в контрольной группе — женщины. Эти данные подтверждают эпидемиологические исследования о большей распространенности гиперурикемии среди мужчин.

По результатам исследования установлена прямая, слабая, но статистически значимая ($p < 0,05$) корреляционная связь ($r = 0,21$) между уровнем МК и глюкозой плазмы крови. Найдена умеренная, статистически значимая ($p < 0,05$), прямая корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и мочевины ($r = 0,43$) / креатинина ($r = 0,42$), что свидетельствует в пользу того, что в формировании гиперурикемии важную роль вносит нарушение функции почек. Выявлена умеренная, статистически значимая ($p < 0,5$) обратная корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и СКФ ($r = -0,38$), что не противоречит вышеизложенным предположениям. Установлена умеренная, статистически значимая ($p < 0,05$) прямая корреляционная связь между уровнем мочевой

кислоты и BNP ($r = 0,48$), что подтверждает связь уровня МК с тяжестью ХСН. Не обнаружено статистически значимой ($p = 0,44$) корреляционной связи между уровнем МК и СРБ ($r = 0,06$).

При анализе статистической значимости разницы показателей фильтрационной функции почек и глюкозы между пациентами основной и контрольной групп с помощью U-критерия Манна–Уитни выявлено: уровень глюкозы в среднем был более высоким на 0,59 ммоль/л в основной группе ($p = 0$), чем среди пациентов контрольной группы. Уровень мочевины в среднем был выше на 2,75 ммоль/л, а креатинина — на 23,1 мкмоль/л среди основной группы по сравнению с контрольной ($p = 0$). Показатель СКФ в среднем был ниже на 19,2 мл/мин в основной группе, чем в контрольной. Эти результаты подтверждают вышеизложенные выводы (табл. 1).

Таблица 1

Анализ статистической разницы между показателями функций почек и глюкозой среди пациентов основной и контрольной групп с помощью U-критерия Манна–Уитни

Показатели	Ме основной группы (n=165)	Ме контрольной группы (n=170)	p	Сопоставление показателей в группах
Глюкоза, ммоль/л	6,2	5,61	0	Медиана глюкозы в основной группе больше на 0,59 ммоль/л
Мочевина, ммоль/л	9,9	7,15	0	Медиана мочевины в основной группе больше на 2,75 ммоль/л
Креатинин, мкмоль/л	105	81,9	0	Медиана креатинина в основной группе больше на 23,1 мкмоль/л
СКФ, мл/мин	53	72,2	0	Медиана СКФ в основной группе ниже на 19,2 мл/мин

Среди пациентов основной группы АГ была выявлена в 160 случаях (97 %), в контрольной — в 168 случаях (98,8 %). Для пациентов с хроническими формами ИБС и гиперурикемией характерна более частая встречаемость тяжелой степени АГ: в основной группе частота АГ 3-й степени — 12,5 % ($n = 20$), в контрольной — 4,1 % ($n = 7$).

Среди пациентов основной группы ($n = 165$) структура хронической сердечной недостаточности по функциональным классам NYHA была следующей: ФК1 — 1,9 % ($n = 3$); ФК2 — 57,5 % ($n = 95$); ФК3 — 36,2 % ($n = 60$); ФК4 — 4,4 % ($n = 7$). У пациентов контрольной группы ($n = 170$) структура ХСН по NYHA следующая: ФК1 — 11,7 % ($n = 20$); ФК2 — 71,8 % ($n = 122$); ФК3 — 16,5 % ($n = 28$).

Таким образом, у пациентов с гиперурикемией в 2,5 раза чаще встречается тяжелая степень ХСН — ФК3 и ФК4, а по Стражеско–Василенко (Н2Б и Н3) — в 4,2 раза чаще, чем среди пациентов контрольной группы.

В проведенном исследовании выявлена выраженная разница в частоте встречаемости фибрилляции предсердий: персистирующая и перманентная формы ФП среди пациентов основной группы выявлены в 104 случаях (63 %), а среди пациентов контрольной группы — только в 60 случаях (35,3 %) (рис. 4).

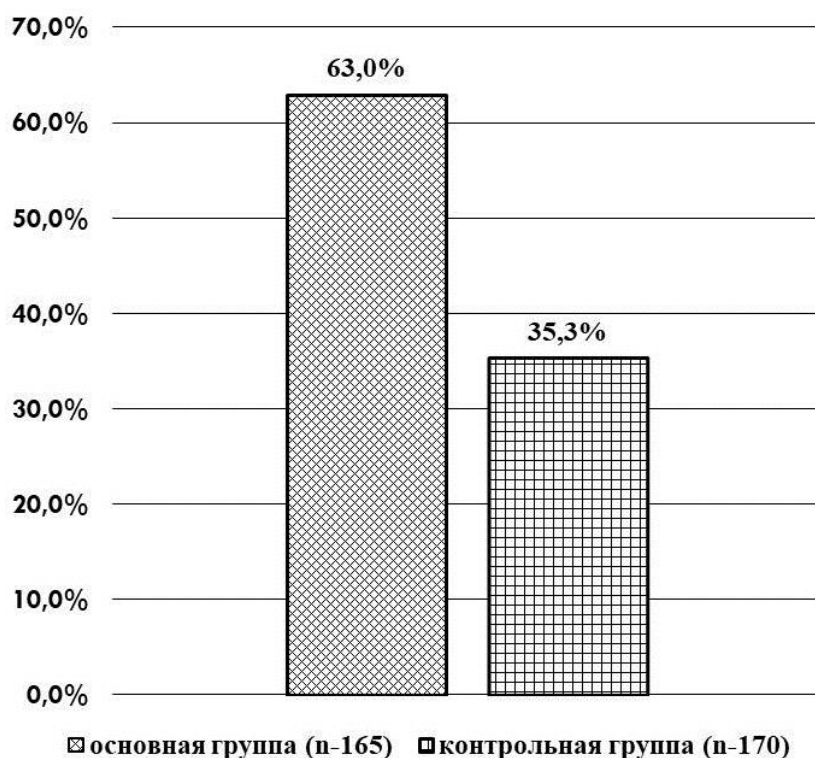


Рис. 4. Частота ФП среди пациентов основной и контрольной групп, отношение шансов — 3,13 (ДИ 95 % 3,13 ± 0,45)

Среди пациентов с бессимптомной гиперурикемией метаболический синдром (МС) выявлен в 89 (54 %) случаях, СД 2-го типа — в 56 (34 %) случаях. А пациенты контрольной группы МС имели в 69 (40,5 %) случаях, СД 2-го типа — в 32 (18,8 %) случаях.

Среди пациентов с бессимптомной гиперурикемией нарушение жирового обмена (НЖО) было зарегистрировано в 46 (27,8 %) случаях, из них НЖО 1-й степени — в 6 % (n = 10); НЖО 2-й степени — в 9,7 % (n = 16); НЖО 3-й степени — в 12,1 % (n = 20), а НЖО 2-й и 3-й степени — в 48 (21,8 %) случаях. А среди пациентов контрольной группы НЖО зарегистрировано в 40 случаях (23,5 %), из них НЖО 1-й степени — в 13,5 % (n = 23); НЖО 2-й степени — в 8,2 % (n = 14); НЖО 3-й степени — в 1,8 % (n = 3), а НЖО 2-й и 3-й степени — только в 17 (10 %) случаях (рис. 5).

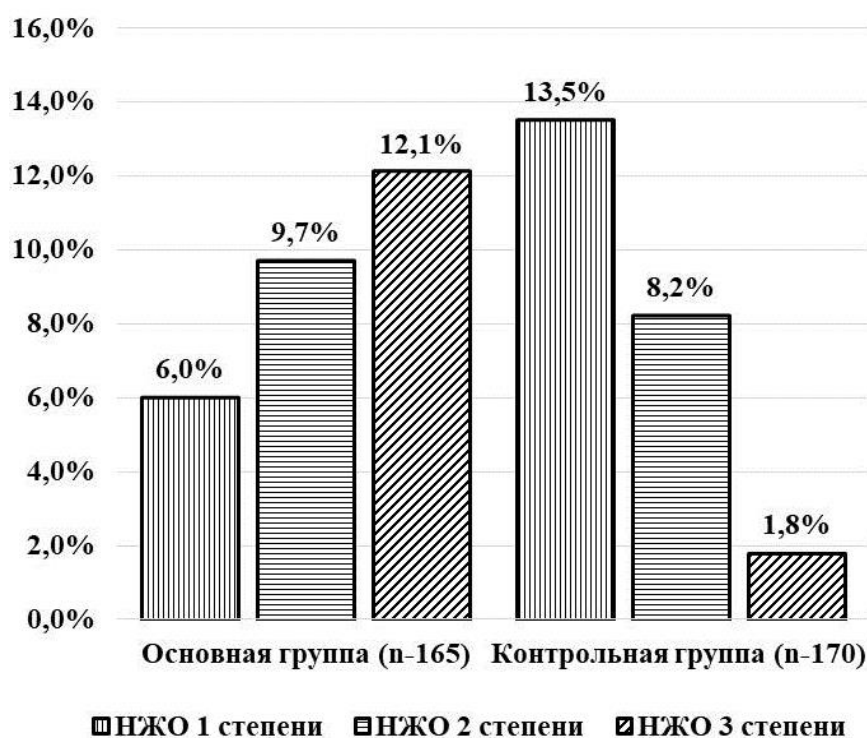


Рис. 5. Частота НЖО по степеням тяжести среди основной и контрольной групп

Заключение

Исходя из результатов проведенного исследования и данных других клинических исследований, можно сделать вывод о важности гиперурикемии как фактора риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых и других коморбидных заболеваний, а также общей смертности.

Среди пациентов с ИБС гиперурикемия встречалась в 40,2 % случаев (ДИ 95 % $40,2 \pm 4,8$ %), у мужчин чаще по сравнению с женщинами. Выявлена прямая умеренная статистически значимая корреляционная связь между уровнем мочевой кислоты и показателями фильтрационной способности почек, глюкозой и BNP.

У пациентов с различными формами ИБС и гиперурикемией на 27,7 % чаще по сравнению с контрольной группой встречается ФП (персистирующая и перманентная формы), (ОШ — 3,13 (ДИ 95 % $3,13 \pm 0,45$), отмечается более тяжелая степень АГ, более высокая степень тяжести ХСН. СД 2-го типа и метаболический синдром на 15,2 % и 13,5 % соответственно, НЖО высокой степени чаще встречаются среди пациентов с гиперурикемией.

Стоит ли корректировать бессимптомную гиперурикемию?

Благодаря накопленным научным данным по патогенетическим механизмам влияния гиперурикемии на сосуды, становится понятной положительная роль уратснижающей терапии при сердечно-сосудистой патологии. Хотя неоспоримых доказательств эффективности такой терапии пока не существует, с каждым

днем накапливается все больше опыта и результатов, указывающих на пользу такой стратегии в первичной, вторичной и третичной профилактике ССЗ.

Скрининг ССЗ у пациентов с повышенным уровнем МК и коррекция гиперурикемии у пациентов с сердечно-сосудистым риском подробно рассмотрен в «Консенсусе экспертов по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском» [18].

По мнению экспертов, целевой уровень МК должен быть ниже 360 мкмоль/л у пациентов с гиперурикемией и ниже 300 мкмоль/л у пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. По крайней мере, это касается пациентов, имеющих два из шести факторов риска: артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, ХБП, инфаркт миокарда в анамнезе или инсульт.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments* / C. L. Benn [et al.] // *Front Med. (Lausanne)*. 2018. Vol. 5. P. 160.
2. *Dincer, H. E. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat* / H. E. Dincer, A. P. Dincer, D. J. Levinson // *Cleve Clin. J. Med.* 2002. Vol. 69 (8). P. 594, 597, 600–602.
3. *Chen, C. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: an overview* / C. Chen, J-M. Lü, Q. Yao // *Med. Sci. Monit.* 2016. Vol. 22. P. 2501–2512.
4. *Hak, A. E. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women — The Third National Health and Nutrition Examination Survey* / A. E. Hak, H. K. Choi // *Arthritis Res. Ther.* 2008. Vol. 10. R116.
5. *Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: narrative review of a treatment controversial* / T. Eleftheriadis [et al.] // *J. Adv. Res.* 2017. Vol. 8 (5). P. 555–560.
6. *Kang, D. H. Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant* / D. H. Kang, S. K. Ha // *Electrolyte Blood Press.* 2014. Vol. 12. P. 1–6.
7. *Kaplan, J. M. Hypoxia-inducible factor and its role in the management of anemia in chronic kidney disease* / J. M. Kaplan, N. Sharma, S. Dikdan // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. P. 389.
8. *Allopurinol protects human glomerular endothelial cells from high glucose-induced reactive oxygen species generation, p53 overexpression and endothelial dysfunction* / T. Eleftheriadis [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* 2018. Vol. 50. P. 179–186.
9. *Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance — a narrative review* / M. Skoczyńska [et al.] // *Reumatologia.* 2020. Vol. 58 (5). P. 312–323.
10. *Stamp, L. Urate-lowering therapy for asymptomatic hyperuricaemia: a need for caution* / L. Stamp, N. Dalbeth // *Semin. Arthritis Rheum.* 2017. Vol. 46 (4). P. 457–464.
11. *A double-edged sword: uric acid and neurological disorders* / P. Fang [et al.] // *Brain. Disord. Ther.* 2013. Vol. 2 (2). P. 109.
12. *Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals with CKD* / A. Srivastava [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* 2018. Vol. 71 (3). P. 362–370.
13. *Yu, W. Uric acid and cardiovascular disease: an update from molecular mechanism to clinical perspective* / W. Yu, J. D. Cheng // *Front. Pharmacol.* 2020. Vol. 11. P. 582–680.
14. *Yip, K. Asymptomatic hyperuricemia* / K. Yip, R. E. Cohen, M. H. Pillinger // *Current Opinion in Rheumatology.* 2020. Vol. 32 (1). P. 71–79.

15. *Waheed, Y.* Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease / Y. Waheed, F. Yang, D. Sun // *Korean J. Intern. Med.* 2021. Vol. 36 (6). P. 1281–1293.

16. *Hyperuricemia, the heart, and the kidneys — to treat or not to treat?* / T. Petreski [et al.] // *Ren. Fail.* 2020. Vol. 42 (1). P. 978–986.

17. *Black-Maier, E.* Editorial Commentary: Prevention and treatment of atrial fibrillation: Is hyperuricemia the next target? / E. Black-Maier, J. P. Daubert // *Trends Cardiovasc. Med.* 2019. Vol. 29 (1). P. 48–49.

18. *Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update* / C. Borghi [et al.] // *Cardiol. J.* 2021. Vol. 28 (1). P. 1–14.

Е. Л. Трисветова

ПРИЧИНЫ ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ И ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ КАШЕЛЬ

Механизмы и причины хронического кашля

Защитной рефлекторной реакцией организма на выведение из дыхательных путей инородных тел, измененного трахеобронхиального секрета является кашель. Возникновение кашля обусловлено раздражением чувствительных нервных окончаний рефлексогенных зон в ротовой полости, придаточных пазухах носа, гортани, голосовых связках, глотке, наружном слуховом проходе, евстахиевой трубе, трахее и ее бифуркации, местах деления бронхов, плевре, перикарде, диафрагме, дистальной части пищевода и желудка, которое передается через афферентные волокна тройничного, языкоглоточного, верхнего гортанного и блуждающего нервов в «кашлевой» центр продолговатого мозга [1].

В проксимальных отделах респираторного тракта локализуются ирритантные рецепторы, реагирующие на механические, термические и химические раздражители. Более дистально расположены С-рецепторы, реагирующие на провоспалительные медиаторы (простагландины, брадикинины, субстанция Р и др.). Через эфферентные волокна возвратного, гортанного, диафрагмального, спинномозговых (С₁ и С₄) нервов импульс поступает к мышцам грудной клетки, диафрагмы, брюшного пресса, и возникает кашель.

Условно выделяют четыре фазы кашля как составляющие рефлекторной дуги, первая фаза является частью афферентного пути, три последующих — эфферентного пути [2]:

– рецепторная фаза: происходит раздражение кашлевых рецепторов, которые активируются и посылают импульсы в центр по блуждающему нерву;

– фаза вдоха: при быстром вдохе (в среднем составляет 50 % жизненной емкости легких) широко открывается голосовая щель за счет сокращения черпаловидного хряща;

– фаза сжатия: голосовая щель после открытия быстро закрывается за счет сокращения мышц черпаловидных хрящей с последующим приведением голосовых связок; в то же время сокращаются мышцы живота и другие экспираторные мышцы, вызывая повышение внутрилегочного давления и сдавление альвеол и бронхиол;

– фаза выдоха: под действием отводящей мышцы черпаловидных хрящей открываются голосовые связки и надгортанник, что приводит к выхождению воздуха из дыхательных путей, при этом полное расслабление мышц диафрагмы способствует продолжительному выдоху.

Кашель определяют по продолжительности: острый — до 3 недель, подострый — 3–8 недель и хронический — более 8 недель. Хронический кашель является наиболее распространенным, по данным W. J. Song и соавт. он встречается примерно у 2–18 % населения [3]. Контингент пациентов с хроническим кашлем составляют преимущественно люди среднего возраста, часто женщины (66–73 %), у которых предполагают повышенную чувствительность к раздражению кашлевых рецепторов респираторного тракта [4, 5]. Кашель относится к одной из самых распространенных причин, по поводу которых пациенты обращаются за медицинской помощью. Хронический кашель с мокротой связан с повышенной смертностью от всех причин и в том случае, когда функция легких не нарушена [6].

Кашель как симптом характеризуется пациентом субъективно, вместе с тем разработаны объективные методы оценки кашля. В частности, для пациентов с кашлем разработаны опросники качества жизни (Leicester Cough) и влияния на психическое здоровье, измерение частоты и интенсивности кашля (туссография, холтеровское мониторирование со специальным датчиком регистрации кашля и др.), чувствительности к кашлевому рефлексу и его подавлению [7].

Длительно существующий кашель оказывает неблагоприятное влияние на многие органы и системы человека. К причинам развития осложнений относят значительное повышение внутригрудного давления (до 300 мм рт. ст.) и высокую скорость экспираторного потока воздуха (85 % от скорости звука) во время кашля [8]. При кашле, в частности, надсадном с длительными приступами, возникают следующие осложнения [3, 4]:

– респираторная система: пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперитонеум, кровохарканье, переломы ребер, повреждение гортани;

– сердечно-сосудистая система: снижение артериального и повышение венозного давления, аритмии сердца, кровоизлияния (конъюнктивальные), разрывы вен назальных, пищеводных или ректальных;

– центральная нервная система: синкопе (беттолепсия), головная боль, головокружение, кровоизлияние в головной мозг или сетчатку глаза, пролапс диска в шейном отделе позвоночника;

– пищеварительная система: рвота, формирование диафрагмальной и увеличение паховой грыжи, перфорация пищевода;

– мочевыводящая система: недержание мочи;

– другие: миалгии в области грудной клетки и живота, разрыв (надрыв) прямой мышцы живота, петехиальная сыпь, расхождение послеоперационных швов, повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови, ухудшение качества жизни, снижение физической и интеллектуальной активности, нарушение сна, утомляемость, депрессия.

К причинам хронического кашля относится более 50 заболеваний, среди которых следующие сопровождаются непродуктивным кашлем [5, 8]:

– заболевания верхних дыхательных путей;

– заболевания желудочно-кишечного тракта: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;

– заболевания легких: хроническая обструктивная болезнь легких, новообразования легких, интерстициальные заболевания легких, туберкулез легких, саркоидоз легких;

– объемные образования средостения;

– заболевания сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность, перикардиты;

– системные заболевания соединительной ткани: системный склероз, синдром Шегрена;

– метаболические нарушения: подагра, респираторный оксалоз;

– рефлекторный фактор: при патологии среднего уха, наружного слухового прохода;

– психогенный фактор;

– ятрогенные факторы: эндоскопические исследования, применение лекарственных средств, вызывающих кашель.

Самыми частыми причинами хронического кашля являются бронхиальная астма, постназальный затек, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. При исключении возможных причин необъяснимый хронический кашель рассматривают как самостоятельный синдром, характеризующийся неврогенной гипер-

чувствительностью и нейроиммунной дисфункцией, известной как синдром гиперчувствительности к кашлю [9].

Распознавание причин хронического кашля необходимо начинать с анамнестических данных, указывающих на применение лекарственных средств, и связи кашля с началом лечения определенным препаратом. После отмены препарата доказательством связи кашля с лекарственным средством служит разрешение симптома в течение 1–4 недель.

Лекарственные средства, вызывающие кашель

Учитывая средний возраст пациентов с хроническим кашлем и наличие, как правило, у них нескольких заболеваний, необходимо определить какие препараты принимает пациент. К лекарственным средствам, вызывающим кашель, относятся следующие: ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), высоко селективный ингибитор дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), статины, опиоиды (фентанил, морфин), аналог простагландина F_{2α} и селективный агонист FP-рецепторов латанопрост, противоэпилептический препарат топирамат, противосудорожное средство фенитоин, противоопухолевый цитостатический препарат метотрексат, иммуносупрессивный препарат микофенолат мофетил, иммунодепрессивный препарат лефлуномид, ингибитор протонной помпы омепразол, интерферон и рибавирин, препараты золота, нитрофураны, сульфасалазин, амиодарон и др. [10, 11].

Ингибиторы АПФ. Группа препаратов, широко используемых для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, снижающих риск серьезных сердечно-сосудистых событий и влияющих на прогноз жизни пациентов. Кардиопротективное действие ингибиторов АПФ обусловлено ингибированием превращения ангиотензина I в ангиотензин II, альдостерона в плазме крови, увеличением секреции ренина и повышением уровня брадикинина.

С момента первого применения пероральных препаратов группы (с конца 1970-х годов) отмечен нежелательный эффект в виде стойкого непродуктивного кашля. Кашель, вызванный ингибитором АПФ, возникает в течение нескольких часов или через несколько дней, либо недель после приема первой дозы препарата. Некурящих женщин пожилого возраста кашель беспокоит чаще по сравнению с мужчинами. Принадлежность к определенным расам (негроидной и желтой) является фактором риска развития кашля. Причина расовых различий в частоте появления кашля на фоне терапии ингибиторами АПФ не установлена. Вероятно, имеются расовые различия в фармакокинетике и фармакодинамике ингибиторов АПФ и чувствительности кашлевого рефлекса [12].

Кашель, часто упорный, начинается с першения в глотке, усиливается в горизонтальном положении человека, не купируется противокашлевыми препаратами, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью возникает чаще по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией. У лиц с сахарным диабетом кашель возникает чаще по сравнению с пациентами без диабета. Кашель возникает реже при приеме препарата перед сном или в комбинации с БКК, либо диуретиками.

Распространенность кашля при приеме ингибиторов АПФ достигает 20–30 % у пациентов в Японии, в странах Западной Европы встречается реже — в 5–10 % случаев [10].

Механизмы появления кашля при применении ингибитора АПФ остаются неясными, считают, что кашель обусловлен бронхиальной гиперреактивностью, повышенной генетической восприимчивостью человека (полиморфизм генов, кодирующих рецептор брадикинина, катаболизм и деградацию АПФ и аминокептидазу P), накоплением брадикинина или вещества P, деградирующих в верхних и нижних дыхательных путях. Брадикинин, в свою очередь, повышает активность фосфолипазы A, что приводит к образованию производных арахидоновой кислоты (лейкотриены, гистамин, простагландины I₂, E₂), которые вызывают кашель и бронхоспазм. При применении препаратов группы ингибиторов АПФ, имеющих более выраженное влияние на компоненты тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), кашель появляется реже по сравнению с остальными представителями (рис.) [12].

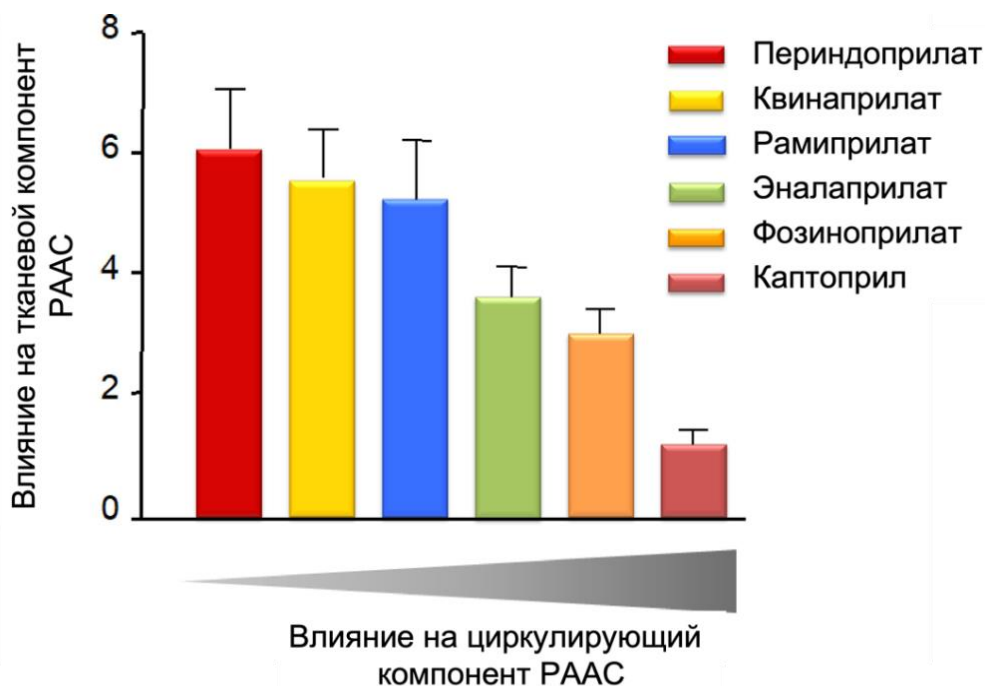


Рис. Сопоставление влияния на тканевую РААС метаболитов ингибиторов АПФ и каптоприла

Кашель исчезает после отмены ингибитора АПФ в течение 2–8 месяцев. Добавление БКК к ингибиторам АПФ снижает кашлевой рефлекс путем ингибирования синтеза простагландинов и Ca^{++} -зависимого высвобождения глутамата, влияющего на передачу рефлекса в центральной нервной системе. Антагонисты тромбоксана, хромогликат натрия, теофиллин, индометацин, сульфат железа уменьшают кашель, вызванный ингибиторами АПФ, их назначение рассматривается в случаях наличия показаний для их применения, или при невозможности отменить ингибитор АПФ.

БРА. Препараты группы БРА применяют при артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, нефропатиях. Показаниями к назначению при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, в первую очередь, является непереносимость или появление нежелательных эффектов (ангионевротический отек и кашель) ингибиторов АПФ.

Препараты класса БРА блокируют ангиотензиновые рецепторы типа 1, тем самым ослабляют негативные эффекты ангиотензина II, и обуславливают гиперренинемию с компенсаторным повышением образования ангиотензина II, вызывающего дополнительную стимуляцию рецепторов 2 типа. Стимуляция рецепторов типа 2, представленных в центральной нервной системе, эндотелии сосудов, надпочечниках, органах репродукции (яичники, матка), ведет к вазодилатации, антипролиферативному эффекту, дифференцировке и развитию тканей, росту эндотелиальных клеток, увеличению выработки оксида азота и натрийурезу.

Во многих исследованиях отмечено, что при назначении БРА частота появления кашля сопоставима с частотой при применении плацебо. Вместе с тем возникновение кашля отмечено у пациентов с индивидуальной гиперчувствительностью к кашлю, бронхиальной гиперреактивностью и в результате повышения уровня брадикинина из-за снижения метаболизма АПФ и нейтральной эндопептидазы [13].

Статины. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — статины — являются гиполипидемическими препаратами, среди нежелательных эффектов которых изредка отмечают кашель. Механизмы возникновения кашля обсуждаются, одним из них считают усиление бронхиальной или кашлевой рефлекторной гиперчувствительности, обусловленной стабилизацией мРНК эндотелиальной синтазы оксида азота, обуславливающей повышение экспрессии ферментов и синтеза оксида азота, повышающих чувствительность к кашлевому рефлексу. Другим механизмом называют усиление статинами синтеза простаглицлина, вызывающего появление кашля. После прекращения применения статинов кашель исчезает в течение 7–15 дней [11, 14].

БКК. Препараты группы применяют в кардиологии избирательно для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности. БКК, влияя на трансмембранный вход Са по медленным каналам, уменьшают силу сокращения миокарда и потребность в кислороде, снижают тонус гладкой мускулатуры стенок сосудов, устраняют их спастическое сокращение. Не оказывая прямого действия на органы дыхания, БКК вызывают расслабление нижнего сфинктера пищевода и появление гастроэзофагеального рефлюкса. Кашель в этом случае появляется без симптомов диспепсии, усугубляется после еды и при наклоне туловища. В исследованиях отметили, что гастроэзофагеальный рефлюкс реже вызывает дилтазем по сравнению с амлодипином и верапамилом [15].

Для диагностики кашля, вызванного гастроэзофагеальным рефлюксом при применении БКК, отменяют препарат на три месяца и наблюдают за интенсивностью и частотой кашля.

Бета-адреноблокаторы. Группа препаратов, применяемая в кардиологии для лечения ишемической болезни сердца, аритмий, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Неселективные β -адреноблокаторы действуют на оба основных типа β адренорецепторов — β_1 и β_2 , селективные — избирательно на β_1 -рецепторы (вызывают антигипертензивный и кардиопротективный эффект). Неселективные β -адреноблокаторы, блокируя β_2 -рецепторы бронхов, могут вызвать спазм мелких и средних бронхов и/или появление кашля без ухудшения функции внешнего дыхания. Селективные β -адреноблокаторы при увеличении дозы нередко утрачивают селективность и изредка вызывают развитие побочных эффектов, характерных для неселективных препаратов. Гиперчувствительность к кашлевому рефлексу и гиперреактивность дыхательных путей также обуславливают появление кашля при применении β -адреноблокаторов [16].

Опиоиды. Препараты группы обезболивающего и седативного действия используют в анестезиологии с целью анальгезии, уменьшения возбудимости пациентов. Одним из распространенных нежелательных эффектов при применении этой группы препаратов является кашель. Частота возникновения кашля составляет 28–66 %, вместе с тем распространенность его выше, поскольку отмечают, что использованные в комбинации с опиоидами пропофол, лидокаин и другие препараты могут частично ингибировать этот эффект [17].

Одним из механизмов развития кашля является подавление активности симпатического отдела и повышение влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, вызывающее кашель и бронхоконстрикцию. К другим причинам развития кашля относят избыточное высвобождение гистамина под влиянием морфина, фентанила, инициирующее посредством влияния на

ствол мозга возбудимость быстро адаптирующихся рецепторов или рецепторов блуждающего нерва, расположенных на слизистой оболочке проксимальных бронхов. Опиоиды могут стимулировать тучные клетки органов дыхания, тем самым стимулируя выработку гистамина и нейропептидов, вызывающих спазм голосовых связок, мышц гортани и появление кашля [11].

Противоглаукомный препарат, аналог простагландина F2 α и селективный агонист FP-рецепторов латанопрост. Препарат (глазные капли) снижает внутриглазное давление, увеличивая отток по увеосклеральному пути. В случае системных проявлений латанопрост вызывает спазм гладкой мускулатуры бронхов (рецепторы простагландина F2 α присутствуют в дыхательных путях), появление кашля, одышки и обострение бронхиальной астмы. Распространенность кашля при применении латанопроста неизвестна [10].

Противоэпилептический препарат топирамат. Препарат относится к классу сульфат-замещенных моносахаридов, повышает активность гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), модулирует активность ГАМК α -рецепторов. Топирамат применяют для профилактики мигрени. Описаны редкие случаи появления кашля при применении препарата, после отмены кашель прекращается в течение недели [10].

Противосудорожное (противоэпилептическое) средство фенитоин. Препарат нормализует измененную биоэлектрическую активность на уровне клеточных мембран. Способен регулировать функции биологических мембран в тканях головного и спинного мозга, автономных ганглиях, периферических нервах, поперечнополосатой и сердечной мышцах, проводящей системе сердца, а также в гладких мышцах кишечника и сосудов. Помимо того, фенитоин модулирует функции нейроглии, эндокринных клеток, фибробластов. Активно влияет на транспорт ионов натрия и кальция через клеточные и субклеточные мембраны, подавляет глутаматные рецепторы [11].

При применении фенитоина описаны единичные случаи появления хронического кашля, механизмы которого неизвестны. При пероральном применении фенитоина сухой кашель длился до прекращения использования препарата. При внутривенном введении фенитоина описано возникновение кашля и бронхоспазма, прекратившихся после прекращения введения.

Заключение

Обусловленный лекарственными средствами хронический кашель снижает качество жизни пациента и вызывает осложнения со стороны многих органов и систем. В клинической практике необходимо выполнить рекомендуемые исследования респираторной и сердечно-сосудистой системы, исследование общего и биохимического анализа крови с целью выявления заболеваний, при кото-

рых возможно появление кашля. В случае отсутствия патологических признаков, обусловленных конкретным заболеванием, сопровождающимся кашлем, распознавание причин симптома проводят по тщательному анализу анамнеза и наблюдению за пациентом после исключения препаратов, способных вызвать кашель.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Grunni, M. A.* Патопфизиология легких / М. А. Гриппи. Москва : Восточная книжная компания, 1997. 344 с.
2. *Yanagihara, N.* The physical parameters of cough: the larynx in a normal single cough / N. Yanagihara, H. Von Leden, E. Werner -Kukuk // *Acta Otolaryngol.* 1966. Vol. 61 (6). P. 495–510.
3. *The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis* / W. J. Song [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol. 45. P. 1479–1481.
4. *Chronic Cough Registry. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response* / A. H. Morice [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 44.
5. *Chronic persistent cough in the community: a questionnaire survey* / C. F. Everett [et al.] // *Cough.* 2007. Vol. 3. P. 5.
6. *Chronic bronchitis in an elderly population* / P. Lange [et al.] // *Age Ageing.* 2003. Vol. 32 (6). P. 636–642.
7. *Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ)* / S. S. Birring [et al.] // *Thorax.* 2003. Vol. 58. P. 339–343.
8. *Morice, A. H.* On chronic cough diagnosis, classification, and treatment / A. H. Morice // *Lung.* 2021. Vol. 199. P. 433–434.
9. *ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children* / A. H. Morice [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol. 55. P. 190–136.
10. *Medicinal chronic cough and possible mechanism of action* / H. Ding [et al.] // *Ann. Palliat. Med.* 2020. Vol. 9 (5). P. 3562–3570.
11. *Shim, J.-S.* Drug-induced cough / J.-S. Shim, W.-J. Song, A. H. Morice // *Physiol. Res.* 2020. Vol. 69 (Suppl 1). P. S81–S92.
12. *Pathophysiology of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors: How to explain within-class differences?* / C. Borghi [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* 2023. Vol. 110. P. 10–15.
13. *Campbell, D. J.* Losartan increases bradykinin levels in hypertensive humans / D. J. Campbell, H. Krum, M. D. Esler // *Circulation.* 2005. Vol. 111 (3). P. 315–320.
14. *Adverse side effects of statins in the oral cavity* / M. P. Cruz [et al.] // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2008. Vol. 13 (2). P. E98–101.
15. *Huges, J.* Do calcium antagonists contribute to gastroesophageal reflux disease and concomitant noncardiac chest pain? / J. Huges, J. Lockhart, A. Joyce // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 64 (1). P. 83–89.
16. *Salpeter, S. R.* Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis / S. R. Salpeter, T. M. Ormiston, E. E. Salpeter // *Ann. Intern. Med.* 2002. Vol. 137 (9). P. 715–25.
17. *Mechanism and Management of Fentanyl-Induced Cough* / R. Chen [et al.] // *Front. Pharmacol.* 2020. Vol. 11. P. 584–117.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРЕИМУЩЕСТВА ОЦЕНКИ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В РАМКАХ АНАЛИЗА КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА МЕТОДОМ ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ АБСОРБЦИОМЕТРИИ

В настоящее время двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) является золотым стандартом для диагностики остеопении и остеопороза. Традиционно для оценки минеральной плотности костной ткани (МПКТ) чаще всего используют центральную денситометрию, включающую в исследуемую зону области поясничных позвонков и проксимального отдела бедра [1, 2]. Тем не менее, определение остеопороза, которое было разработано ВОЗ и Международным обществом по клинической денситометрии (2007 г.) для женщин европеоидной расы в постменопаузе и у мужчин той же расы старше 50 лет, основано на оценке МПКТ (bone mineral density — BMD), в любой точке осевого скелета по T-критерию (табл. 1) [1], что позволяет использовать с этой целью данные DEXA, полученные при обследовании по программе анализа композиционного состава тела (total body composition — TBC). Оценку BMD можно проводить по приведенной ниже таблице (табл. 2) [3].

Таблица 1

**Критерии диагностики остеопороза по данным денситометрии осевого скелета
для женщин в менопаузе и мужчин старше 50 лет**

Т-критерий	Заключение
Более +2,5 SD	Остеопетроз
Более -1,0 SD менее +2,5 SD	Нормальное значение МПК
От -1,0 SD до -2,5 SD	Остеопения
Менее -2,5 SD	Остеопороз
Менее -2,5 SD + перелом	Тяжелый остеопороз

Таблица 2

**Возрастные изменения суммарного количества минералов в скелете
у женщин и у мужчин (M ± SD) для вычисления T- и Z-score**

Возраст	Женщины				Мужчины			
	BMC всего в скелете, кг		BMD всего скелета, г/см ²		BMC всего в скелете, кг		BMD всего скелета, г/см ²	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
21–25	2,618	0,283	1,173	0,058	3,29	0,52	1,250	0,104
26–30	2,616	0,259	1,170	0,065	3,28	0,39	1,253	0,092

Возраст	Женщины				Мужчины			
	ВМС всего в скелете, кг		ВМД всего скелета, г/см ²		ВМС всего в скелете, кг		ВМД всего скелета, г/см ²	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
31–35	2,615	0,308	1,170	0,069	3,27	0,35	1,255	0,087
36–40	2,614	0,284	1,170	0,067	3,27	0,40	1,255	0,090
41–45	2,612	0,296	1,170	0,063	3,27	0,39	1,254	0,081
46–50	2,581	0,292	1,167	0,078	3,26	0,38	1,256	0,079
51–55	2,456	0,323	1,139	0,093	3,25	0,40	1,253	0,100
56–60	2,339	0,321	1,102	0,097	3,16	0,47	1,237	0,118
61–65	2,182	0,298	1,068	0,095	3,05	0,35	1,235	0,084
66–70	2,125	0,302	1,046	0,089	3,02	0,42	1,229	0,102
71–75	1,994	0,246	1,025	0,084	2,89	0,45	1,214	0,125
76–80	1,873	0,272	1,012	0,090	2,22	0,69	1,168	0,102

Следует отметить также, что у женщин до наступления менопаузы и у мужчин до 50 лет для оценки ВМД следует использовать Z-критерий и данные ТВС. Для оценки высокой ВМД также используют Z-критерий [1, 2].

Кроме того, при исследовании позвоночника при центральной денситометрии рекомендуется [1]:

- проводить измерения ВМД поясничных позвонков (L₁–L₄) в прямой проекции, исследовать все поддающиеся оценке позвонки и исключать только те, которые имеют изменения структуры или артефакты;

- при невозможности измерения всех 4 позвонков использовать три или два позвонка;

- позвонок с анатомическими изменениями исключают из анализа, если: 1) он является явно патологическим по структуре/форме, 2) есть артефакты или различие между анализируемым позвонком и смежным составляет > 1,0 SD;

- в тех случаях, когда после исключений остается только один позвонок, в нем оценивают ВМД, но заключение при этом должно основываться на измерении других участков скелета, что можно сделать, например, по данным ТВС.

Таким образом, в тех случаях, когда очевидно возможное выраженное изменение структуры и формы поясничных позвонков (например, по данным предшествующей рентгенографии данного отдела позвоночника или предыдущих исследований ВМД по программе центральной денситометрии), целесообразно дальнейшие исследования МПКТ проводить по программе ТВС.

Кроме того, использование ТВС дает дополнительные преимущества в диагностике остеопороза. Известно, что уменьшение количества тощей массы туловища (trunk lean — TL) относительно тощей массы конечностей (appendicular

lean — APL) является независимым маркером развития остеопороза у женщин в перименопаузе и ранней менопаузе с остеопенией, а именно индекс TL/APL < 1,15. Масса аппендикулярных скелетных мышц (APL, кг) является самым сильным независимым фактором риска остеопороза шейки бедра у взрослых пожилых мужчин. Оценка данных показателей для женщин и мужчин проводится по табл. 3 [4, 5].

Таблица 3

ТВС, женщины и мужчины европеоиды (Mean ± SD) с учетом возраста*

Параметры		20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	> 70 лет
Женщины	APL	18,39 ± 2,63	18,49 ± 3,08	18,70 ± 3,34	17,98 ± 2,82	17,46 ± 2,90	15,80 ± 2,56
	TL	21,72 ± 2,70	22,29 ± 3,10	22,98 ± 3,36	22,57 ± 3,13	22,01 ± 3,09	20,45 ± 2,79
Мужчины	APL	28,52 ± 4,24	28,71 ± 4,58	28,80 ± 4,43	27,55 ± 3,95	26,87 ± 4,23	23,60 ± 3,76
	TL	30,73 ± 4,41	31,11 ± 4,64	32,09 ± 4,52	31,57 ± 4,17	31,62 ± 4,46	28,60 ± 4,15

Примечание: TL — trunk lean; APL — appendicular lean; * NHANES (the Third National Health and Nutrition Examination Survey — нормативная база данных национального обзорного исследования по здоровью и питанию).

В 1989 г. I. H. Rosenberg обозначил снижение мышечной массы тела термином «саркопения». Это понятие используется в настоящее время для обозначения постепенной потери массы, силы и функции скелетных мышц в пожилом и старческом возрасте и рассматривается как первичная саркопения [6]. В 2010 г. был опубликован Европейский консенсус по возрастной или первичной саркопении, где были даны диагностические критерии и клиническое определение этого термина [7]. Саркопения — это ассоциированное с возрастом дегенеративно-атрофическое изменение мышечной ткани, сопровождающееся уменьшением массы скелетной мускулатуры, силы и функции мышц. Возрастная саркопения неизбежна, но степень ее выраженности сильно варьирует. Согласованные диагностические критерии саркопении включают в себя: 1) низкую мышечную массу, 2) низкую силу мышц, 3) низкую работоспособность. При этом первый критерий является основным, а два других — дополнительными. Констатация наличия только первого критерия трактуется как пресаркопения (амиотрофия), сочетание первого критерия с одним из дополнительных — саркопения, наличие всех трех критериев свидетельствует о тяжелой саркопении.

В последние годы появилось понятие вторичная саркопения, которая обусловлена различными хроническими заболеваниями, в том числе и ревматическими. В курации больных ревматоидным артритом (РА) и системными заболе-

ваниями соединительной ткани (СЗСТ) серьезное внимание должно уделяться не только профилактике остеопороза и ассоциированного с ним высокого риска низкоэнергетических переломов, но и своевременному выявлению саркопении и ожирения, а также их нередкого сочетания — саркопенического ожирения в виде так называемой «опасной триады»: «ожирение + саркопения + остеопороз». Важно понимать, что не остеопороз вызывает саркопению, а, напротив, саркопения инициирует и ускоряет развитие остеопороза. Данные, позволяющие говорить о наличии у ревматического пациента саркопении, пресаркопении и ожирения, также могут быть получены методом исследования ТВС. Диагноз «пресаркопении», основанный на оценке безжировой (тощей) массы тела, а именно индекса тощей массы всего тела (body lean index — BLI), который можно оценить при проведении ТВС, статистически значимо коррелирует с индексом качества жизни и повышенными уровнями заболеваемости, инвалидности, смертности. Снижение BLI на $\leq -1SD$ по сравнению со здоровыми лицами того же пола и возрастного периода позволяет обосновать наличие пресаркопении. Этот индекс определяют по следующей формуле: $BLI \text{ (кг/м}^2\text{)} = BL \text{ (кг)} / LB \text{ (м}^2\text{)}$, где BL — body lean (тощая масса всего тела или безжировая масса тела в кг), а LB — length of body (площадь тела в м²). Оценка данных показателей для женщин и мужчин проводится по табл. 4 [4, 5].

Таблица 4

ТВС, женщины и мужчины европеиды (Mean \pm SD) с учетом возраста*

Параметры		20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	> 70 лет
Женщины	BL	43,05 \pm 5,28	43,70 \pm 6,18	44,63 \pm 6,72	43,50 \pm 5,90	42,42 \pm 5,97	39,09 \pm 5,30
	LB	164,51 \pm 5,84	164,24 \pm 6,23	164,33 \pm 6,53	163,09 \pm 5,98	162,31 \pm 6,09	158,03 \pm 5,75
Мужчины	BL	62,83 \pm 8,65	63,41 \pm 9,25	64,49 \pm 8,93	62,74 \pm 8,10	62,08 \pm 8,67	55,63 \pm 7,96
	LB	178,77 \pm 6,98	177,76 \pm 7,08	178,47 \pm 6,70	177,26 \pm 7,05	176,37 \pm 6,71	172,37 \pm 7,08

Примечание: LB — length of body, BL — body lean. * NHANES (the Third National Health and Nutrition Examination Survey — нормативная база данных национального обзорного исследования по здоровью и питанию).

Особенности измерения BMD по данным ТВС, которые следует учитывать при сравнении этих данных с данными центральной денситометрии [3]:

1) BMD позвоночника по ТВС на 5 % выше, чем при измерении регионального BMD L₁–L₄;

2) BMD ноги по ТВС на 10–12 % выше, чем при измерении регионального BMD по программе total femur денситометрии;

3) BMD руки по ТВС на 8–10 % выше, чем при измерении регионального BMD по программе forearm денситометрии.

Таким образом, использование данных анализа композиционного состава тела (ТВС) методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии существенно расширяет возможности прогнозирования и констатации наличия изменений минеральной плотности костной ткани у ревматических больных, дополняет заключение данными оценки наличия пресаркопении, саркопении, ожирения и типа ожирения и является таким же доступным методом исследования, что и центральная денситометрия.

В качестве заключения приведем также другие потенциально возможные показания для использования DEXA по программе ТВС в ревматологии, когда использование данного метода исследования также может быть целесообразным:

- выраженное нарушение функции суставов, ведущее к возможной амиотрофии от бездействия;

- снижение массы тела на 10 % и более в течение 3 месяцев;

- ИМТ менее 18 кг/м² при различных хронических ревматических заболеваниях для исключения кахексии, характеризующейся значительной потерей мышечной ткани;

- ИМТ более 30 кг/м² для выявления саркопенического ожирения; которое маскирует истинную потерю мышечной массы (например, при остеоартрите, ревматоидном артрите);

- диагностика саркопении при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, псориатической артропатии, системных заболеваниях соединительной ткани, системных васкулитах;

- артропатия при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), сопровождающихся синдромом мальабсорбции, который может приводить к истощению и кахексии, а также тяжелая сердечная недостаточность при хронической ревматической болезни сердца, кардиомиопатиях;

- наличие сопутствующих эндокринных заболеваний: синдром Кушинга, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, приводящих к изменениям состава тела;

- длительное назначение глюкокортикостероидных гормонов, иммуносупрессивных препаратов для раннего выявления неблагоприятных изменений состава тела, являющихся побочными эффектами данных лекарственных средств;

- для дополнительного обоснования назначения биологических препаратов, а именно моноклональных антител к фактору некроза опухолей альфа и антител к рецепторам ИЛ-6, так как повышение уровня этих цитокинов и рецепторов ИЛ-6 в крови сопровождается существенной амиотрофией и анемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Возможности* костной рентгеновской денситометрии в клинической практике : метод. рекомендации / И. А. Скрыпникова [и др.]. Москва, 2015. 36 с.
2. *Остеоденситометрия* : метод. рекомендации / А. В. Годзенко [и др.]. Москва, 2017. 26 с.
3. Kelly, Th. L. Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES / Th. L. Kelly, K. E. Wilson, S. B. Heymsfield // PLOS. 2009. Published : September 15, 2009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007038>.
4. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Current National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999. Режим доступа : <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/currentnhanes.htm>. Дата доступа : 30.03.2022.
5. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Body composition procedure manual. 2004. Режим доступа : http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes03_04/bc.pdf. Дата доступа : 30.03.2022.
6. Rosenberg, I. H. Summary comments / I. H. Rosenberg // Am. J. Clin. Nutr. 1989. Vol. 50. P. 231–233.
7. *Sarcopenia*: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A. J. Cruz-Jentoft [et al.] // Age Ageing. 2010. Vol. 39. P. 412–423.

В. Е. Ягур¹, Н. Ю. Достанко¹, Т. С. Зыбалова

АНАЛИЗ КОМПОЗИЦИОННОГО СОСТАВА ТЕЛА У РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОМОЩЬЮ ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ АБСОРБЦИОМЕТРИИ

¹ Белорусский государственный медицинский университет

Изучение композиционного (компонентного) состава тела человека за последние 25–30 лет выделилось в фундаментальное научное направление, в рамках которого происходит углубленный поиск связей между формой и функцией, а также влияния морфологической конституции (соматотипа) на подверженность болезням и продолжительность здоровой жизни.

Базовыми показателями физического развития человека принято считать массу тела (МТ) и длину тела (ДТ), а также их производное — индекс массы тела (ИМТ). В эпидемиологических исследованиях эти простые антропометрические параметры хорошо характеризуют демографические особенности популяции на морфологическом уровне, но они явно недостаточны для полноценного представления об индивидуальном здоровье человека. Главным недостатком антропометрического метода является невозможность прямым способом определить количество безжировой (тощей) массы тела, массу подкожного и висцерального

жира отдельно, а также плотность тела. Погрешности же косвенного определения этих параметров по многочисленным, но не общепринятым формулам, достигают 15–20 % сравнительно с эталонными процедурами (подводное взвешивание, рентгенабсорбциометрия, рентгеномография). Последние требуют дорогостоящего оборудования и малопригодны для динамического наблюдения.

Для исследования композиционного состава тела (total body composition — ТВС), заключающегося в разделении или фракционировании МТ на несколько составляющих (компонент), в настоящее время используют преимущественно 2 метода — двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (dual-energy X-ray absorptiometry — DXA или DEXA) и биоимпедансную томографию или анализ (bioimpedance analysis — BIA). Два других метода, а именно: количественную компьютерную томографию (quantitative computed tomography — qCT) и магнитно-резонансную томографию (magnetic resonance tomography — MRT) в реальной клинической практике использовать сложно из-за дороговизны обследования. У каждого из этих методов есть свои особенности применения в научных медико-биологических исследованиях, клинической практике, медицине экстремальных состояний, валеологии.

Исследование композиционного состава тела (total body composition — ТВС), то есть определение абсолютного (кг или г) и относительного (%) содержания жирового, мышечного и костного компонентов массы тела с помощью DEXA в настоящее время рассматривается как эталонный метод оценки состава тела и проводится на специализированных аппаратах для определения скелетно-мышечного и метаболического здоровья, например, «Lunar Prodigy Advance». В стандартном протоколе программы ТВС имеется возможность цветного картирования с выделением жировой, мышечной и костной ткани. Встроенное программное обеспечение автоматически корректирует результаты измерений с учетом плотности мягких тканей. Лучевая нагрузка при сканировании всего тела составляет около 1 mR (миллирентген), в то время как при рутинной рентгенографии органов грудной клетки — почти 35 mR. Продолжительность исследования занимает около 5 минут и не требует активного участия пациента. Время исследования ТВС и лучевая нагрузка незначительно больше, чем при центральной денситометрии, а воспроизводимость измерения несколько ниже, расхождение результатов измерений составляет для общей ЖМ 3 %, а для общей БТМ — 2 % [1, 2]. При повторных исследованиях ТВС можно оценить абсолютные (в кг) и относительные (в %) изменения мышечной, жировой и костной массы, а также скорость этих изменений.

В зависимости от целей и задач исследования используют различные модели состава тела — двух-, трех-, четырех- и многокомпонентные [3]. В двухком-

понентной модели МТ рассматривается как сумма двух составляющих — жировой массы тела (ЖМТ) и безжировой массы тела (БМТ, fat-free mass — FFM), что можно представить в виде следующей формулы: $MT = ЖМТ + БМТ$. Под ЖМТ понимается масса всей жировой ткани в организме. Жировая масса является наиболее лабильной составляющей МТ в целом, а ее содержание может варьировать в широких пределах. У здоровых мужчин зрелого возраста ЖМТ составляет около 15 %, а у женщин — около 20 % от общей массы тела. При ожирении этот показатель превышает 30–40 %. Различают существенный жир, входящий в состав белково-липидного комплекса клеток организма (фосфолипиды клеточных мембран), и несущественный жир (триглицериды) в жировых тканях. Относительное содержание существенного жира в организме стабильно и составляет для разных людей 2–5 % БМТ. Несущественный жир состоит из подкожного и внутреннего (висцерального) жира. Последний преимущественно сосредоточен в брюшной полости. Абдоминальный жир представляет собой совокупность подкожного и висцерального жира, локализованных в области живота. Масса несущественного жира (МНЖ) образует запас метаболической энергии и выполняет ряд других функций (терморегуляция, гормональные эффекты и др.).

Оценка безжировой (тощей) массы тела. БМТ состоит в основном из общей воды организма, мышечной и костной массы, а также ряда других компонентов (связки, кожа, сосудистая система). Степень гидратации БМТ мало влияет на результаты DEXA [1, 2]. В 1942 г. А. Бенке предложил термин «тощая масса тела» (ТМТ, lean body mass — LBM, body lean — BL), равный сумме БМТ и массы существенного жира (МСЖ). Появилась модификация двухкомпонентной модели состава тела [1]: $MT = МНЖ + ТМТ = МНЖ + (БМТ + МСЖ)$. В связи со сложностью определения МСЖ по рекомендации экспертов ВОЗ в 1981 г. понятие «масса тела без жира» или «безжировая масса тела» стали использовать в качестве эквивалента термина «тощая масса тела». Однако в англоязычной медико-биологической литературе термин LBM или BL применяется и по настоящее время, что приводит к некоторой терминологической путанице.

Для оценки количества безжировой массы тела (БМТ или BL) используют несколько параметров:

1) тощая масса всего тела, в кг (BL, кг) (табл. 1, 2):

Снижение фактического значения $BL \leq -1SD$ по сравнению с средним значением для данной половозрастной группы означает наличие пресаркопии.

2) индекс тощей массы всего тела — ИТМ (BLI, кг/м²):

$BLI \text{ (кг/м}^2\text{)} = BL \text{ (кг)} / LB \text{ (м}^2\text{)}$, где LB — length of body (площадь тела).

Снижение BLI на $\leq -1SD$ по сравнению со здоровыми лицами того же пола и возрастного периода также позволяет обосновать наличие пресаркопии.

3) тощая масса верхних и нижних конечностей или аппендикулярная тощая масса (appendicular lean — APL). Оценка фактического уровня APL проводится по табл. 1, 2 [4, 5].

Таблица 1

ТВС, женщины (Mean ± SD) с учетом возрастного периода (европеоиды)*

Параметры	20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	> 70 лет
Body length	164,51 ± 5,84	164,24 ± 6,23	164,33 ± 6,53	163,09 ± 5,98	162,31 ± 6,09	158,03 ± 5,75
Body mass	68,48 ± 12,81	71,28 ± 15,00	74,33 ± 16,29	74,35 ± 13,55	74,29 ± 13,17	67,24 ± 12,23
TF	10,14 ± 4,95	11,46 ± 5,52	12,83 ± 5,85	13,97 ± 5,24	14,67 ± 4,83	12,66 ± 4,36
BF	23,27 ± 8,53	25,41 ± 9,80	27,50 ± 10,41	28,77 ± 8,86	29,90 ± 8,15	26,45 ± 7,81
APL	18,39 ± 2,63	18,49 ± 3,08	18,70 ± 3,34	17,98 ± 2,82	17,46 ± 2,90	15,80 ± 2,56
TL	21,72 ± 2,70	22,29 ± 3,10	22,98 ± 3,36	22,57 ± 3,13	22,01 ± 3,09	20,45 ± 2,79
BL	43,05 ± 5,28	43,70 ± 6,18	44,63 ± 6,72	43,50 ± 5,90	42,42 ± 5,97	39,09 ± 5,30

Примечание: TF — trunk fat; BF — body fat; TL — trunk lean; APL — appendicular lean; BL — body lean. * NHANES (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) — нормативная база данных национального обзорного исследования по здоровью и питанию

Таблица 2

ТВС, мужчины (Mean ± SD) с учетом возрастного периода (европеоиды)*

Параметры	20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	> 70 лет
Body length	178,77 ± 6,98	177,76 ± 7,08	178,47 ± 6,70	177,26 ± 7,05	176,37 ± 6,71	172,37 ± 7,08
Body mass	84,62 ± 15,93	86,54 ± 16,34	89,54 ± 15,43	89,30 ± 14,95	90,18 ± 15,57	80,74 ± 14,09
TF	9,08 ± 4,99	10,46 ± 5,12	11,90 ± 4,80	13,18 ± 5,23	14,33 ± 5,15	12,28 ± 4,49
BF	19,03 ± 8,84	20,37 ± 8,49	22,27 ± 7,70	23,87 ± 8,31	25,43 ± 8,25	22,66 ± 7,39
APL	28,52 ± 4,24	28,71 ± 4,58	28,80 ± 4,43	27,55 ± 3,95	26,87 ± 4,23	23,60 ± 3,76
TL	30,73 ± 4,41	31,11 ± 4,64	32,09 ± 4,52	31,57 ± 4,17	31,62 ± 4,46	28,60 ± 4,15
BL	62,83 ± 8,65	63,41 ± 9,25	64,49 ± 8,93	62,74 ± 8,10	62,08 ± 8,67	55,63 ± 7,96

Примечание: TF — trunk fat; BF — body fat; TL — trunk lean; APL — appendicular lean; BL — body lean. * NHANES (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) — нормативная база данных национального обзорного исследования по здоровью и питанию.

4) индекс аппендикулярной тощей массы — ИАТМ (APLI):

$$APLI \text{ (кг/м}^2\text{)} = APL \text{ (кг)} / LB \text{ (м}^2\text{)}.$$

Нормальные значения APLI для мужчин — более 7,59 кг/м², а для женщин — более 5,47 кг/м².

Уменьшение количества тощей массы туловища относительно тощей массы конечностей (TL/APL < 1,15) — независимый маркер развития остеопороза у женщин в перименопаузе и ранней менопаузе с остеопенией. Масса аппендикулярных скелетных мышц (APL, кг) является самым сильным независимым фактором риска остеопороза шейки бедра у взрослых пожилых мужчин.

Оценка жировой массы тела. Для оценки жирового компонента массы тела используют несколько характеристик. Индекс массы тела (ИМТ) не учитывает соотношение жир/мышцы и тип распределения жировой ткани. DEXA позволяет улучшить качество диагностики и выявить избыточное содержание жира в организме даже у лиц с нормальным ИМТ. Более надежной по сравнению с ИМТ характеристикой «ожирения» является процентное содержание жира в организме (body fat — BF), которое определяют по формуле: % BF = BF (кг) / MB (кг). Диапазон нормы относительного содержания жира: 10–20 % для мужчин (оптимальное содержание — 15 %) и 18–28 % — для женщин (оптимальное содержание — 23 %). Для оценки содержания жира в целом и в регионах следует использовать следующие данные ТВС (табл. 3) [6].

Таблица 3

Процентное содержание жира в зависимости от пола и возраста (европеиды)

Возраст	20–29 лет		30–39 лет		40–49 лет		50–59 лет		60–69 лет		70–79 лет	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Женщины	31,4	8,5	36,6	11,0	39,2	9,7	41,7	8,7	42,4	7,7	40,4	7,9
Мужчины	21,1	8,3	26,3	10,6	29,1	8,6	30,9	7,9	31,0	7,8	31,1	6,6

Индекс массы жировой ткани, или ИМЖТ (body fat index — BFI), более точно отражает степень избытка жировой ткани (табл. 4) [6]. Для его расчета используют следующую формулу: BFI (кг/м²) = BF (кг) / LB (м²).

Таблица 4

Оценка body fat index

Оценка BFI	Женщины	Мужчины
Нормальные значения	5,0–8,9 кг/м ²	3,0–5,9 кг/м ²
Избыток BF	9,0–12,9 кг/м ²	6,0–8,9 кг/м ²
Ожирение	13,0 кг/м ²	>9,0 кг/м ²

DEXA позволяет также оценить характер распределения жировой ткани в отдельных частях тела. При этом выделяют андройдный (A) и гиноидный (G)

регионы жировой компоненты. А- и G-регионы определяют автоматически при проведении DEXA по программе ТВС. Андроидная зона — область наибольшего содержания абдоминального жира. Гиноидная зона — область бедер. Для оценки распределения жировой массы используют следующие индексы:

1. Индекс А/Г, увеличение которого $\geq +1SD$ говорит о наличии висцерального ожирения (табл. 5) [6].

Таблица 5

Распределение жира по индексу А/Г (Mean \pm SD) среди европеоидов

Возраст	20–29 лет		30–39 лет		40–49 лет		50–59 лет		60–69 лет		70–79 лет	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Женщины	0,33	0,11	0,39	0,17	0,44	0,17	0,48	0,18	0,50	0,15	0,46	0,13
Мужчины	0,47	0,13	0,57	0,15	0,66	0,18	0,73	0,21	0,77	0,20	0,76	0,19

2. Преобладание жировой ткани туловища (TF) над жировой тканью конечностей (APF) свидетельствует о центральном типе ожирения (тип «яблоко»). Оценка данного варианта ожирения возможна по индексу TF/APF = Trunk fat (кг) / Appendicular fat (кг), увеличение которого $\geq +1SD$ свидетельствует о наличии центрального ожирения (табл. 6) [6].

Таблица 6

Распределение жира по индексу TF/APF (Mean \pm SD) среди европеоидов

Возраст	20–29 лет		30–39 лет		40–49 лет		50–59 лет		60–69 лет		70–79 лет	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Женщины	0,96	0,25	1,06	0,34	1,12	0,39	1,18	0,39	1,15	0,29	1,12	0,26
Мужчины	1,24	0,29	1,46	0,28	1,65	0,37	1,71	0,38	1,78	0,44	1,75	0,41

3. Индекс Trunk Fat/Legs Fat (TF/LF) рассчитывают для определения периферического типа ожирения (тип «груша»). Снижение данного индекса $< +1,0$ свидетельствует о наличии периферического ожирения. Оценка индекса возможна по табл. 7 [6].

Таблица 7

Распределение жира по индексу TF/LF (Mean \pm SD) среди европеоидов

Возраст	20–29 лет		30–39 лет		40–49 лет		50–59 лет		60–69 лет		70–79 лет	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Женщины	0,96	0,25	1,06	0,34	1,12	0,39	1,18	0,39	1,15	0,29	1,12	0,26
Мужчины	1,24	0,29	1,46	0,28	1,65	0,37	1,71	0,38	1,78	0,44	1,75	0,41

Оценка мышечной массы тела. Около 40 % массы тела человека составляют скелетные мышцы, 10 % приходится на гладкие мышцы и мышцы сердца. Пик мышечной массы у мужчин и женщин приходится на 25 лет. Средняя по-

теря мышечной массы составляет 1 % в год после 40 лет. Изменение с возрастом структуры мышечной ткани, которое сопровождается также снижением массы, силы и функции мышц, обозначают термином «первичная саркопения» [7]. Согласно Европейскому консенсусу 2010 г. по возрастной (первичной) саркопении диагностические критерии саркопении включают в себя: низкую мышечную массу, низкую силу мышц и низкую работоспособность [8]. При этом низкую мышечную массу считают основным критерием, а силу и работоспособность мышц — дополнительными. При наличии только низкой мышечной массы говорят о «пресаркопении» (амиотрофии), при сочетании низкой мышечной массы с одним из дополнительных критериев — о саркопении, а наличие всех трех критериев — о тяжелой саркопении. При различных хронических заболеваниях, в том числе ревматических, также наблюдается снижение массы и функциональности мышечной ткани, в связи с чем говорят о «вторичной саркопении». По аналогии с оценкой остеопении/остеопороза для оценки содержания мышечной ткани (а также жировой ткани) можно использовать T- и Z-score мышечной и жировой тканей (табл. 8) [9].

Таблица 8

Возрастные изменения массы мышечной/соединительной и жировой ткани (кг) у женщин и у мужчин (M ± SD) для вычисления T- и Z-score

Возраст	Масса мышечной и соединительной тканей, кг (кг)				Жировая ткань, кг			
	Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
21–25	36,2	3,32	53,9	6,98	20,6	6,62	13,1	8,16
26–30	36,6	3,02	53,9	5,44	22,2	7,86	16,7	9,53
31–35	36,9	3,41	54,6	5,12	24,9	7,59	18,6	7,05
36–40	37,1	3,11	54,8	5,49	25,0	7,96	19,8	8,36
41–45	37,7	3,69	55,9	4,19	26,6	7,26	21,6	7,14
46–50	37,6	3,18	55,7	5,20	29,2	7,13	22,9	7,25
51–55	37,6	2,65	56,7	6,32	30,1	7,15	23,5	7,08
56–60	37,3	3,31	56,6	5,20	31,1	6,79	22,8	6,87
61–65	37,1	2,89	53,5	5,18	30,0	6,88	22,2	6,50
66–70	36,9	2,53	53,1	5,51	29,7	6,32	22,1	7,18
71–75	36,2	2,36	50,1	5,31	29,4	6,58	22,0	8,77
76–80	35,7	2,47	48,3	5,18	28,3	5,49	21,8	7,42

Оценка костной массы тела. Кроме того, DEXA используется для оценки минеральной плотности костной ткани и рассматривается в настоящее время как золотой стандарт для диагностики остеопении и остеопороза. Определение остеопороза разработано ВОЗ и Международным обществом по клинической

денситометрии (2007) для женщин европеоидной расы в постменопаузе и у мужчин той же расы старше 50 и основано на оценке минеральной плотности костной ткани (МПКТ, bone mineral density — BMD) в любой точке осевого скелета по T-критерию (табл. 9), что позволяет использовать для этих целей данные ТВС (табл. 10) [6]. Для оценки высокой BMD используется Z-критерий.

Таблица 9

Критерии диагностики остеопороза по данным костной денситометрии осевого скелета для женщин в менопаузе и мужчин старше 50 лет

Т-критерий	Заключение
Более +2,5 SD	Остеопетроз
Более -1,0 SD менее +2,5 SD	Нормальное значение МПКТ
От -1,0 SD до -2,5 SD	Остеопения
Менее -2,5 SD	Остеопороз
Менее -2,5 SD + перелом	Тяжелый остеопороз

Таблица 10

Возрастные изменения суммарного количества минералов в скелете у женщин и у мужчин (M ± SD) для вычисления T- и Z-score

Возраст	Женщины				Мужчины			
	BMC всего в скелете, кг		BMD всего скелета, г/см ²		BMC всего в скелете, кг		BMD всего скелета, г/см ²	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
21–25	2,618	0,283	1,173	0,058	3,29	0,52	1,250	0,104
26–30	2,616	0,259	1,170	0,065	3,28	0,39	1,253	0,092
31–35	2,615	0,308	1,170	0,069	3,27	0,35	1,255	0,087
36–40	2,614	0,284	1,170	0,067	3,27	0,40	1,255	0,090
41–45	2,612	0,296	1,170	0,063	3,27	0,39	1,254	0,081
46–50	2,581	0,292	1,167	0,078	3,26	0,38	1,256	0,079
51–55	2,456	0,323	1,139	0,093	3,25	0,40	1,253	0,100
56–60	2,339	0,321	1,102	0,097	3,16	0,47	1,237	0,118
61–65	2,182	0,298	1,068	0,095	3,05	0,35	1,235	0,084
66–70	2,125	0,302	1,046	0,089	3,02	0,42	1,229	0,102
71–75	1,994	0,246	1,025	0,084	2,89	0,45	1,214	0,125
76–80	1,873	0,272	1,012	0,090	2,22	0,69	1,168	0,102

Пример анализа данных ТВС у пациента с РА. Пациент: Г. Л. В., 68 лет, женщина. Диагноз основной: ревматоидный артрит. Масса тела 69,0 кг. Длина тела 1,56 м. ИМТ = 28,4 кг/м².

Костная ткань. BMC = 2,130 кг, что практически совпадает с половозрастной нормой — 2,125 (табл. 10). BMD total = 1,037 г/см², что составляет 92 % от

средней величины BMD для пиковой BMD (возраст 20–40 лет по программе enCore) или T-score = $-1,1SD$ (остеопения). Для возраста 68 лет среднее значение BMD по TBC (табл. 10) = $1,046 - 1,037 = 0,009/0,089 = 0,1SD$, Z-score = 0,1 (норма).

Жировая ткань. Относительное содержание жировой ткани % Body Fat = 45,6 %. Оптимальное содержание % BF для женщин — 23 %, т. е. имеется почти двукратное превышение оптимума относительного содержания жира. Индекс массы жировой ткани, который более точно отражает степень избытка общего жира (табл. 5), $BFI = 12,35 \text{ кг/м}^2$, что свидетельствует о существенном избытке общей массы жировой ткани. Особенности распределения жировой ткани по индексу A/G: $2,957 / 5,047 = 0,59$. Особенности распределения жировой ткани по индексу TF/LF: $17,238 / 7,907 = 2,18 - 1,15 = 1,03 / 0,29 = 3,6 SD$, что свидетельствует о наличии выраженного центрального (абдоминального и, вероятнее всего, висцерального) ожирения.

Тощая (безжировая) масса (мышцы, соединительная ткань, кожа). Общая масса тощей ткани (Body lean, BL, кг) = 35,87 кг. Должная средняя половозрастная масса тощей ткани — 42,42 кг. Разница: $35,87 - 42,42 = -6,56 \text{ кг}$, т. е. имеется дефицит (–15 %) общей тощей массы тела, а это преимущественно мышечная ткань туловища и конечностей. Тощая масса конечностей (APL) = 14,81 кг. Должная средняя половозрастная масса тощей ткани конечностей 17,46 кг. Разница: $14,81 - 17,46 = -2,65 \text{ кг}$, т. е. имеется дефицит (–15 %) тощей массы конечностей. Тощая масса туловища (TL) = 17,96 кг. Должная средняя половозрастная масса тощей ткани конечностей — 22,01 кг. Разница: $17,95 - 22,01 = -4,64 \text{ кг}$, т. е. имеется дефицит (–21 %) тощей массы туловища.

Заключение. Анализ состава тела у данной пациентки с ревматоидным артритом с помощью DEXA по программе TBC позволил выявить у нее наличие ожирения в целом на основании процентного содержания жировой ткани и индекса массы жировой ткани, а также выраженного абдоминального ожирения на фоне дефицита общей тощей массы тела, пресаркопении и остеопении, тогда как согласно оценке, основанной на ИМТ, пациентка имеет всего лишь избыточную массу тела.

Выводы. Таким образом, анализ композиционного состава тела (TBC) при хронических ревматических заболеваниях с помощью данных двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позволяет существенно улучшить раннюю диагностику, а значит своевременно проводить профилактику развития таких важных патологических состояний как ожирение, абдоминальное ожирение, саркопении, остеопения и остеопороз, которые являются важными прогностическими факторами ухудшения течения основного заболевания, развития комор-

бидной патологии и осложнений, коррелируют с ухудшением качества жизни, увеличением инвалидности и смертности у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Остеоденситометрия* : метод. рекомендации / А. В. Годзенко [и др.]. Москва, 2017. 26 с.
2. *Возможности* костной рентгеновской денситометрии в клинической практике : метод. рекомендации / И. А. Скрыпникова [и др.]. Москва, 2015. 36 с.
3. *Мартыросов, Э. Г.* Технологии и методы определения состава тела человека / Э. Г. Мартыросов, Д. В. Николаев, С. Г. Руднев. Москва : Наука, 2006. 247 с.
4. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Current National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999. Режим доступа : <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/currentnha-nes.htm>. Дата доступа : 30.03.2022.
5. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Body composition procedure manual. 2004. Режим доступа : http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes03_04/bc.pdf. Дата доступа : 30.03.2022.
6. Kelly, Th. L. Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES / Th. L. Kelly, K. E. Wilson, S. B. Heymsfield // PLOS. 2009. Published: September 15, 2009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007038>.
7. Rosenberg, I. H. Summary comments / I. H. Rosenberg // Am. J. Clin. Nutr. 1989. Vol. 50. P. 1231–1233.
8. *Sarcopenia*: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People / A. J. Cruz-Jentoft [et al.] // Age Ageing. 2010. Vol. 39. P. 412–423.
9. *Возрастные* изменения минеральной плотности костей скелета / В. И. Шевцов [и др.] // Гений Ортопедии. 2004. № 1. С. 129–137.

В. Г. Апанасович

КОЖНЫЙ СИНДРОМ ПРИ СИСТЕМНОМ СКЛЕРОЗЕ

Системный склероз (СС) — полиорганное заболевание, в основе которого лежат иммунные нарушения и вазоспастические сосудистые реакции по типу феномена Рейно, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением компонентов внеклеточного матрикса (коллагена) в тканях и органах [1].

СС является наиболее значимым представителем склеродермической группы болезней, которая включает очаговую склеродермию, склеродерму Бушке, диффузный эозинофильный фасциит, индуцированные формы склеродермии, псевдосклеродермические синдромы [2]. Эпидемиологические исследования СС нуждаются в дальнейшем углублении. В настоящее время данные по распространенности колеблются от 30 до 300 случаев на 1 млн населения, по заболева-

емости — от 1 до 20 случаев на 1 млн. Женщины болеют чаще мужчин в соотношении 5–7 : 1. Дебют СС возникает преимущественно в возрасте 30–60 лет.

Этиология и патогенез изучены недостаточно. Предполагается полифакторный характер заболевания с участием иммунных, нейроэндокринных систем, генетических, а также психосоциальных и средовых факторов [1]. Системный склероз является уникальной природной моделью генерализованного фиброза, имеющей колоссальное значение для изучения патологии соединительной ткани [3].

Клиническая картина полиморфна, что обусловлено развитием системного фиброза, поражением мелких сосудов с нарушением микроциркуляции и патологией иммунорегуляции. Формируются тяжелые висцеральные и периферические проявления с поражением различных органов и систем, имеющих соединительную ткань и сосудистую сеть.

С середины XIX в. (предположительно предложено Gintrac, 1847) для идентификации заболевания начали применять термин «склеродермия» — твердокожие. Поражение кожи, наряду с феноменом Рейно, являются одним из первых наиболее заметных клинических проявлений болезни у абсолютного большинства пациентов. Это обстоятельство, а также недостаточное развитие медицинской науки в целом, обусловили длительный «дерматологический» этап изучения склеродермии, как заболевания кожи, вплоть до 40-х годов XX в.

Принципиально новый взгляд на проблему склеродермии был выдвинут американским патологом Паулем Клемперером с сотрудниками (1941–1942), которые сформулировали концепцию о группе коллагеновых болезней — «коллагенозах». В 1945 г. Goetz предложил термин «прогрессирующий системный склероз» для обозначения склеродермии как системного заболевания [1, 4].

Важно различать локализованные формы склеродермии и генерализованные, то есть системные, с феноменом Рейно, конституциональными и иммунными нарушениями, органными проявлениями.

Для локализованных форм характерен изолированный фиброз дермы. Выделяют 2 типа этой патологии:

1. Морфеа: одиночный или множественные очаги, часто на туловище.
2. Линейная склеродермия: лентовидное утолщение кожи, часто на ногах или руках, иногда на лице (*en coup de sabre* — симптом «удар саблей»)

Поражение кожи является «визитной карточкой» и СС. Распространенность кожных проявлений, их выраженность в сочетании с остальным симптомокомплексом заболевания легли в основу выделения клинических форм СС [5]:

- диффузная форма;
- лимитированная форма;

- склеродермия без склеродермы или висцеральная форма;
- перекрестные формы;
- ювенильная форма.

Диффузная форма характеризуется распространенным вовлечением кожи, начиная с пальцев и далее выше локтевых и коленных суставов, захватывая лицо, грудь, живот. При этой форме имеется острое начало и быстро прогрессирующее течение. Характерно раннее развитие висцеральной патологии (интерстициальное поражение легких — ИПЛ, поражение желудочно-кишечного тракта — ЖКТ, миокарда, почек). Как правило, выявляются антитела к топоизомеразе (Scl-70).

При лимитированной форме кожные изменения ограничиваются областью лица, кистей, стоп. Феномен Рейно предшествует поражению кожи, часто за несколько лет. Развернутая клиническая картина в большинстве случаев соответствует CREST-синдрому: кальциноз, феномен Рейно, поражение пищевода, склеродактилия, телеангиоэктазия. Выявляются антицентромерные антитела. Заболевание протекает по хроническому медленно-прогрессирующему сценарию. Однако возможно развитие тяжелых органических осложнений.

Склеродермия без склеродермы или висцеральная форма. Сложный для диагностики вариант СС. У пациентов отсутствует уплотнение кожи. Выявляется феномен Рейно разной степени выраженности. Основные проблемы связаны с ИПЛ, легочной гипертензией, поражением сердца, ЖКТ.

Перекрестные формы (overlap syndrome) представляют сочетание клинических признаков СС, в том числе кожных и других — одного или нескольких — системных заболеваний соединительной ткани.

Ювенильная форма развивается у детей в возрасте до 16 лет. Часто имеется уплотнение кожи по типу очаговой или линейной склеродермии, склонность к образованию контрактур. Возможны аномалии развития конечностей. Умеренная висцеральная патология (выявляется главным образом при инструментальном исследовании).

Таким образом, поражение кожи при СС имеет богатую клиническую палитру: от генерализованного уплотнения, часто ассоциированного с тяжелой органической патологией до умеренного или незначительного с вовлечением пальцев кистей и лица при хроническом доброкачественном течении болезни. Особую опасность таит вариант СС без вовлечения или с минимальным вовлечением кожи при потенциально грозным прогрессированием органической патологии.

Кожные изменения при СС проходят определенные стадии развития: плотный отек, индурация и атрофия, особенно типичные для кистей и лица.

У большинства пациентов поражение кожи лица и конечностей приводит к типичному изменению облика человека: заостряется нос, истончаются губы,

уменьшается ротовое отверстие, что создает проблемы для стоматолога, появляются амимия лица, уплотнение и натяжение кожи, кисетообразные складки вокруг рта. Постепенно развивается склеродактилия — плотный отек и индурация кожи кистей с прогрессирующими сгибательными контрактурами (рис. 1, 2). В области пальцев, особенно «подушечек», локтевых суставов, стоп могут рецидивировать дигитальные язвы/рубчики («крысиные укусы»), изредка развивается сухая гангрена, кальцинаты. В этих случаях диагностика заболевания не сложна, диагноз можно поставить буквально с первого взгляда.



Рис. 1. Индурация кожи кистей, трофическая язва



Рис. 2. Гиперпигментация и индурация кожи туловища и конечностей

Чрезвычайно важно правильная оценка ранних клинических кожных изменений по типу плотного отека, особенно кистей: пальцы приобретают сосискообразный вид, кисть увеличивается в объеме. При сочетании с феноменом Рейно диагностика не затруднительна для ревматолога (рис. 3, 4). Значительно сложнее, если плотный отек предшествует феномену Рейно, иногда за много месяцев. В этих случаях приходится исключать сердечно-сосудистую патологию, лимфостаз, комплексный регионарный болевой синдром, патологию эндокринных желез, почек. И при этом не забыть о возможности дебюта СС.

С целью объективизации степени уплотнения кожи разработан метод «кожного счета» [4, 6]. Он основан на определении кожной складки в определенных анатомических зонах тела при пальпаторном исследовании. Выраженность индуративных изменений оценивается по 4-балльной системе:

- 0 — отсутствие изменений,
- 1 — незначительное уплотнение кожи (кожа легко собирается в складку),
- 2 — умеренное уплотнение кожи (кожа с трудом собирается в складку),
- 3 — выраженное уплотнение кожи («доскообразная»).



Рис. 3. Феномен Рейно



Рис. 4. Склеродактилия, ампутация 1-го пальца вследствие гангрены

Выделяют 17 анатомических зон тела: 1) правые и левые пальцы кистей (2 области); 2) тыльные поверхности кистей (2); 3) предплечья (2); 4) плечи (2); 5) бедра (2); 6) голени (2); 7) стопы (2); 8) лицо (1 область); 9) переднюю поверхность грудной клетки (1); 10) живот (1).

Сумма выявленных показателей составляет общий «кожный счет». Диапазон счета может варьировать от 0 (когда нет уплотнения кожи) до 51 балла (максимальный балл во всех 17 зонах).

Метод удобен и прост для применения как в клинической практике, так и для научных исследований. «Кожный счет» используется для оценки динамики течения заболевания, изучения клинической эффективности лекарств, но требует определенной подготовки исследователя. Вероятно, необходимы именно практические занятия для устойчивого закрепления этого навыка.

Крайне желательно иметь более надежные методы объективизации наличия и степени кожных изменений. Исследования в этом направлении ведутся,

апробируются приспособления для определения степени индурации (дурометр), истончения (эластометр), отечности кожи (высокочастотное УЗИ). В перспективе, это может позволить улучшить потенциал диагностики СС и контроля эффективности лечения этого заболевания [6].

Кожный синдром является чрезвычайно важным клиническим и диагностическим признаком СС. Его правильная оценка позволяет выявить болезнь в большинстве случаев, предположить тяжесть ее течения, прогноз и тактику лечения. Важно помнить, что отсутствие кожного синдрома при СС, может сыграть злую шутку с врачом в случае висцеральной формы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева, Н. Г. Системная склеродермия / Н. Г. Гусева. Москва : Медицина, 1975. 271 с.
2. Гусева, Н. Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы / Н. Г. Гусева. Москва : Медицина, 1993. 268 с.
3. Гусева, Н. Г. Системная склеродермия — мультидисциплинарная проблема / Н. Г. Гусева // Науч.-практ. ревматол. 2011. № 2. С. 10–14.
4. *Ревматология*: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
5. *Российские клинические рекомендации. Ревматология* / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
6. Старовойтова, М. Н. Поражение кожи при системной склеродермии / М. Н. Старовойтова // Науч.-практ. ревматол. 2010. № 2. С. 83–86.
7. *Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement* / A. Akesson [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. 2003. Vol. 21. S5–S8.
8. *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis* / E. C. LeRoy [et al.] // J. Rheumatol. 1988. Vol. 15. P. 202–5.

И. П. Григорчук

АОРТОПАТИИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

При ревматических заболеваниях наиболее часто развиваются воспалительные поражения аорты — аортиты, и встречаются они в первую очередь у пациентов с первичными васкулитами крупных сосудов — артериитом Такаясу (АТ) и гигантоклеточным артериитом (ГКА). При обоих заболеваниях воспалительный каскад в стенке сосудов вызывает сосудистое повреждение, которое может приводить к сужению/окклюзии просвета сосуда, образованию аневризм и нарушению кровоснабжения с развитием дисфункции органов [1].

Поражение крупных сосудов может встречаться также и при других формах васкулитов. Так, при болезни Бехчета, в основе которой лежит васкулит сосудов различного калибра, патология крупных артерий отмечается приблизи-

тельно у 10 % пациентов и характеризуется как аневризматическими, так и стенотическими изменениями, особенно в легочной артерии, аорте и ее главных ветвях. С частотой более 10 % поражается корень аорты и аортальный клапан у пациентов со спондилоартритами (СПА), и прежде всего, с анкилозирующим спондилитом (АС). Изредка крупные артерии вовлекаются в процесс у пациентов с узелковым полиартериитом и АНЦА-ассоциированными васкулитами, типичной чертой которых является васкулит мелких и средних сосудов. Аортит и аортальная недостаточность могут быть обнаружены у 10 % пациентов с синдромом Когана — редкой формой васкулита с вариабельным поражением сосудов, которая характеризуется сочетанием офтальмологических симптомов и аудиовестибулярных расстройств. Менее чем в 1 % случаев патология крупных сосудов описана у пациентов с рецидивирующим полихондритом, системными заболеваниями соединительной ткани [2]. Все чаще описывают случаи поражения аорты при Ig G4-связанном заболевании.

В зависимости от этиологии аортиты принято разделять на инфекционные и неинфекционные. Однако исследования последних лет показали, что взаимосвязи между инфекционными и аутоиммунными воспалительными процессами сложны и многокомпонентны, и не всегда удастся отнести аортит у того или иного пациента к одной из этих классификационных категорий. Например, при аутоиммунных васкулитах инфекционный процесс может быть триггером для клинической манифестации или прогрессирования аутоиммунного воспаления в сосудах. С другой стороны, использование иммунодепрессантов и глюкокортикостероидов у пациентов с аутоиммунными васкулитами может повышать предрасположенность и способствовать развитию вторичной инфекции в стенке сосуда. К тому же большое значение имеет развитие атеросклеротического процесса в стенке аорты у ревматологических пациентов, поскольку ускоренное развитие атеросклероза является характерной чертой системного воспалительного процесса. Определение ключевого фактора патогенеза сосудистого поражения позволит проводить лечение более целенаправленно, а значит, улучшить прогноз для конкретного пациента.

Клинические проявления аортита. Поражение аорты далеко не всегда своевременно распознается, а отсроченный диагноз приводит к значительному числу осложнений и является фактором неблагоприятного прогноза. Основными причинами задержки постановки диагноза являются вариабельность и неспецифичность клинических проявлений аортита. Аортит может протекать асимптомно, а может проявляться острым аортальным синдромом, представляющим собой группу тяжелых поражений аорты, проявляющихся болевым синдромом и представляющих угрозу для жизни пациента. Острый аортальный синдром

включает расслоение, пенетрирующую язву аорты, интрамуральную гематому, разрыв аневризмы и травматическое повреждение аорты. Развитие этих проявлений требует применения активной лечебной, в том числе и хирургической, тактики. Клиника аортита может включать конституциональные симптомы (лихорадку, слабость, потерю массы тела) нередко в сочетании с болевым синдромом в грудной клетке, брюшной полости, в нижней части спины. Поражение корня и восходящего отдела аорты приводит к развитию острой или хронической аортальной недостаточности, острого коронарного синдрома или хронических форм стенокардии. Подозрение в отношении аортита должно также возникать при появлении у пациента с ревматической патологией симптомов окклюзии почечных и/или мезентериальных сосудов (реноваскулярной гипертензии, почечной недостаточности) или признаков снижения перфузии конечностей (симптомов «перемежающейся хромоты», острых окклюзивных синдромов) [3].

Визуализация при аортитах. При наличии клинического подозрения распространённость аортита и особенности поражения сосудистой стенки уточняются, прежде всего, с помощью неинвазивных методов визуализации — ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) с ангиографией, магнитно-резонансной томографии (МРТ) с ангиографией, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в сочетании с КТ. Выбор метода визуализации основывается на его возможностях в решении конкретной клинической задачи и его доступности. Сочетание различных методов предоставляет дополняющую друг друга информацию в отношении состояния сосудистого русла [4].

В 2018 г. были опубликованы рекомендации European League Against Rheumatism (EULAR) по использованию методов визуализации при подозрении в отношении васкулитов крупных сосудов, в соответствии с которыми методами выбора в данной ситуации являются УЗИ и МРТ [5]. УЗИ может представить важную первоначальную информацию о толщине и структуре (воспаление, дегенеративные изменения) стенки аорты. Кроме того, УЗИ может быть средством быстрой визуализации при развитии осложнений аортита, таких как аневризма или расслоение аорты. Этот метод визуализации позволяет также оценить наличие стенозов и окклюзий сосудов, структуру и функцию аортального клапана. Однако следует отметить и ограничения применения УЗИ в оценке аорты, обусловленные ограниченным доступом к осмотру грудного отдела аорты.

МРТ, обладая хорошим пространственным разрешением, дает возможность оценки как ранних воспалительных, так и поздних структурных изменений сосудистой стенки (стенозы, аневризмы). Для васкулитов крупных сосудов харак-

терно утолщение стенки аорты и ее ветвей с развитием отека сосудистой стенки. КТ-ангиография обладает ограниченными возможностями в распознавании воспалительных изменений стенки сосудов, однако предоставляет достаточно информации, позволяющей оценить структурные изменения аорты (толщину стенки, наличие эктазий, аневризм, стенозов, кальцификации, окклюзий, тромбоза). ПЭТ в комбинации с КТ — очень чувствительный метод детекции воспалительных изменений сосудистой стенки. Однако нужно быть очень внимательным при интерпретации изменений у пациентов пожилого возраста, поскольку в этой возрастной группе похожее накопление препарата может отмечаться и при атеросклеротическом поражении аорты [6].

Гистология при поражении аорты. Гистологическое исследование остается золотым стандартом диагностики васкулитов крупных сосудов. Однако биопсия аорты не относится к рутинным методам диагностики, и информация о морфологических изменениях в аорте, в большинстве случаев, поступает в результате проведения аутопсий или при оценке образцов, полученных при хирургическом лечении аневризм и расслоения аорты. Тем не менее, гистологическое исследование, как никакое другое, дает возможность определить причину аортита и провести дифференциальный диагноз между различными заболеваниями, протекающими с поражением аорты. Выделяют 4 типа морфологических изменений в стенке аорты: гранулематозный/гигантоклеточный тип, встречающийся при АТ и ГКА; лимфоплазматический тип, характерный для IgG-аортита, сифилитического аортита, поражения аорты при СКВ; нейтрофильный тип, обнаруживаемый при инфекционных аортитах, и смешанный воспалительный тип при болезни Бехчета, синдроме Когана, рецидивирующем полихондрите. Рекомендовано образцы ткани аорты помимо традиционного окрашивания, исследовать также с применением методов иммуногистохимии и молекулярного анализа [7].

Биомаркеры при аортитах. При развитии воспаления в стенке аорты в крови может повышаться уровень острофазовых белков и СОЭ. Особенно выраженными эти изменения могут быть при ГКА. Однако следует помнить, что эти маркеры являются неспецифическими и не обязательно коррелируют с активностью васкулита и изменениями аорты, выявленными при визуализации. Кроме того, нормальные цифры СОЭ и СРБ не позволяют исключить активный аортит. Учитывая аутоиммунный генез воспаления при системных васкулитах, в зависимости от клинических проявлений и предполагаемого диагноза может быть полезно изучение иммунологических параметров (ревматоидных факторов, антинуклеарных антител, антинейтрофильных цитоплазматических антител и др.) [6].

В диагностике поражения аорты при ревматических заболеваниях чрезвычайно важно обнаружить и принять во внимание все другие клинические син-

дромы у пациента, учитывая системность патологии, а также выявить особенности поражения аорты, обнаруживаемые при лабораторном и инструментальном исследовании.

Поражение аорты у пациентов с АТ. В основе АТ лежит гранулематозное воспаление аорты и ее ветвей неустановленной этиологии. Болезнь распространена повсеместно, однако, с наибольшей частотой встречается в странах Юго-Восточной Азии, Японии, Индии, Центральной и Южной Америке. Болеют преимущественно женщины; заболевание дебютирует в возрасте до 40 лет, чаще всего на второй или третьей декаде жизни.

Клинические проявления различаются в зависимости от фазы течения болезни. Так, на протяжении ранней, активной воспалительной фазы доминируют общие неспецифические симптомы: артериальная гипертензия у большинства пациентов, головная боль, лихорадка, одышка у каждого третьего пациента, потеря массы тела, мышечно-скелетные симптомы (миалгии, артриты, артралгии) — у каждого пятого пациента. В четверти случаев могут отмечаться различные кожные проявления: ливедо, пурпуры, узловатая эритема, крапивница, дигитальные язвы и гангрена. Поздняя фаза — «фаза отсутствия пульса» — характеризуется ишемией органов и тканей, обусловленной сужением/окклюзией артерий. Клиническое своеобразие этой стадии связано с локализацией поражения сосудов. Наиболее характерным для АТ является патология подключичных и общих сонных артерий в их средней трети, часто поражается брахиоцефальный ствол, нисходящий отдел грудной аорты и брюшная аорта с отходящими от нее артериями. Редко встречается поражение коронарных и легочных артерий [8, 9].

По прошествии ранней стадии АТ у всех пациентов развиваются различные проявления сердечно-сосудистой патологии. У 80 % пациентов отмечается артериальная гипертензия, чаще всего высокорениновая, реноваскулярная, связанная со стенозом почечных артерий. В ряде случаев артериальная гипертензия протекает бессимптомно, но ввиду своего генеза ассоциируется с развитием диссекции сосудов. Сужение/окклюзия артерий приводит к ослаблению или отсутствию пульса на периферических артериях, к появлению сосудистых шумов, чаще всего над сонными, подключичными и абдоминальными артериями, к асимметрии АД на конечностях (диагностическое значение придаетсa разнице АД > 10 мм рт. ст.). Эти изменения встречаются у 80–95 % пациентов и клинически могут сопровождаться симптомами «перемежающейся хромоты» конечностей. В 20 % случаев выявляют признаки недостаточности аортального клапана, развивающейся из-за дилатации восходящей аорты и утолщения структур клапана. Нередко описывается у пациентов с АТ развитие дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности. Редким, но достаточно специфиче-

ским проявлением АТ является каротидиния — боль и болезненность при пальпации в области бифуркации сонных артерий.

Неврологические проявления обусловлены ишемическими изменениями и артериальной гипертензией и включают головную боль, головокружение, синкопе, судороги, когнитивную дисфункцию. Такой же генез имеют нарушения зрения, которые могут носить транзиторный или персистирующий и прогрессирующий характер. Большинство изменений обусловлено патологией сетчатки. Ретинопатия отмечается в 37 % случаев, ее течение и осложнения нередко приводят к слепоте. Стенозирование артерий брюшной полости является причиной острых или хронических болей в животе, сочетающихся с тошнотой, рвотой, диареей.

С целью верификации АТ в качестве метода первого выбора для визуализации сосудов рекомендовано проведение МРТ-ангиографии. Типичными для АТ изменениями являются стенозы, участки веретенообразной дилатации сосудов, утолщение сосудистой стенки, пристеночные тромбы, яркий сигнал на T2-взвешенных изображениях, свидетельствующий о воспалительных изменениях в стенке сосуда. Развитие коллатерального кровообращения — маркер хронической фазы заболевания.

Альтернативными методами визуализации при АТ являются УЗИ, КТ-ангиография, ПЭТ в сочетании с КТ. УЗИ предоставляет информацию о морфологии сосудистой стенки (утолщение, признаки отека) и выявляет аневризмы, окклюзии, тромбоз. Информацию о распространенности процесса и степени активности заболевания можно получить, используя ПЭТ в сочетании с КТ, однако, ПЭТ является методом малодоступным в обычной клинической практике, а сочетание ПЭТ с КТ существенно повышает лучевую нагрузку на пациента. В связи с этим для мониторинга ситуации рекомендовано применение МРТ или УЗИ. Для диагностики АТ не разработаны специфические лабораторные маркеры. У пациентов могут повышаться уровни СРБ и других белков острой фазы, СОЭ, отмечаться лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия, признаки гиперкоагуляции [8, 9].

Поражение аорты у пациентов с ГКА. ГКА — самый распространенный васкулит у пациентов в возрасте старше 50 лет. Сегодня принято выделять 2 варианта ГКА — краниальный с вовлечением в процесс ветвей внешней сонной артерии и ГКА крупных сосудов с поражением аорты, подключичных, позвоночных, сонных, подмышечных, подвздошных, бедренных артерий [10]. Эти два варианта протекают изолированно, при ГКА крупных сосудов, как правило, нет поражения височных артерий. Средний возраст пациентов с ГКА крупных сосудов меньше, чем у пациентов с краниальным вариантом болезни (68 против 76 лет) [11].

При ГКА крупных сосудов поражение аорты описано у 10–40 % пациентов. Чаще отмечается вовлечение в процесс грудного отдела аорты и ее основных ветвей. У каждого восьмого пациента развивается стеноз подключичных и подмышечных артерий с синдромом «перемежающейся хромоты» верхних конечностей, дигитальной ишемией, ослаблением пульса на периферических артериях [1]. Нередко поражение крупных артерий сопровождается конституциональными симптомами: лихорадкой (10–60 %), потерей массы тела (20 %), анорексией, слабостью; воспалительными изменениями в крови. Однако ГКА крупных сосудов может протекать асимптомным изолированным поражением аорты. В этом случае аортит может быть обнаружен случайно при поиске причин повышения СОЭ и СРБ.

Осложнения аортита при ГКА включают аневризмы, стенозы, эктазии, диссекции и разрывы аорты. Аневризмы встречаются у 10–18 % пациентов с аортитом, одинаково часто регистрируются со стороны восходящего, нисходящего отделов и дуги аорты, тогда как дилатация аорты развивается преимущественно в области восходящей аорты. Факторы риска развития аневризмы включают мужской пол, старческий возраст, табакокурение. Повышают вероятность развития аневризмы также артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ревматическая полимиалгия, наличие аортальной регургитации на момент диагностики ГКА [10]. Диссекция или разрыв аорты обнаруживаются у 1–6 % пациентов с ГКА. Расслоение развивается раньше, чем аневризма, в среднем через 2,5 года после установления диагноза ГКА. Прогностическое значение в отношении развития диссекции имеет шум аортальной недостаточности. Диссекция чаще всего развивается в восходящем отделе аорты.

Дополнительно к поражению аорты при ГКА в процесс вовлекаются крупные артерии конечностей, чаще верхних. Наиболее частыми осложнениями ГКА крупных сосудов являются симметричные артериальные стенозы (9–14 % случаев). Предикторами стеноза крупных артерий является снижение АД на одной руке, транзиторные ишемические атаки или инфаркты мозга, диплопия. Одновременное развитие стеноза крупных артерий и аневризмы аорты встречается крайне редко.

Ключевым моментом диагностики ГКА крупных сосудов является визуализация. УЗИ выявляет патологию сосудов у 30 % пациентов, признаками которой является гомогенное воспаление в стенке сосуда с утолщением стенки > 1,5 мм в проксимальных ветвях аорты и симптомом ореола (симптомом гало). УЗИ-изменения лучше выявляются при оценке сосудов верхних конечностей, чем при исследовании грудной и брюшной аорты и артерий нижних конечностей и брюшной полости [12].

Применение КТ- и МРТ-ангиографии при ГКА крупных сосудов позволяет оценить состояние сосудистой стенки и просвет сосудов различной локализации. Эти методы выявляют утолщение, отек и контрастное усиление сосудистой стенки, причем степень контрастного усиления коррелирует с активностью воспаления, что позволяет использовать эту информацию для мониторинга ответа на терапию. При проведении ПЭТ накопление радиофармпрепарата 2 степени и более считается маркером ГКА крупных сосудов [13].

Поражение аорты при СПА. Чаще чем при других формах СПА, поражение аорты встречается при АС. Ассоциация АС с аортитом впервые была описана в 1950-е годы. Наиболее характерным для АС и лучше изученным изменением аорты является воспаление корня и восходящего отдела аорты, приводящее к постепенному увеличению диаметра аорты и аортальной регургитации, которая отмечена у 12 % пациентов с АС [14]. Несмотря на то, что аортит часто протекает асимптомно, осложнения его могут быть жизнеугрожающими. Описаны случаи развития аневризм и диссекции аорты (последнее с частотой 2,9 на 100 тыс.) [15]. Аортит может предшествовать клинической манифестации АС, при этом тяжесть аортальной регургитации, по-видимому, не коррелирует с активностью АС. В ткани аортального клапана при АС обнаруживают как воспалительные, так и дегенеративные изменения с деструкцией эластических структур и развитием фиброза. Другим следствием аортита, помимо недостаточности аортального клапана, является нарушение проводимости из-за развития фиброзной рубцовой ткани в субаортальных отделах межжелудочковой перегородки. Нарушения проводимости встречаются с частотой 3 % у пациентов с продолжительностью заболевания до 15 лет и с частотой 9 % при большей длительности болезни. Реже, чем поражение восходящей аорты, при АС развивается аортит нисходящего отдела грудной аорты и брюшного отдела аорты. Интересным является обнаружение при АС схожести патогенетических механизмов развития аортита и энтезитов: воспаление, возникающее в корне аорты и аортальном клапане, структурно похоже на воспаление в области энтезисов [16].

Реже, чем при АС, поражения аорты встречаются при других формах HLA-B27-ассоциированных СПА, в частности, при псориатическом и реактивном СПА.

Поражение аорты при РА. Развитие аортита у пациентов с РА встречается редко, поскольку основной локализацией ревматоидного васкулита являются сосуды мелкого и среднего калибра. Многие случаи ревматоидного аортита не распознаются своевременно и могут явиться причиной фатальных исходов вследствие разрыва аорты, развития инфаркта миокарда, тяжелой сердечной недостаточности [17]. Аортит, ассоциированный с РА, часто возникает у пациентов с тяжелым течением заболевания, с другими проявлениями ревматоидно-

го васкулита — ревматоидными узелками, язвами кожи, интерстициальным поражением легких. Как правило, у этих пациентов отмечаются признаки высокой активности РА (тяжелый распространенный суставной синдром, лихорадка, высокие титры ревматоидных факторов и острофазовых белков в крови, раннее появление костных эрозий) [18].

Визуализационные характеристики аортита при РА не отличаются какими-либо особенностями. Гистологическая картина характеризуется наличием лимфоплазмочитарной инфильтрации стенки аорты, некроза гладкомышечных клеток меди, потери эластических волокон. Особенностью морфологической картины аортита при РА является обнаружение в образцах ревматоидных гранулем [19]. Непростой задачей в большинстве случаев ревматоидного аортита оказывается проведение дифференциальной диагностики с атеросклеротическим поражением аорты, поскольку ускоренное развитие атеросклероза является характерной чертой РА. В этом случае наряду с клинической оценкой большое значение имеет эффективность применения противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии в отношении купирования проявлений аортита [17].

Поражение аорты при СКВ. Аортит — редкое проявление СКВ, при котором может наблюдаться расширение корня и восходящего отдела аорты, образование аневризм и расслоение аорты. При гистологическом исследовании биоптатов, в том числе выполненных в ходе хирургического лечения, обнаруживают признаки иммунокомплексного воспаления с депозитами, содержащими иммуноглобулины G, C3 компоненты комплемента, фибриноген. При СКВ, ассоциированной с антифосфолипидным синдромом, описаны случаи образования тромбов, локализованных в зонах воспалительного поражения стенки аорты и в области аневризм [20].

Ведение пациентов с ревматическими заболеваниями и аортитом. Лечение ревматических заболеваний, в рамках которых развился аортит, проводится по принципам и схемам, разработанным и рекомендованным для ведения пациентов с конкретными заболеваниями. Основу терапии васкулитов крупных сосудов и системных заболеваний соединительной ткани составляют глюкокортикостероидные гормоны, иммунодепрессанты, по показаниям назначаются препараты биологической терапии. Вовлечение в процесс аорты требует выявления факторов риска и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, оценки кардиоваскулярного риска, мониторинга потенциальных осложнений аортита.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Beyond* giant cell arteritis and Takayasu's arteritis: secondary large vessel vasculitis and vasculitis mimickers / A. Berti [et al.] // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2020. Vol. 22. P. 88.
2. *Aortic* involvement in rheumatic diseases / G. Slobodin [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006. Vol. 24 (2 suppl. 41). S41–47.
3. *Tyagi, S.* Aortitis and aortic aneurysm in systemic vasculitis / S. Tyagi, S. Safal, D. Tyagi // *Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019. Vol. 35 (supl. 2). s47–s56.
4. *Imaging* of vasculitis: state of the art / F. Muratori [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2016. Vol. 30 (4). P. 688–706.
5. *EULAR* recommendation for the use of imaging in large-vessel vasculitis in clinical practice / C. Dejaco [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 77 (5). P. 636–643.
6. *Aortitis* — an interdisciplinary challenge / T. Shchetynska-Marinova [et al.] // *In vivo.* 2021. Vol. 35. P. 41–52.
7. *Recommendations* for processing cardiovascular surgical pathology specimens: a consensus statement from the Standards and Definitions Committee of the Society for Cardiovascular Pathology and Association for European Cardiovascular Pathology / J. R. Stone [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.* 2012. Vol. 21 (1). P. 2–16.
8. *Jonston, S. L.* Takayasu arteritis: a review / S. L. Jonston, R. J. Lock, M. M. Gompels // *J. Clin. Pathol.* 2002. Vol. 55. P. 481–486.
9. *Russo, R. A. G.* Takayasu arteritis / R. A. G. Russo, M. M. Katsicas // *Frontier in Pediatrics.* 2018. Vol. 6. a265.
10. *Guevara, M.* Recent advances in giant cell arteritis / M. Guevara, C. S. Kollipara // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2018. Vol. 20. P. 25.
11. *Töpel, I.* Inflammatory diseases of the aorta. Part 1: Non-infectious aortitis / I. Töpel, N. Zorger, M. Steinbauer // *Gefässchirurgie.* 2016. [Suppl 2]. S80–S86.
12. *Large-vessel* involvement in recent onset giant cell arteritis: a case-control colour Doppler sonography study / A. Chinoi [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* 2012. Vol. 36 (9). P. 730–734.
13. *Extracranial* giant cell arteritis: a narrative review / K. D. Lensen [et al.] // *Neth. J. Med.* 2016. Vol. 74 (5). P. 182–192.
14. *Bergfeld, L.* HLA-B27-associated cardiac disease / L. Bergfeld // *Ann. Intern. Med.* 1997. Vol. 127. P. 621–629.
15. *Ozkan, Y.* Cardiac involvement in ankylosing spondylitis / Y. Ozkan // *J. Clin. Med. Res.* 2016. Vol. 8 (6). P. 427–430.
16. *Vascular* involvement in axial spondyloarthropathies / C. Prati [et al.] // *Joint Bone Spine.* 2019. Vol. 86. P. 159–163.
17. *Rheumatoid* arthritis-associated aortitis: a case report and literature review / S. Kaneko [et al.] // *Springer Plus.* 2014. Vol. 3. P. 509.
18. *Turesson, C.* Epidemiology of extra-articular manifestation in rheumatoid arthritis / C. Turesson, L. T. Jacobsson // *Scand. J. Rheumatol.* 2004. Vol. 33. P. 65–72.
19. *Acute* aortitis and aortic incompetence due to systemic rheumatological disorders / J. N. Towned [et al.] // *Int. J. Cardiol.* 1991. Vol. 33. P. 253–258.
20. *Aortitis* in the setting of catastrophic antiphospholipid syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus / A. Gonzales-Garcia [et al.] // *Lupus.* 2020. Vol. 29 (9). P. 1126–1129.

В. К. Кошелев¹, В. К. Милькаманович², С. В. Хидченко¹

ПАРАПРОТЕИНЕМИЧЕСКИЕ ГЕМОБЛАСТОЗЫ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

¹ Белорусский государственный медицинский университет;

² Белорусский государственный университет

Парапротеинемические гемобластозы — группа гематологических заболеваний, характеризующаяся пролиферацией одного клона плазматических клеток, продуцирующих электрофоретически и иммунологически гомогенный (моноклональный) протеин.

Большинство моноклональных гаммапатий являются злокачественными парапротеинемиями (множественная миелома — ММ, плазмоцитомы, болезнь Waldenström, болезнь тяжелых цепей). Также существуют моноклональные гаммапатии неопределенного значения (monoclonal gammopathy of unknown significance — MGUS).

Как и большинство гематологических и онкологических аберраций, данная группа заболеваний не имеет четкой клинической симптоматики, что значительно затрудняет процесс диагностики, особенно на ранних этапах развития патологии. Даже при далеко зашедших процессах злокачественного цитогенеза, инициатива поисков его нозологической принадлежности базируется не столько на патогномности клинических проявлений, но является результатом анализа лабораторных параметров, их сочетаний, дальнейшего целенаправленного поиска биохимических, морфологических и иммунологических параметров, подтверждающих диагноз. Тем не менее, правильный сбор анамнеза, адекватная оценка жалоб пациента, физикальные методы исследования могут явиться базисом для предварительной (in suspecto) диагностики.

Вне зависимости от нозологической формы гемобластоза для большинства пациентов характерен анемический синдром.

Жалобы, свидетельствующие об анемическом синдроме: упорные головные боли, головокружение и шум в ушах, одышка, ощущение «нехватки воздуха», сердцебиение, реже боли в области сердца, обморочные состояния, мелькание «мушек» перед глазами, повышенная раздражительность и ослабление памяти, быстрая утомляемость и снижение работоспособности. Жалобы обусловлены гипогемоглобинемией, развитием гипоксии клеток и нарушением тканевого метаболизма. Недостаток кислорода при анемии приводит в действие ряд приспособительных механизмов, в первую очередь, со стороны органов дыхания и кровообращения. Необходимость в дополнительных механизмах особенно выражена при малейшем физическом напряжении больного, и зача-

стью это является основным предметом жалоб. Следует отметить, что анемический синдром включает в себя симптомы, общие для всех форм анемий.

Общепатологические жалобы присущи не только анемиям. Комплексная оценка анамнеза и объективных проявлений позволяет выделить такие, присущие парапротеинемиям, симптомокомплексы, как остеоартропатии и нефропатии.

Следует помнить, что анемия может стать преимущественной или единственной причиной для обоснования целенаправленного диагностического поиска. В небольшом числе случаев наблюдаются проявления, характерные для синдрома повышенной вязкости крови. Его симптомами являются периферическая нейропатия, синдром пястного канала, патологическая кровоточивость. Лимфаденопатия и гепатоспленомегалия не характерны. В некоторых случаях основой предварительного диагноза могут стать язвенно-некротический, геморрагический, лихорадочный и иммунодефицитный синдромы.

Множественная миелома, как типичная злокачественная плазмоклеточная опухоль, продуцирует моноклональные иммуноглобулины, которые внедряются в прилежащую костную ткань и разрушают ее. К характерным проявлениям относятся литические поражения костей, вызывающие боль и/или переломы.

Жалобы, свидетельствующие об остеоартропатическом синдроме: боли в костях (оссалгии), боли в суставах (артралгии), припухлость, гиперемия и нарушение функции суставов (артропатия).

Оссалгии нередко наблюдаются при миеломной болезни и локализуются обычно в позвонках, ребрах, подвздошных костях, грудине, реже в трубчатых костях и черепе. Эти боли бывают спонтанными. Они хорошо выявляются при давлении на кость или легком поколачивании по ней. Могут быть корешковые боли, обусловленные прорастанием нервных стволов лейкозной опухолевой тканью.

Артралгии вызываются токсикозом и иммунными нарушениями. Нередко артралгия бывает в начале заболевания единственным симптомом не только парапротеинемий, но и гемолитической анемии, острого лейкоза, лимфогрануломатоза и др. Вследствие того при длительных упорных артралгиях неясного происхождения нужно исследовать костный мозг.

Гемобластозная артропатия обусловлена воспалением сустава и деструкцией его костных структур. Пациенты при этом жалуются на боли в суставах различной интенсивности, их припухлость и гиперемию, нарушение функции сустава различной степени. Характерно развитие диффузного остеопороза или появление отдельных остеолитических поражений, обычно в костях малого таза, черепа, позвонках, ребрах, бедренных и плечевых костях. Остеолитические поражения чаще носят множественный характер, в редких случаях образуются

солитарные интрамедуллярные массы. Увеличенная потеря костной ткани может сопровождаться гиперкальциемией. Признаками гиперкальциемии могут являться полидипсия, обезвоживание, может развиваться почечная недостаточность.

Часто отмечаются патологические переломы — нетравматические переломы или возникающие при минимальных травмах. Из-за поражения позвонков может происходить компрессия спинного мозга с развитием параплегии.

Жалобы, свидетельствующие об интоксикационном синдроме: нарастающая слабость, потливость, анорексия, похудание, кожный зуд и др. Общая слабость отмечается практически у всех гематологических больных в развернутой стадии заболевания. Она обусловлена либо циркуляторной гипоксией при анемиях, либо интоксикацией при лейкозах. Пациенты при этом жалуются на потливость, одышку при физической нагрузке, сердцебиение и обморочные состояния. У пожилых людей умеренное снижение гемоглобина вызывает проявление или утяжеление признаков сердечной недостаточности.

Следует отметить, что потливость у гематологических больных чаще отмечается в дневное время, тогда как при хронических воспалительных процессах она обычно возникает ночью. Похудание, вплоть до кахексии, особенно выражено при хронических лейкозах и злокачественных лимфомах (например, лимфогрануломатозе). Кожный зуд в одних случаях обусловлен интоксикацией и распадом клеток в капиллярах дермы с высвобождением гистаминоподобных веществ, повышенным уровнем базофилов (например, при лимфогрануломатозе, хроническом миелолейкозе), в других случаях (например, при эритремии) вызывается нарушением микроциркуляции в коже, мелкими тромбами вследствие повышенной вязкости крови, гипертромбоцитозом. Иногда он сочетается с болями в кончиках пальцев рук и ног. Кожный зуд в начале заболевания возникает после бани или приема ванны, затем становится постоянным и мучительным.

Жалобы, свидетельствующие о иммунодефицитном синдроме: частые простудные заболевания, различные осложнения инфекционной природы. В связи со снижением противоинфекционного иммунитета у больных гемобластозами учащаются пневмонии, бронхиты, пиодермия, пиелонефрит и другие инфекционно-воспалительные процессы. Из-за дефектности иммунной системы могут вырабатываться антитела против нормальных клеток организма (эритроцитов, тромбоцитов, почечного эпителия) и возникать аутоиммунные осложнения — гемолиз, тромбоцитопения, агранулоцитоз, гломерулонефрит и др. Развивается и прогрессирует почечная недостаточность

Почечная недостаточность обусловлена многими причинами. При парапротеинемиях наиболее часто она развивается при отложении легких цепей в дистальных канальцах нефронов или вследствие гиперкальциемии.

У 10 % пациентов развивается вторичный амилоидоз.

Признаки нефропатии, гиперкальциемия, анемия и рецидивирующие инфекции на фоне абсолютной лимфопении (вторичный иммунодефицит) обосновывают обязательное определение М-протеина (иногда присутствует в моче, а не в сыворотке крови, но в редких случаях отсутствует полностью) и/или протеинурии легких цепей, выполнения биопсии костного мозга.

Однако в большинстве случаев диагноз устанавливается по результатам обычных лабораторных тестов, которые выявляют повышение уровня общего белка в крови, протеинурию, необъяснимую анемию или почечную недостаточность. Необходимо отметить, что наличие анемии может быть преимущественной или единственной причиной диагностического поиска.

М-протеин (моноклональный иммуноглобулиновый белок), продуцируемый злокачественными плазматическими клетками, относится к IgG у 55 % пациентов, к IgA — у 20 % пациентов. Среди пациентов, продуцирующих IgG или IgA, у 40 % наблюдается протеинурия Бенс-Джонса, при которой в моче обнаруживаются свободные моноклональные легкие цепи каппа (κ) или лямбда (λ). У 15–20 % пациентов плазматические клетки секретируют только белок Бенс-Джонса. IgD-миелома составляет около 1 % случаев.

Безусловно, результаты направленного биохимического (протеинограмма), гистохимического исследования пунктата костного мозга являются ведущими доказательствами наличия у пациента парапротеинемического гемобластоза, однако в большинстве случаев диагноз устанавливается по результатам обычных лабораторных тестов, которые выявляют повышение уровня общего белка в крови, протеинурию, необъяснимую анемию или почечную недостаточность.

Лабораторная диагностика для выявления парапротеинемических гемобластозов включает следующие исследования:

- общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, мазок периферической крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, кальций, мочевая кислота, лактатдегидрогеназа, сывороточный β -2 микроглобулин);
- количественное определение иммуноглобулинов, уровень свободных легких цепей в сыворотке;
- электрофорез белка сыворотки крови с последующей иммунофиксацией;
- электрофорез мочи, исследование мочи на белок Бенс-Джонса;
- исследование костного мозга, включая обычные цитогенетические исследования и флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), выявление избыточного количества плазматических клеток.

Всем пациентам необходимо выполнить рентгенографию скелета и позитронно-эмиссионную томографию или МРТ всего тела.

Анемия присутствует у 80 % пациентов, обычно она имеет нормоцитарно-нормохромный характер и отличается формированием «монетных столбиков», которые представляют собой стопки, содержащие от 3 до 12 эритроцитов. Содержание лейкоцитов и тромбоцитов, как правило, нормальное. Часто наблюдается повышение СОЭ > 100 мм/ч (Westergren). Возможно повышение уровней азота мочевины крови, сывороточного креатинина, лактатдегидрогеназы, бета-2 микроглобулина и сывороточной мочевой кислоты. Гиперкальциемия на момент установления диагноза присутствует у 10 % пациентов.

Сывороточный уровень бета-2 микроглобулина измеряют, если диагноз подтвержден или высоковероятен, эти данные используют вместе с уровнем сывороточного альбумина для оценки стадии поражения. Концентрация бета-2 микроглобулина напрямую зависит от опухолевой массы, а также степени тяжести почечной дисфункции.

При проведении электрофореза сыворотки крови выявляют наличие М-протеина приблизительно у 80–90 % пациентов. У остальных 10–20 % пациентов обычно присутствуют только свободные моноклональные легкие цепи (белок Бенс-Джонса) или IgD. В таких случаях наличие М-протеина почти всегда возможно выявить при проведении электрофореза белков мочи. Электроиммунофиксация может помочь идентифицировать класс иммуноглобулинов М-протеина (IgG, IgA или редко IgD, IgM либо IgE). Сывороточный анализ свободных легких цепей с определением соотношения каппа и лямбда или различий между вовлеченными и не вовлеченными легкими цепями помогает подтвердить диагноз, используется также для мониторинга эффективности терапии и обеспечения прогностических данных.

Аспирационная биопсия костного мозга выявляет наличие плазматических клеток, расположенных диффузно или в виде скоплений; диагноз миеломы устанавливается при наличии > 10 % клеток данного типа.

Рентгенография включает исследование костей скелета, при которой в 80 % случаев выявляют штампованные литические поражения костей или диффузный остеопороз.

Множественную миелому необходимо подозревать у пациентов > 40 лет с наличием персистирующих болей в костях неясной этиологии, особенно ночью или во время отдыха, других типичных симптомов, необъяснимых лабораторных отклонений или рентгенологических изменений, которые указывают на патологический перелом или литические поражения.

К диагностическим критериям множественной миеломы относятся:

1. Моноклональные плазматические клетки в костном $> 10\%$ или наличие доказанной при биопсии плазмоцитомы.

2. Присутствие моноклонального белка в сыворотке и/или моче.

3. Связанные с миеломой органические дисфункции;

– гиперкальциемия $> 10,5$ мг/л;

– почечная недостаточность с креатинином > 2 мг/дл;

– анемия с гемоглобином < 100 г/л или на 20 г/л ниже нормы;

– литическое поражение костей.

Для подтверждения диагноза требуется наличие всех трех критериев.

Макроглобулинемия Вальденстрема — лимфоплазматическая лимфома с моноклональной секрецией IgM (чаще цепь κ). Клиническая картина представлена анемией, тромбоцитопенией, гепатоспленомегалией в $15\text{--}20\%$ и лимфаденопатией в 15% случаев.

Наличие моноклонального IgM в сыворотке с клональными лимфоплазматическими клетками $\geq 10\%$ в костном мозге подтверждает диагноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management / S. V. Rajkumar // Am. J. Hematol. 2020. Vol. 95. P. 548–567.*

2. *New regimens and directions in the management of newly diagnosed multiple myeloma / S. Bal [et al.] // Am. J. Hematol. 2021. Vol. 96. P. 367–378.*

В. И. Курченкова, Н. В. Капралов, И. А. Шоломицкая-Гулевич

ИЗУЧЕНИЕ ПИЩЕВОГО АНАМНЕЗА ПРИ ЭНТЕРОПАТИИ С НАРУШЕНИЕМ МЕМБРАННОГО ПИЩЕВАРЕНИЯ. ДИЕТА FODMAP

Введение

В статье дано описание клинических проявлений и их причин при патологии тонкой кишки у пациентов, которые жалуются на чрезмерное вздутие, рецидивирующий абдоминальный болевой синдром, нарушения стула. Такие пациенты неоднократно возвращаются к врачу. Приведены доказательства снижения активности дисахаридаз у данного контингента пациентов. Сделан акцент на необходимость изучения пищевого анамнеза, выявления продуктов, провоцирующих нарушение мембранного пищеварения. Дана классификация углеводов с указанием продуктов их содержащих. Объясняется суть повторяющихся и не проходящих клинических проявлений из-за нарушения мембранного пищева-

ния и всасывания углеводов в тонкой кишке, что, в итоге, приводит к развитию синдрома раздраженного толстого кишечника, из-за расщепления в нем углеводов с образованием газов. С одной стороны, это нормальный процесс, но когда он выходит из-под контроля, пациент попадает к врачу. Описывается суть диеты с ограничением углеводов — это диета low FODMAP и ее расшифровка. Указаны продукты, содержащие олигосахариды, которые способны расщепляться ферментом альфа-галактозидазой, отсутствующей в организме человека, но имеющейся у микрофлоры толстого кишечника. Дан совет по ограничению приема таких продуктов как по частоте приема, так и по объему порций, их содержащих, чтобы избежать избыточного количества кишечных газов, развития клиники синдрома раздраженного кишечника вследствие нарушения мембранного пищеварения в тонкой кишке.

Тщательное изучение пищевого анамнеза и необходимая коррекция пищевого поведения — главная идея этой статьи, посвященной однотипной, с первого взгляда, клинической картине с разной степенью проявлений ее симптомов.

Главные функции тонкой кишки — это продолжение процесса пищеварения, целью и итогом которого является расщепление белков, жиров и углеводов до мономеров, а также процессы всасывания, которые обеспечивают обновление всех тканей организма. В терапевтической клинике и, в частности, в гастроэнтерологии, необходимо определить и распознать возможность развитие болезни уже на субклиническом этапе, чтобы не дать разгореться настоящей катастрофе, серьезному хроническому заболеванию. Как надо расспросить больного, что учесть, не пропустить, как привлечь самого больного к пониманию его личной роли и ответственности в сохранении здоровья, все это имеет значение в союзе врача и пациента.

Ведущие клинические проявления при патологии тонкой кишки — синдром нарушенного пищеварения (*maldigestia*) и синдром нарушенного всасывания (*malabsorptia*). Именно эти синдромы, их клинические проявления, мы хотим детальнее охарактеризовать, подчеркнуть их значимость. Но начнем с клинических проявлений функциональных заболеваний кишечника. Помним, что функциональное заболевание — это диагноз исключения, поэтому проведение дифференциального диагноза процесс обязательный.

Часть гастроэнтерологических пациентов возвращаются за помощью и советом к врачу вновь и вновь: абдоминальный болевой синдром, вздутие, чувство тяжести, в разной степени выраженные расстройства стула. В настоящее время мы имеем уже четвертый Римский консенсус по функциональным желудочно-кишечным расстройствам, в главе «С» которого имеются подглавы и синдрома раздраженного кишечника, и функционального запора, и функцио-

нальной диареи, и функционального абдоминального вздутия/растяжения [1–3]. Это дает возможность врачу, в определенных случаях, точнее сформулировать диагноз. Но та часть больных, которая возвращается? В последние годы научно-клинические школы гастроэнтерологов в Европе и в России, занимались изучением особенностей «неподдающихся» больных с функциональными заболеваниями кишечника. В результате проведенных исследований выявлено снижение активности кишечных карбогидраз в различных группах больных с устойчивой клинической симптоматикой [4–6].

Приводим пример результатов исследования, выполненного российскими гастроэнтерологами под руководством профессора А. И. Парфенова [5]. В проведенном исследовании участвовали 102 больных (41 мужчина и 61 женщина). С клиническими симптомами синдрома раздраженного кишечника (СРК) — 65 человек, с функциональной диареей — 33 и функциональным запором — 4 человека. Результаты инструментальных исследований в этих группах не выявили патологических изменений кишечника: это соответствовало критериям функциональных заболеваний кишечника (ФЗК). При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выполнялась биопсия слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. Были выполнены гистология и биохимическое исследование активности кишечных карбогидраз (глюкоамилазы, мальтазы, сахаразы и лактазы) [1]. Нормальная активность ферментов отмечалась у 11 (10,8 %) больных. Активность всех исследованных ферментов оказалась сниженной у 33 (32,3 %) пациентов. У 58 (56,9 %) пациентов выявлены селективные снижения уровня карбогидраз [4, 5]. Авторы отмечают, что гистологическое исследование биоптатов СОТК позволило исключить патогистологические признаки болезней тонкой кишки, так как в большинстве случаев соотношение высоты ворсин и глубины крипт оказалось больше 3 : 1, число межэпителиальных лимфоцитов не превышало 20 на 100 энтероцитов. Были четкими контуры щеточной каймы, в глубине крипт находились панетовские клетки в достаточном количестве. Но отсутствие патогистологических изменений СОТК при обычном микроскопическом исследовании не исключило их наличие. При ультраструктурном изучении СОТК на полутонких срезах были выявлены отек цитоплазмы эпителиоцитов, деструкция митохондрий и гранулярной эндоплазматической сети, отсутствие базальной мембраны, что подтвердило умеренно выраженный деструктивно-дистрофический процесс в стенке тонкой кишки [5]. Таким образом, авторы сделали вывод, что из 102 больных у 92, то есть у 89,2 % пациентов с симптомами функционального заболевания кишечника, на самом деле имелась энтеропатия с нарушением мембранного

пищеварения (ЭНМП). Следовательно, у части больных СРК можно установить не синдромный, а нозологический диагноз, то есть ЭНМП [4–6].

Нарушение пищеварения может происходить на уровне полостного и мембранного гидролиза пищевых веществ. Причинами недостаточности полостного пищеварения могут быть болезни желудка (гастрогенная мальдигестия), поджелудочной железы (панкреатогенная мальдигестия), гепатобилиарной системы (хологенная мальдигестия) [7–9].

Мембранное пищеварение нарушается при заболеваниях тонкой кишки, при снижении синтеза кишечных ферментов и способности мембраны энтероцитов адсорбировать полостные ферменты [4, 5].

Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения клинически характеризуется плохой переносимостью пищевых продуктов из-за снижения, как уже сказано выше, ферментативной активности СОТК. Результаты исследований, проведенных в Московском клиническом научном центре (МКЦТ) им. А. С. Логинова, показали, что причиной вздутия живота (метеоризма), нарушения стула (чаще диареи), боли и дискомфорта в животе является дефицит дисахаридаз — ферментов СОТК, обеспечивающих конечные стадии гидролиза углеводов. В свою очередь, нарушение кишечного пищеварения создает условия для развития синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике (СИБР) [4, 5, 10–12].

Какие же вопросы следует уточнять при изучении пищевого анамнеза пациентов? С какой целью? — С целью выявления как симптомов ЭНМП, так и следующей за этим клинической картины СРК. При опросе пациента можно заподозрить и выяснить наличие дефицита дисахаридаз (лактазы, сахаразы, мальтазы и глюкоамилазы), то есть плохую переносимость продуктов, содержащих лактозу (молочные продукты), глюкозу и фруктозу (сахар, сладкие продукты) и крахмал (картофель, крупы и т. п.).

Лечебному питанию пациентов с патологией кишечника всегда уделялось первостепенное внимание. Давно известны лечебные столы по Певзнеру № 4–4в. А также врачам известны больные с плохой переносимостью молока, фруктов, овощей, сладостей в виде меда, варений, содержащих легко усваиваемые углеводы. Такие пациенты придирчивы к еде и «перебирают» её, но ведь если они этого не делают, то их надо научить: научить разбираться в себе, в реакциях организма на принятую пищу и ее количество. В алгоритм лечения таких пациентов можно ввести диету с низким содержанием углеводов, известную, как диету FODMAP, благодаря которой уменьшается нагрузка на ферментативные системы, обеспечивающие работу пищеварения в условиях дефицита дисахаридаз [13, 14].

Таким образом, изучая пищевой анамнез пациентов, с одной стороны, мы можем уточнить потенциальный дефицит дисахаридаз, что будет соответствовать группе больных с энтеропатией, обусловленной нарушением мембранного пищеварения. С другой стороны, можно выявить пациентов с банальным переданием определенных продуктов, перегрузкой пищеварительно-транспортного процесса в кишечнике с присоединением картины СРК. В обоих случаях к более индивидуальным методам лечения и рекомендациям врачу, а потом и пациенту, поможет диета low FODMAP [14].

Диета с ограничением углеводов FODMAP (диета low FODMAP). Пользуясь литературными источниками, дадим характеристику этой диеты [13, 14]. Часто пища содержит определенные углеводы, которые хорошо расщепляются в кишечнике, однако плохо всасываются или вообще не всасываются. К ним относятся лактоза, фруктоза, фруктаны, галактаны и сахарные спирты. Данные вещества были объединены в группу FODMAP, что означает группу ферментируемых (F) углеводов — олиго- (O), ди- (D) и моносахаридов (M), а также полиолов (P). Когда они полностью не усваиваются организмом человека, их легко ферментируют кишечные бактерии, что может вызывать различные проблемы с желудочно-кишечным трактом. Разработана эта диета командой из Университета Монаша в Австралии, возглавляемая профессором Питером Гибсоном, включая доктора Сью Шеперд и других ученых [6, 7].

Лактазная недостаточность у взрослого человека — это снижение активности фермента лактазы, которая расщепляет молочный сахар лактозу в просвете тонкой кишки. С возрастом увеличивается вероятность развития лактазной недостаточности, так как снижается активность фермента при переходе от грудного вскармливания на взрослый тип питания. При некоторых заболеваниях кишечника инфекционного и воспалительного характера может развиваться вторичная лактазная недостаточность. При низкой активности лактазы плохо расщепляется молочный сахар, и при употреблении продуктов с большим количеством лактозы образуется повышенное количество газов в кишечнике, вздутие. При высокой осмотической активности внутрикишечного содержимого в просвет кишечника перемещается жидкость, что сопровождается послаблением стула до диареи [13, 14].

Фруктоза, как и другие углеводы, всасывается в тонкой кишке, но возможность усвоения фруктозы в кишечнике человека ограничена. По данным исследований на здоровых добровольцах показано, что 15 г фруктозы всасывается у 100 % лиц, 25 г фруктозы — у 90 %, но дозу 50 г могут усвоить 20–30 % лиц. 15 г фруктозы — доза, которая хорошо переносится практически всеми здоровыми людьми. Такое количество фруктозы содержится в 250 г яблок, в 300 г

груш и в 100 г кураги. Кроме фруктозы и ягод, фруктоза в большом количестве содержится в меде, кукурузном сиропе, входит в состав промышленных продуктов питания [5, 7, 15].

Другие углеводы FODMAP. Фруктаны — это углеводы, содержащиеся в пшенице, луке, чесноке и др. Они не подвергаются всасыванию в кишечнике, служат пищей для бактерий толстой кишки, что также является поводом к образованию избыточного количества кишечных газов. Короче говоря, углеводы, которые в тонкой кишке здорового человека не всасываются, поступают в толстую кишку, расщепляются в ней с образованием газов — это нормальный процесс. Однако, как только таких углеводов в рационе становится больше, газов образуется больше, появляются жалобы у пациентов на вздутие живота, боли [6, 7, 13, 14].

Галактаны тоже относятся к углеводам, которые практически не всасываются в кишечнике из-за отсутствия необходимого фермента. Прежде чем подробнее описать галактаны, напомним, на какие группы подразделяются углеводы.

Простые углеводы, или моносахариды, состоят из одной молекулы. Глюкоза, фруктоза и галактоза относятся к этой группе.

Сложные углеводы построены из нескольких молекул моносахаридов и делятся на несколько подгрупп. Первая подгруппа — дисахариды, которые включают два простых углевода. Сахароза (основной компонент пищевого сахара) состоит из глюкозы и фруктозы. Мальтоза — это две молекулы глюкозы. Лактоза (молочный сахар) — это глюкоза плюс галактоза, а также мелибиоза — глюкоза плюс галактоза. Стоит отметить, что для мелибиозы характерна α (1,6) гликозидная связь между молекулами глюкозы и галактозы, а для лактозы характерна β (1,4) гликозидная связь между этими молекулами. Мелибиоза встречается в природе в свободной форме. Содержится в кофейных бобах, картофеле и др. растениях, в небольших количествах в меде [15–17].

Следующая подгруппа сложных углеводов — олигосахариды, они состоят из нескольких молекул (3–4 и более) простых углеводов. Семейство олигосахаридов раффинозы представляет собой альфа-галактозилные производные сахарозы, и наиболее распространенными являются трисахарид раффиноза, тетрасахарид стахиоза и пентасахарид вербаскоза. Они повсеместно распространены в растениях, в большом количестве в семенах, занимают второе место после сахарозы по количеству. Особенность этих олигосахаридов заключается в том, что сахароза связана в них с галактозой α (1,6) гликозидной связью, которая уже упоминалась выше при характеристике дисахарида мелибиозы. Именно эта химическая связь между молекулами углеводов играет важную роль в развитии вздутия живота, повышенной загазованности кишечника, она может быть гидролизирована с помощью фермента альфа-галактозидазы. Фермент этот в пищевари-

тельном тракте человека не обнаружен, и продуцируется он только кишечными бактериями [15–17]. Таким образом, мы разобрались с группой галактанов (или галактоолигосахаридов), поскольку они все содержат в своем составе одну или несколько молекул галактозы. Повторим, что к этой группе относятся мелибиоза, раффиноза, стахиоза и вербасхоза. В каких же продуктах они содержатся?

Раффиноза присутствует в различных продуктах питания, большее ее количество — в бобах, белокочанной и брюссельской капусте, капусте брокколи, цельных злаках, артишоках, свекле, сое [15].

Мелибиоза, как уже сказано, преобладает в картофеле, кофейных бобах, капусте всех видов [18].

Стахиоза — в бобовых культурах (бобы, соя, фасоль), а также в винограде [16, 17].

Изучая пищевой анамнез пациента с жалобами на вздутие живота, возможно сопровождающееся болями разной степени выраженности, следует уточнить употребление вышеуказанных продуктов, их частоту в меню, объем порции, ведущих к появлению жалоб и клинических проявлений.

Сейчас расшифруем последнюю букву диеты FODMAP — букву P.

Полиолы — гидрогенизированные углеводы, которые используются в качестве заменителя сахара. Основная польза полиолов в том, что они дают такую же сладость, что и обычный сахар, но обладают меньшей калорийностью от 0,2 ккал (эритрит) до 2,6 ккал (сорбит). Полиолы — это многоатомные спирты, имеющие в своей молекуле более одной гидроксильной группы. В химически экстрагированной форме они входят в состав жевательных резинок, мороженого, выпечки, напитков. В качестве подсластителя их добавляют в начинки, йогурты. Полиолы содержатся в абрикосах, грибах, цветной капусте. В пищевой промышленности применяют в основном следующие полиолы: сорбит, маннит (маннитол) E 421, изомальтит E 953, сироп сорбита E 420, сироп мальтита E 965, мальтит, лактит E 966, ксилит E 967, эритрит E 968. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, полиолы относятся к безопасным веществам. Побочные эффекты (вздутие, диарея) могут возникнуть при употреблении их в большом количестве. На эти подсластители и продукты тоже следует обратить внимание как врачу, так и пациенту при появлении жалоб со стороны ЖКТ [13, 18].

Два слова о полисахаридах. Они состоят из множества простых углеводов. Представители этой подгруппы — крахмал, целлюлоза, гликоген. Сложные углеводы нелегко усваиваются, но в питании они важны. Их называют пищевыми волокнами, так как они улучшают пищеварение и способствуют улучшению перистальтики кишечника. Крахмал — основной углевод пищи человека, его расщепляет фермент амилаза. Он накапливается в листьях, семенах, клубнях,

корневищах, луковицах. В зернах риса крахмала до 86 %, пшеницы — до 75 %, в клубнях картофеля — до 25 %. Гликоген — это резервный углевод животных. Накапливается в печени до 20 %, в мышцах — 4 %, в небольшом количестве в почках, клетках мозга и лейкоцитах крови. Есть гликоген и в клетках грибов и дрожжей. Целлюлоза — это основной структурный полисахарид клеточной стенки растений, в нем аккумулируется около 50 % всего углерода биосферы. Помогает переваривать целлюлозу микрофлора, входящая в состав микрофлоры толстого кишечника человека [15–17].

Выводы

В первую очередь следует подчеркнуть схожие общие клинические проявления, заключающиеся в абдоминальном болевом синдроме, вздутии, излишней загазованности, нарушении стула в рассматриваемых нами клинических ситуациях. Какие же причины приводят к такой клинической картине, повторяющейся изо дня в день, поддерживающей дискомфортное состояние пациентов? Ответ мы старались дать в описании проявлений энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения из-за снижения ферментативной активности СОТК (дефицита дисахаридаз). В этой связи подчеркнута важность изучения пищевого анамнеза у таких пациентов, выявления плохой переносимости конкретных пищевых продуктов. Дальнейшая цель — необходимая пищевая коррекция с лечебной целью, с целью восстановления комфортного состояния процессов пищеварения. Здесь же приведена диета с ограничением углеводов, которые плохо всасываются в тонкой кишке, но легко ферментируются кишечными бактериями, что создает путь к проблемам в желудочно-кишечном тракте: флатуленция, боли. Это диета low FODMAP.

Кроме того, описана группа олигосахаридов и продуктов их содержащих, которые гидролизуются с помощью фермента альфа-галактозидазы, но, как оказалось, этот фермент отсутствует у человека. Он продуцируется только кишечными бактериями, поэтому при переедании, частом употреблении, употреблении больших порций таких продуктов вновь и вновь появляются и беспокоят боли и флатуленция, приходящие послабления стула, нарушение общего самочувствия. И здесь помогают данные пищевого анамнеза и коррекция пищевого поведения. Важно, также, успешное проведение дифференциального диагноза у пациентов с однотипными клиническими проявлениями со стороны желудочно-кишечного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пиманов, С. И. Функциональные желудочно-кишечные расстройства: Римский IV консенсус : пособие для врачей / С. И. Пиманов, Н. Н. Силивончик. Витебск, 2016. 189 с.

2. *Функциональные* расстройства желудочно-кишечного тракта. Практический подход на основании клинического опыта / под ред. Б. Е. Лэйси, М. Д. Кроуэлла, Д. К. ДиБайза ; пер. с англ. под ред. С. В. Демичева. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 352с.
3. *Drossman, D. A.* Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV / D. A. Drossman // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. P. 1262–1279.
4. *Дисахаридазная* недостаточность и функциональные заболевания кишечника / А. И. Парфенов [и др.] // *Тер. архив*. 2017. Vol. 89 (4). P. 45–52.
5. *Энтеропатия* с нарушением мембранного пищеварения / А. И. Парфенов [и др.] [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://umedp.ru/articles/enteropatiya_s_naruchniem_membranного_pishchevareniya.html. Дата доступа : 10.01.2021.
6. *Патогенетические* аспекты ферментативной активности тонкой кишки. Обзор литературы [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://www.dissercat.com/content/Klinichskoe-znachenie-kishechnykh-karbogidraz-u-bolnykh-tseliakiei>. Дата доступа : 10.01.2021.
7. *Карбогидразы* [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://бмэ.орг/index.php/КАРБОГИДРАЗЫ>. Дата доступа : 10.01.2021.
8. *Синдром* нарушения пищеварения (Синдром мальдигестии) [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://studfile.net/preview/5362696/page:105/>. Дата доступа : 07.01.2021.
9. *Синдром* нарушения пищеварения и всасывания (мальабсорбции) [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://studopedia.ru/6_59913_sindrom-narusheniya-pishchevareniya-i-vsasivaniya-malabsorbtsii.html. Дата доступа : 07.01.2021.
10. *Мальабсорбции* синдром [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://dic.academic.ru/dic.ncf/enc_medicine/17722. Дата доступа : 07.01.2021.
11. *Савичева, Е.* Мальабсорбция — синдром нарушенного всасывания кишечника [Электронный ресурс] / Е. Савичева. Режим доступа : unclinic.ru/malabsorbciya-sindrom-naruchennogo-vsasyvaniya-kishechnika. Дата доступа : 08.12.2020.
12. *Парфенов, А. И.* Современные подходы к диагностике и лечению энтеропатий / А. И. Парфенов // *Тер. архив*. 2014. № 2. С. 4–12.
13. *FODMAP* диета — ключ к исцелению СРК и СИБР [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://www.magicworld.su/evidence-based.html?ml=>. Дата доступа : 13.08.2020.
14. *Low FODMAP*: рекомендованная диета при СРК [Электронный ресурс]. Клиника ЭКСПЕРТ. Режим доступа : <https://zen.yandex.ru/media/low-fodmap-rekomendovannaia-dieta-pri-srk>. Дата доступа : 15.08.2020.
15. *Раффиноза* — Raffinose [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://wikichi.ru/wiki/Raffinose>. Дата доступа : 11.04.2021.
16. *Сложные* углеводы [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://diets.guru/pishhevue-veshhestva/slozhnye-uglevody>. Дата доступа : 17.04.2021.
17. *Сложные* углеводы: список продуктов [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://www.slozhnye-uglevody-spisok-produktov>. Дата доступа : 17.04.2021.
18. *Мелибиоза*. Википедия [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://ru.wikipedia.org/wiki/Мелибиоза>. Дата доступа : 11.04.2021.
19. *Что* такое полиолы, полезные свойства и побочные эффекты [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://zen.yandex.ru/media/garmoniyazdorovia/chto-takoe-polioly>. Дата доступа : 17.04.2021.

В. И. Курченкова, Н. В. Капралов, И. А. Шоломицкая-Гулевич

КЛАССИФИКАЦИЯ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С ГЛЮТЕНОМ. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Введение

В статье описаны все три раздела классификации расстройств, связанных с глютенем. С самого начала нашего изложения акцент сделан на разделе, менее освещенном в медицинской литературе, речь идет о нецелиакийной чувствительности к глютену (НЦЧГ). Как отмечают международные эксперты, распространенность этого состояния в мире больше, чем целиакии и аллергии к пшенице. Триггерами развития НЦЧГ кроме глютена могут быть неглютеновые белки АТІ — ингибиторы трипсина и амилазы. АТІ — это группа из нескольких низкомолекулярных белков, высокоустойчивых к протеолизу в кишечнике. В зернах пшеницы АТІ находятся в сети глютеиновых белков. Продукты, не содержащие глютен, не содержат и АТІ. Даны детали клинической картины, как со стороны кишечника, так и внекишечные симптомы. НЦЧГ называют «глютен-чувствительным синдромом раздраженного кишечника». Приведены критерии Солерно — диагностический алгоритм НЦЧГ. В двух последующих частях представлена информация о целиакии, иммуноопосредованном системном заболевании, и современные возможности ее диагностики, а также описаны варианты аллергии на пшеницу. В состав пшеницы входят более трехсот белков, три десятка из них признаны аллергенными. В каждом разделе представлена клиническая картина, методы диагностики и лечение.

Для постановки диагноза НЦЧГ необходимо установить связь симптомов с приемом глютена, доказать отсутствие серологических маркеров целиакии и исключить аллергию на пшеницу. Все эти этапы изложены в статье.

Определение, классификация. В феврале 2011 г. результатом рабочей встречи европейских экспертов в Лондоне стала классификация расстройств, связанных с глютенем, основанная на их патогенезе:

– Аутоиммунные расстройства: целиакия (CD), герпетиформный дерматит (DH), атаксия глютена.

– Не аутоиммунные, не аллергические: расстройства с неизвестной причиной, вероятно, иммуномодулированные: нецелиакильная чувствительность к глютену (НЦЧГ, NCGS).

– Аллергические: пищевая аллергия (IgE-опосредованная и не IgE-опосредованная), анафилаксия, вызванная физическими упражнениями (WDEIA), астма Бейкера, контактный дерматит.

К началу XXI в. сделан вывод, что перечень глютен-ассоциированных заболеваний, кроме целиакии и аллергии на пшеницу, включает и другие состояния.

Глютеночувствительность, не связанная с целиакией (ГЧНЦ) определяется как синдром с различными кишечными и внекишечными симптомами после приема глютеносодержащих продуктов у лиц без целиакии и аллергии на пшеницу. Относятся к этому термину как спорному из-за того, что глютен, вероятно, не единственный белок, участвующий в развитии клинической симптоматики. 16 ведущих экспертов из разных стран предложили название НЦЧГ, которое в большей степени разграничивает его с целиакией. Предполагается, что распространенность этого состояния в мире больше, чем целиакии или аллергии к пшенице, и составляет от 0,6 до 6 % в популяции, по другим данным, даже до 13 % [1, 2].

Диагноз НЦЧГ — диагноз исключения. Устанавливают его у пациента с жалобами на кишечные и общие симптомы, только при отрицательных серологических, аллергологических и гистологических данных. Кроме того, должна быть установлена связь симптомов с приемом глютена: употребление глютеносодержащих продуктов провоцирует симптомы, а исключение их из диеты восстанавливает состояние [8, 20]. У больных с НЦЧГ часто отмечается нарушение толерантности и к другой пище, включая белок коровьего молока, яйцо и др. Поэтому возможно существование, по крайней мере, двух форм НЦЧГ: первая — с непереносимостью только глютена, вторая — с непереносимостью глютена, белка коровьего молока, яиц и других продуктов [2].

Есть данные, что около 50 % лиц с НЦЧГ имеют генотипы HLA-DQ2/HLA-DQ8. Предполагают, что триггерами развития НЦЧГ помимо глютена могут быть неглютеновые белки АТІ — ингибиторы трипсина и амилазы, а также ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды. АТІ представляют группу из нескольких (пяти или более) низкомолекулярных белков, высокоустойчивых к протеолизу у кишечника. Эти белки являются основной причиной развития аллергии при бронхиальной астме пекарей и могут ухудшать состояние у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Глютен составляет 80–90 % общего белка в пшенице, на долю АТІ приходится 2–4 %. При употреблении пшеничной муки 150–250 г/сут в организм поступает 0,5–1 г АТІ. В зернах пшеницы АТІ находятся в сети глютеночувствительных белков. Продукты, не содержащие глютен, не содержат и АТІ. Роль АТІ в развитии НЦЧГ продолжает изучаться [1].

Время от приема глютеносодержащих продуктов до развития симптомов при НЦЧГ колеблется от нескольких часов до нескольких дней.

Клиническая картина НЦЧГ. Клиника напоминает симптомы синдрома раздраженного кишечника (СРК): боль в животе, вздутие, чередование диарея

и запора, тошноту. Внекишечные симптомы могут быть единственными проявлениями НЦЧГ — это головная боль, боль в мышцах, судороги, онемение верхних или нижних конечностей, хроническая усталость, нечеткость мышления — «затуманенный ум», потеря массы тела и анемия. Могут появляться расстройства поведения: нарушение внимания и депрессия. Высказывают предположение о влиянии повышенной кишечной проницаемости (при дословном переводе — «синдром дырявой кишки», «leaky gut syndrome»). Это позволяет глютену или другим белкам пшеницы пройти барьер кишечника, проникнуть в системный кровоток, затем через гематоэнцефалический барьер, вызывая нейро-воспаление или оказывать влияние на центральную нервную систему через эндогенные опиаты и систему нейротрансмиссии. Все чаще НЦЧГ диагностируется у пациентов с СРК с преобладанием диарей или при смешанной форме. НЦЧГ даже называют «глютен-чувствительным синдромом раздраженного кишечника» [4].

Диагностика НЦЧГ. В сентябре 2014 г. в Солерно (Италия) на международном совещании по глютен-ассоциированным заболеваниям рассмотрен диагностический алгоритм НЦЧГ (критерии Солерно). НЦЧГ может быть заподозрена у пациентов с персистирующей кишечной и внекишечной симптоматикой, конкретно ассоциированной с приемом глютеносодержащих продуктов, при доказанном отсутствии серологических маркеров целиакии и исключения аллергии на пшеницу.

Алгоритм состоит из двух этапов: на 1 этапе необходимо оценить эффективность безглютеновой диеты, на 2 этапе проследить состояние пациента на фоне введения в рацион глютеносодержащих продуктов (около 8 г/сут) после 6-недельного периода отказа от них. Положительным ответом считается снижение интенсивности от одного до трех симптомов на 30 % и более или одного симптома при отсутствии ухудшения других на протяжении, как минимум 3 недель наблюдения. Прирост интенсивности симптомов на 30 % и более, на фоне приема содержащих глютен продуктов, считается положительным диагностическим критерием для НЦЧГ [5].

Глютен-ассоциированные заболевания

Целиакия. Мы подчеркнули, что НЦЧГ — диагноз исключения, поэтому далее рассмотрим пути диагностики других глютен-ассоциированных заболеваний. Начнем с целиакии, представляющей иммуноопосредованное системное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена или проламинов генетически предрасположенными пациентами и характеризуется комбинацией глютензависимых клинических проявлений, выработкой специфических антител (к тканевой трансглутаминазе, эндомицину, дезаминированным пептидам глиадина), наличием гаплотипов HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 и энтеропатии [1, 6].

Глютен представляет собой важную белковую фракцию пшеницы, ржи и ячменя, составляя до 80 % массы белков эндосперма указанных злаков. Данная фракция в различных злаках имеет собственное название (глиадины пшеницы, секалины ржи, хордеины ячменя), при этом в медицинской литературе указанные белки объединены общим названием «глютен» с учетом филогенетического и структурного сходства, а также аналогичного воздействия на организм человека [6].

Глиадины пшеницы распределяются при электрофорезе на 4 основные фракции: α , β , γ и ω . Благодаря высокому содержанию пролина данные полипептиды устойчивы к воздействию желудочных, панкреатических и интестинальных протеиназ, что определяет сохранение их высокого иммуногенного потенциала при прохождении через желудочно-кишечный тракт человека. В структуре глиадина выделено не менее 50 эпитопов, стимулирующих активность Т-лимфоцитов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, основным инициатором воспалительного ответа признан 33-мерный пептид, выделенный в составе α_2 -фракции рекомбинантного глиадина L. Shan и соавт. в 2002 г. [6].

Наряду с высокой устойчивостью к воздействию энзимов, структура глютена уникальна еще и тем, что содержит пептидные фрагменты, создающие возможность его проникновению через эпителиальный барьер кишечника [6].

В регуляции проницаемости кишечника важную роль играет зонулин — белок группы гаптоглобинов, вырабатываемый в печени и внутреннем эпителии и являющийся важным модулятором тесных белковых соединений в межклеточном пространстве. Доказано, что отдельные эпитопы глютена активируют экспрессию зонулина, что приводит к нарушению тесных связей между энтероцитами. В результате происходит избыточное проникновение различных антигенов, включая сам глютен, во внутреннюю среду организма и, как следствие, к активации иммунной системы и продукции комплекса провоспалительных цитокинов [2, 6].

Структурные элементы глиадина способны не только активировать Т-клеточный иммунный ответ, но и провоцировать развитие IgE-опосредованных аллергических реакций, что определяет высокий аллергенный потенциал пшеницы. Клинические исследования продемонстрировали, что у 60 % пациентов, имеющих аллергические проявления при употреблении пшеницы, вырабатываются специфические IgE к α - и β -глиадинам и низкомолекулярным субъединицам пшеничного белка, у 55 % обследованных — к γ -глиадину, у 48 % — к ω -глиадинам, у 26 % — к высокомолекулярным субъединицам пшеничного белка. Таким образом, структурные особенности глютена, высокий иммуногенный и аллергенный потенциал глютеносодержащих злаков определяет широкий спектр состояний, объединенных в группу глютен-ассоциированных [6].

Употребление глютенсодержащих продуктов является необходимым, но не достаточным условием развития целиакии. Целиакия — генетически детерминированное заболевание, в патогенезе которого важную роль играют гены главного комплекса гистосовместимости и, в частности, аллели DQ2 и DQ8. Антигены, кодируемые HLA-DQ2/DQ8, экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток и представляют собой белки, состоящие из двух цепей (α и β). Эти молекулы участвуют в презентации пептидов глиадина CD4-лимфоцитам. Активированные CD4-лимфоциты продуцируют провоспалительные цитокины (интерферон γ , интерлейкины), которые повреждают энтероциты и стимулируют продукцию В-лимфоцитами антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе и эндомизию тонкой кишки, которые попадают в системный кровоток и могут быть выявлены при серологическом исследовании [6].

Тканевая трансглутаминаза (тТГ, tTG) относится к группе ферментов, которые катализируют образование связей между аминокислотами и карбоксиамидными группами глутамина. Этот фермент синтезируется широким спектром клеток различного типа и обычно находится в межклеточном пространстве. tTG потребляется клетками, которые участвуют в тканевой репарации, и инициирует образование поперечных связей между экстрацеллюлярными белками. tTG активирует TGF- β (трансформирующий фактор роста бета), который изменяет коллагеновый синтез и индуцирует дифференцировку эпителиальных клеток слизистой кишечника. Одним из субстратов tTG является пищевой глиадин, содержащий в большом количестве аминокислоту глутамин. Под воздействием tTG глиадин приобретает иммуногенные свойства, которые у предрасположенных лиц приводят к воспалению слизистой оболочки кишки. В кишечнике активна тТГ 2-го типа. У людей, предрасположенных к целиакии, активность тканевой трансглутаминазы повышена в слизистой кишечника.

Определение антител класса IgA к трансглутаминазе (anti-tTG2/IgA) является чувствительным и специфичным способом диагностики целиакии. Отмечено, что если концентрация антител к глиадину в крови уменьшается с возрастом пациента, то концентрация анти-tTG остается на постоянном уровне [1, 6].

Определение титра антител используется и для контроля при лечении целиакии. При безглютеновой диете через несколько месяцев (обычно около 6 месяцев) происходит выраженное снижение количества аутоантител, что свидетельствует об адекватном лечении. Антитела класса IgA обладают 95–100 % чувствительностью и 90–97 % специфичностью в отношении целиакии. Поскольку целиакия может быть ассоциирована с дефицитом иммуноглобулинов класса А, целесообразно параллельно определить общий уровень IgA. Исследования показали, что 10–15 % пациентов с целиакией не имеют IgA-антител. Ча-

стота изолированного дефицита IgA при глютенной энтеропатии выше, чем в обычной популяции, и составляет 2,6–3 % (в обычной популяции — 0,2–0,25 %). При низкой концентрации общих IgA, к лабораторному скринингу следует добавить исследование anti-tTG2/IgG, что позволит провести диагностику у таких пациентов [7].

Увеличение активности фермента тканевой трансглутаминазы, находящейся в стенке кишечника, сопровождается дезаминированием молекулы глиадина с образованием пептидов, устойчивых к дальнейшему протеолизу в кишечнике. При этом тТГ и образовавшиеся фрагменты глиадина приобретают иммуногенные свойства, приводящие к образованию аутоантител. Образовавшиеся дезаминированные фрагменты глиадина — это «дезаминированные пептиды глиадина (DGP)». В процессе изучения образования антител к этим структурам выяснилось, что первые тест-системы, направленные на выявление аутоантител различных классов к глиадину (IgG и IgM) оказались недостаточно специфичными. Объяснение низкой специфичности тестов первого поколения заключалось в том, что аутоантитела к глиадину выявлялись при многих других заболеваниях — вирусных и бактериальных инфекциях, воспалительных заболеваниях, болезнях желудочно-кишечного тракта.

Тесты нового, второго поколения направлены на выявление антител именно к дезаминированным пептидам глиадина классов IgA и IgG, использование их повысило чувствительность до 95 % и специфичность до 98 %. Следует учитывать, что использование тестов первого поколения приводит к гипердиагностике глютенной энтеропатии и не рекомендуется для клинического применения [1, 8].

Антитела к эндомилию при целиакии. Эндомилий представляет собой неоформленную соединительную ткань, окружающую гладкомышечные клетки. Прослойка этой ткани содержит кровеносные сосуды для обеспечения мышечных волокон питанием. Белки коллаген и эластин являются основными элементами, из которых состоит эндомилий. В 1983 г. было обнаружено, что при целиакии в крови пациентов выявляются аутоантитела к структурным компонентам внеклеточного матрикса, главным образом к эндомилию и ретикулину. Разработанные тест-системы для обнаружения таких антител были названы «Антитела к эндомилию/Anti-Endomysial Antibodies, EMA» и IgA-антиретикулиновые антитела (R1-ARA). В настоящее время считается, что выявление антител к эндомилию класса IgA является предпочтительным методом в диагностике целиакии. Чувствительность и специфичность этих антител — 95 % и 98 % соответственно. Действие этих антител направлено против компонентов соединительной ткани (ретикулиноподобных структур) и поверхностных ком-

понентов гладкомышечных волокон [3]. При безглютеновой диете концентрация антител снижается. Нарушение диеты приводит к повышению титра антител к эндомизию. Позже было выяснено, что основным антигеном, на который вырабатываются аутоантитела к эндомизию, является фермент тТГ, а не все компоненты эндомизия. Усовершенствование методов диагностики целиакии привели к разработке тест-систем для выявления аутоантител именно к тканевой трансглутаминазе (см. по тексту выше) [7, 8].

Диагностика целиакии строится не только на основании определения титра аутоантител к маркерам этого заболевания, но обязательно с учетом клинических, морфологических и инструментальных данных [8].

Целиакия с классическими симптомами, которые включают желудочно-кишечные проявления, такие как хроническая диарея и вздутие живота, мальабсорбция витаминов и минералов, потеря аппетита, нарушение роста, боль в костях, в настоящее время встречается преимущественно у маленьких детей. Целиакия, при которой отмечаются более мягкие или даже отсутствующие желудочно-кишечные симптомы, но имеется широкий спектр внекишечных проявлений, является наиболее распространенным клиническим вариантом. Она встречается у детей старшего возраста, подростков и взрослых. Внекишечные проявления при целиакии весьма разнообразны — это и мозжечковая атаксия, и гипертрансаминаемия, и периферическая невропатия. Целиакия довольно часто может быть и полностью бессимптомной, как в детском возрасте, так и у взрослых [5].

До настоящего времени целиакия остается малоизученным аутоиммунным заболеванием, основным проявлением которого является синдром мальабсорбции, нарушаются все виды обмена, формируется клинический полиморфизм, затрудняя диагностику заболевания. Многие случаи целиакии остаются не диагностированными и не лечены. Отсутствие лечения при целиакии приводит к снижению качества жизни, дефициту железа, остеопорозу, повышенному риску кишечных лимфом, высокой смертности [5]. Целиакия связана с рядом аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа, тиреоидит, атаксия глютена, псориаз, витилиго, аутоиммунный гепатит, герпетиформный дерматит, первичный склерозирующий холангит и др. [2, 4].

Патологические изменения, характерные для целиакии тонкой кишки, оцениваются согласно классификации, предложенной M. N. Marsh в 1992 г. Приводим ее ниже, где МЭЛ — межэпителиальные лимфоциты, увеличение их числа — неспецифический ответ на повреждение эпителиоцитов — самый ранний морфологический признак целиакии. В норме число МЭЛ должно быть не более 30–40 на 100 поверхностных энтероцитов.

Стадии изменений морфологической картины слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии:

– Marsh-I (предвоспалительная) — структура слизистой оболочки нормальная, но с повышенным проникновением лимфоцитов в эпителиальный слой ворсинок.

– Marsh-II (лимфоцитарный энтерит). Увеличение числа МЭЛ, появляется гиперплазия крипт с удлинением и увеличением митотической деятельности. Соотношение глубины крипт и высоты ворсинок уменьшается — ниже нормального значения 1 : 3–1 : 5.

– Marsh-III (деструкция) — атрофия ворсинок.

– Marsh-IIIА (парциальная атрофия ворсинок) обозначает частичную атрофию ворсинок, соотношение глубины крипт/высоты ворсинок меньше 1.

– Marsh-IIIВ (субтотальная атрофия ворсинок), но отдельные из них еще распознаваемы.

– Marsh-IIIС (тотальная атрофия ворсинок) — полная атрофия ворсинок без пальцевидных возвышений, напоминает слизистую толстой кишки.

– Marsh-IV (гипопластическая атрофия) — резкое истончение плоской слизистой оболочки, необратимые атрофические изменения. Эта редкая форма атрофии связана с рефрактерной целиакией и развитием энтеропатии, связанной с Т-клеточной лимфомой. Характерна патологическая моноклональная инфильтрация Т-лимфоцитами необычного фенотипа [5].

Глобальная распространенность целиакии составляет приблизительно 1 % и продолжает расти, что может быть связано не только с повышенным потреблением продуктов из пшеницы, но и с более высоким содержанием глютена в зернах современных сортов пшеницы, полученной в результате селекции. Кроме того, изменение технологии приготовления хлебобулочных и кондитерских изделий за счет сокращения времени брожения теста также привело к увеличению доли глютена в конечном продукте.

Самая высокая распространенность целиакии в мире (5,6 %) зарегистрирована среди африканского населения, проживающего в Западной Сахаре. Ранее целиакия считалась болезнью детского возраста. В настоящее время имеются сведения о дебюте заболевания во всех возрастных группах. В 20 % случаев диагноз впервые выставляется людям, достигшим 60 лет [1, 4].

В соответствии с рекомендациями WGO (World Gastroenterology Organisation) выделены группы риска по целиакии с указанием процента частоты развития болезни [2, 5]:

– родственники первой и второй степени родства — 5–15 %,

– синдром Дауна — 12 %,

- аутоиммунные болезни щитовидной железы — 5 %,
- сахарный диабет 1-го типа — 5–6 %,
- лимфоцитарный колит — 15–27 %,
- синдром раздраженного кишечника, синдром хронической усталости и ряд случаев хронического гепатита — по 2 % соответственно.

В настоящее время стандартом диагностики целиакии WGO называет выявление характерных гистологических изменений в сочетании с положительными результатами иммунологических тестов (anti-tTG-IgA или EMA-IgA) [5, 7, 8]. При типичных для целиакии иммунологических и морфологических данных, при наличии явного клинического ответа на аглютеновую диету от проведения повторной биопсии можно воздержаться [5].

В случае сомнительных результатов гистологического исследования и при отрицательных результатах серологических тестов, необходимо проведение типирования на наличие гаплотипов HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8. Экспрессия этих молекул является обязательным условием для развития целиакии. При их отсутствии полностью исключается диагноз целиакии [5, 9, 10].

Для дифференциальной диагностики целиакии и неспецифических поражений тонкого кишечника (белок-индуцированной энтеропатии, обусловленной непереносимостью коровьего молока, сои и др., постэнтеритного синдрома) используют провокационный тест с нагрузкой глютенем. Например, если соблюдение аглютеновой диеты было начато эмпирически до проведения морфологического исследования и получения результатов иммунологического тестирования на маркеры целиакии, то сначала эти исследования необходимо выполнить. Далее пациенту назначают употребление 10 г глютена — это соответствует четырем кусочкам хлеба. Через 1–1,5 месяца повторяют исследования. Появление изменений, характерных для целиакии, подтверждает диагноз [5, 9, 10].

В зависимости от сочетания клинических, иммунологических и гистологических характеристик выделяют несколько основных клинических форм заболевания: явную (классическую, типичную), атипичную, стертую (асимптоматическую, скрытую), латентную (потенциальную) и рефрактерную (A. Fasano et al. *Gastroenterology*, 2001) [5].

Лечение целиакии — это строгое пожизненное соблюдение безглютеновой диеты, отказ от продуктов из пшеницы, ржи и ячменя. У ряда пациентов с целиакией даже на фоне безглютеновой диеты сохраняется воспаление слабой степени активности, как при постинфекционном СРК (ПИ-СРК) [1, 4].

В основе элиминационной диетотерапии лежит полное исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы. Важным является

отказ не только от тех продуктов, которые «явно» содержат глютен (хлебобулочные, кондитерские, макаронные изделия, пшеничная, манная, ячневая, перловые крупы, булгур, кускус; мясные, рыбные и овощные полуфабрикаты в панировке, пельмени, вареники), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен в качестве пищевой добавки. Придется научиться читать маркировку продуктов, выбирать «безглютеновые» или «не содержащие глютен» [1, 6]. Нетоксичными злаками при глютен-ассоциированных заболеваниях являются рис, гречиха, кукуруза, пшено (крупя из плодов культурных видов проса не содержит глютен). Безопасными являются мука и крахмалы, приготовленные из корнеплодов (картофеля, маниоки, тапиоки, батата), бобовых (фасоли, гороха, бобов, сои), различных орехов. Состав рациона пациентов строится на основании общих принципов: углеводный компонент обеспечивают переносимые крупы, картофель, бобовые, овощи, фрукты, ягоды; белковый и жировой — мясо, яйца, рыба, молочные продукты, растительное и сливочное масло [1, 6].

Герпетиформный дерматит представляет собой хроническое заболевание кожи, характеризующееся сухостью кожных покровов с везикуло-папулезными высыпаниями преимущественно на локтях и коленях, сопровождающихся выраженным зудом. Как при герпетиформном дерматите, так и при целиакии пациенты являются носителями аллелей HLA-DQ2 (90 %) и HLA-DQ8 (5 %). В соответствии с современными представлениями герпетиформный дерматит перестал рассматриваться как ассоциированное с целиакией заболевание и включен в спектр ее возможных внекишечных проявлений [6]. При гистологическом исследовании наблюдаются депозиты IgA в сосочковом слое дермы, а в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки часто выявляются признаки атрофической энтеропатии даже при отсутствии у пациента гастроинтестинальных симптомов. При серологическом исследовании обнаруживаются специфические для целиакии аутоантитела, при этом антитела к тканевой трансглутаминазе направлены на эпидермальную фракцию фермента (TG3 или tTG-3). Назначение больным безглютеновой диеты приводит к исчезновению кожных проявлений и нормализации структуры слизистой кишечника [2, 6, 9].

Изначально **глютеновая атаксия** рассматривалась как идиопатическая атаксия с положительными серологическими маркерами к глютену. Данное заболевание характеризовалось аутоиммунным повреждением структур мозжечка с развитием атаксии. Из 635 больных с прогрессирующей идиопатической атаксией у 148 (23 %) вырабатывались антитела к глиадину [6]. Патогенез данного состояния, вероятнее всего, связан с перекрестной реакцией антител к глиадину с антигенными эпитопами клеток Пуркинье. Депозиты антител к тканевой трансглутаминазе у пациентов выявлялись вокруг сосудов головного мозга

с максимальным отложением в мозжечке, структурах моста и продолговатого мозга. У пациентов с данной патологией в основном вырабатываются антитела к 6-й фракции тканевой трансглутаминазы (tTG-6), выявляемой в тканях центральной нервной системы [6]. Антитела к tTG-6 являются маркером нейровоспаления. У людей с атаксией глютена аномальная походка, несогласованность и тремор верхних конечностей. Нистагм и другие глазные общие признаки дисфункции мозжечка [6]. Эффективность безглютеновой диеты зависит от длительности заболевания. При длительной аутоиммунной реакции, ассоциированной с употреблением глютена, потеря клеток Пуркинье является необратимой. Но при своевременной диагностике и диете с исключением глютенодержавших продуктов, прогноз заболевания благоприятный и неврологические проявления купируются [4, 6, 9].

Аллергия на пшеницу — расстройство, связанное с глютеном. Спектр белков пшеницы, которые могут провоцировать развитие IgE-опосредованную аллергическую реакцию, широк. В состав пшеницы входят более трехсот белков, состав которых зависит от сорта злака. Три десятка белков признаны аллергенными, их разделяют на три группы:

- альбумины, растворимые в воде и похожие на альбумины молока или яиц;
- глобулины, растворяются в разбавленных солях;
- глютены, которые состоят из глиадинов и глютелинов (42–62,5 %), нерастворимых в воде и растворах солей и восьми белков, отвечающих за развитие целиакии и аллергические реакции.

К группе глиадинов относится проламин — это основной аллерген пшеницы, содержание его колеблется от 28 до 42 %, растворим в спиртах.

Другие группы аллергенов пшеницы представлены профилинами и белками-переносчиками липидов (LTP). Три четверти профилинов похожи даже у неродственных между собой видов. Поэтому у человека, который имеет аллергию к профилиновому белку одного растения, может развиться реакция гиперчувствительности к профилинам других. В случае с пшеницей это, прежде всего, такие злаки как рожь и овес.

Белок LTP не разрушается при нагревании. Аллергическая реакция на этот белок возникает при употреблении пшеницы в пищу, при кожном контакте с ней или при вдыхании пшеничной муки.

Аналогичную реакцию вызывает и аллергенный белок АТІ — ингибитор альфа-амилазы и трипсина — ферментов, необходимых для расщепления пищи [3, 4, 6, 11].

Пшеница входит в «большую восьмерку» пищевых аллергенов. В порядке убывания это: яйца, молоко, арахис, соя, лесные орехи, рыба, ракообразные,

пшеница. Основные симптомы аллергии на пшеницу разнообразны: аллергический ринит и заложенность носа, затрудненное дыхание, астма. Проявления со стороны кожи и слизистых: крапивница, зуд, сыпь или отек Квинке, атопический дерматит, экзема; зудящие слезящиеся глаза; отек, раздражение, зуд во рту или в горле, хейлит. Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, вздутие живота, диарея. Жалобы на частую головную боль. Может развиваться судорожный синдром, а также анафилаксия.

Таким образом, **аллергия на пшеницу** может иметь классические симптомы, характерные для пищевых аллергий, а также проявляться в форме контактной крапивницы, астмы пекарей или в форме пшеницезависимой анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой (WDEIA — wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis). В патогенезе указанных состояний ведущую роль играют специфические IgE, вырабатываемые в ответ на употребление продуктов, содержащих пшеницу, предрасположенными пациентами.

Клинические симптомы аллергии на пшеницу аналогичны симптомам целиакии, но существует разный интервал между воздействием пшеницы и появлением симптомов. Аллергия на пшеницу имеет быстрое начало (от минут до часов) после употребления пищи, содержащей пшеницу [1, 4, 6].

Астма пекарей известна со времен Римской империи. Состояние характеризуется развитием обструктивного синдрома или ринита в ответ на вдыхание муки. По результатам польского исследования, характерные для данного состояния респираторные симптомы отмечались у 4,2 % сотрудников пекарен через 1 год работы и у 8,6 % через 2 года [9]. В Японии опубликованы данные о том, что в последние годы увеличивается число пациентов, больных хлебопекарной астмой, вызванной пшеничной мукой. Это состояние охватывает не только людей, работающих в пищевой промышленности, но и тех, кто живет вблизи фабрик по производству продуктов из пшеничной муки [1, 6, 11].

Пшеницезависимая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой, может проявляться множественными симптомами — от крапивницы до тяжелых форм аллергических реакций, включая анафилаксию. В качестве основных триггеров развития данной формы аллергии к пшенице рассматриваются 7 эпитопов в структуре ω_5 -фракции глиаина [6]. Глиаин этой фракции не может быть обнаружен в препаратах из цельной пшеницы. Он должен быть извлечен и частично переварен (аналогично тому, что с ним происходит в кишечнике), чтобы достичь полной активности. Исследования показывают, что расщепление белков пшеницы до 10 аминокислот может активизировать аллергическую реакцию в 10 раз [6, 11].

Анафилаксия, вызванная физической нагрузкой (EIA — Exercise-induced anaphylaxis), является редким заболеванием. Считается, что 5–15 % всех случаев анафилаксии вызваны физической нагрузкой [11].

Одной из подкатегорий анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, является анафилаксия с приемом пищевого аллергена, предшествующим нагрузке. Это пищевая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой (Food-dependent exercise-induced anaphylaxis — FDEIA). Наиболее характерной FDEIA является пшеницезависимая анафилаксия, вызванная физической нагрузкой (WDEIA, wheat — пшеница). Указанный выше ω_5 -глиадин является критическим аллергеном в развитии WDEIA. Специфический IgE к ω_5 -глиадину обнаруживается в сыворотке крови пациента [11].

Патофизиология при EIA, FDEIA и WDEIA изучается. Зарегистрирован более высокий уровень гистамина при этих состояниях, отмечается повышенная проницаемость желудочно-кишечного тракта, что усиливает контакт аллергенов с иммунной системой, связанной с кишечником. Это подтверждено в исследовании Matsuo в 2005 г. Было обнаружено, что у зависимых от пшеницы людей, страдающих EIA, в сыворотке после физических нагрузок есть ω_5 -глиадин. Его не было у пациентов, которые употребляли пшеницу и не имели физической нагрузки. Также отмечается повышение ферментативной активности: физические упражнения могут активировать трансглутаминазу в кишечной слизи, с ней сшиваются ω_5 -глиадины, что приводит к образованию крупных пептидных агрегатов и к увеличению связывания IgE. Кроме того, уделяется внимание перераспределению кровотока во время физической нагрузки из неактивных тканей в активные. Тучные клетки ЖКТ хорошо переносят пищевые аллергены, и в состоянии покоя никаких симптомов не возникало. А тучные клетки в коже или скелетных мышцах после физической нагрузки активизировались пищевыми аллергенами [11].

Контактная чувствительность, атопический дерматит, экзема и крапивница являются взаимосвязанными явлениями, причина которых в присутствии гидрофобных проламиновых компонентов некоторых сортов злаковых, включающих пшеницу, рожь, ячмень, овес и др. В пшенице одним из таких белков является ω -глиадин (продукт гена Gli-B₁). Исследование матерей и младенцев, находящихся на диете, не содержащей аллергенов, показало, что этих состояний можно избежать, если чувствительные к пшенице пациенты в первый год жизни не будут употреблять пшеницу [4, 6].

Для постановки диагноза аллергии на пшеницу используются традиционные методики: ведение пищевого дневника; уточнение источника с исключением из рациона продуктов, содержащих пшеницу, а затем постепенное ее введение.

Провокационные тесты проводятся под наблюдением врача. В настоящее время диагностика аллергии на пшеницу включает проведение аллергологического исследования с определением уровня специфических IgE. Для этого имеется лабораторный тест на «скрытую пищевую непереносимость» — это иммуноферментный анализ крови на переносимость 111 видов пищевых продуктов. ALEX2 — молекулярный диагностический тест нового поколения, который дает возможность одновременно определить 295 аллергенов, позволяет выявить уровень сенсibilизации как к экстрактам аллергенов, так и к молекулам (отдельным компонентам) аллергенов. Аллергочип ImmunoCAP (ISAC) 112 allergic components, Immuno Solid-phase Allergy Chip — стандартизированная мини-платформа, разработанная для определения специфических IgE одновременно к 112 аллергокомпонентам. Исследование основано на иммунофлюоресцентном методе, увеличивающем чувствительность в несколько раз по сравнению с другими анализами. ВОЗ и Всемирная организация аллергологов признают диагностику с использованием ImmunoCAP как «золотой стандарт», так как она доказала свою точность и стабильность результатов в независимых исследованиях [13, 14].

Лечение аллергии на пшеницу заключается в полном отказе от любой пищи, содержащей пшеницу и другие злаки, содержащие глютен (безглютеновая диета). У людей с WDEIA может быть достаточно полного отказа от употребления пшеницы перед тренировкой. Общие методы лечения этого состояния включают прием антигистаминных препаратов, использование инъектора адреналина (известного как ЭпиПен) [4, 6, 11].

Имеются данные оценки рынка продуктов, не содержащих глютен. В США в 2013 г. он оценивался в 1,77 миллиарда \$, а к 2020 г. увеличился до 24 млрд \$. В период активного изучения и обсуждения неблагоприятных последствий глютена, в то же время, подчеркивается значительная диетическая ценность пшеницы и других зерновых культур. Национальное общество по питанию в Великобритании представило данные о том, что хлеб способствует усвоению 11 % суточного потребления белка, 18–21 % пищевых волокон (не крахмальных полисахаридов), 15–16 % тиамина (витамина B₁), 10–11 % ниацина (витамина B₃), 12 % фолатов (витамина B₉), 15–16 % железа, 15–19 % кальция [5].

Выше указаны группы риска по целиакии. Их можно дополнить следующими сведениями: среди людей с синдромом псевдоэкзофолии хрусталика, приводящего к глаукоме, у 25 % выявляется повышенный уровень антиглиадинового IgA. У 1/4 пациентов с синдромом Шегрена была реакция на глютен. Все они были HLA-DQ₂ и/или DQ₈-положительными [16]. Существует связь ревматоидного артрита с глютенчувствительной энтеропатией (GSE) и с аллергией на

глютен. В конце 1970-х годов сообщалось, что у людей с мигренью были реакции на пищевые аллергены, причем чаще всего, в 78 %, на пшеницу. Безглютеновая диета обсуждается в качестве перспективного дополнения к стандартной терапии при аутизме. Принимаются во внимание положительные результаты отдельных работ и субъективное мнение родителей, но подчеркивается необходимость проведения хорошо организованных клинических исследований. Еще одним заболеванием, в лечение которого возможно применение безглютеновой диеты, является шизофрения. Клинические исследования демонстрируют противоречивые данные, но есть сообщения о том, что существует отдельная группа больных шизофренией, для которых диетотерапия является эффективной [2, 6].

Клиническая картина болезней тонкой кишки достаточно стереотипна, и главные её проявления — это синдром нарушенного всасывания с его богатой симптоматикой, которую мы постарались описать в 3-й части нашего обзора [15]. Ведущим проявлением мальабсорбции является диарея, обусловленная осмотическим механизмом, связанным с накоплением в просвете кишечника невсосавшихся осмотически активных веществ. Из-за снижения поступления в организм основных питательных веществ важным клиническим признаком является потеря массы тела [1, 9].

Заключение

Необходимо подчеркнуть, что глютен-зависимые заболевания проявляются не только гастроинтестинальными, но и кожными, легочными, неврологическими, ревматологическими, эндокринными симптомами. Современные возможности диагностики позволяют доказательно проводить дифференциальный диагноз и обоснование диагноза. В отношении этой группы, группы глютен-зависимых заболеваний, известно, что на фоне безглютеновой диеты их симптомы проходят, а при введении глютена вновь появляются. Многообразие клинических проявлений усложняет диагностику у каждого больного. Правильный диагноз возможен после тщательного обследования, включающего иммунологические, морфологические и генетические методы [8].

В клинической практике серьезных болезней, сопровождающихся энтеропатией, немало, в данном обзоре главное место заняла группа глютен-ассоциированных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаус, О. В. Глютен-ассоциированная патология: в фокусе пациенты с синдромом раздраженного кишечника / О. В. Гаус, М. А. Ливзин, Д. В. Попелло // Эффективная фармакотерапия. 2020. № 6 (30). С. 66–73.
2. Корниенко, Е. А. Нецелиакийная чувствительность к глютену / Е. А. Корниенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 139 (3). С. 89–98.

3. *Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification* / A. Sapone [et al.] // *BMC Medicine*. 2012. Vol. 10. P. 10–13.
4. *Расстройства, связанные с глютеном* [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://en.wikipedia.org/wiki/Gluten-related_dis... Дата доступа : 05.06.2022.
5. *Гроздова, Т. Ю.* Расшифровка целиакии [Электронный ресурс] / Т. Ю. Гроздова // *Практическая диетология*. № 2 (10). Практикум. Режим доступа : <https://praktik-dietolog.ru/article/rasshifrovka-czeliakii.html>. Дата доступа : 09.06.2022.
6. *Роль и место безглютеновой диеты в питании детей* / Ю. А. Дмитриева [и др.] // *Практика педиатра*. 2021. № 1. С. 17–25.
7. *Антитела к тканевой трансглутаминазе, IgG* [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://helix.ru/kb/item/13-033>. Дата доступа : 04.07.2022.
8. *Лабораторная диагностика целиакии: взгляд врача* [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://yandex.ru/health/turbo/articles?id=3697>. Дата доступа : 14.06.22.
9. *Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых (Принят на 42-й научной сессии ЦНИИГ; Москва, 2–3 марта 2016 г.)* / А. И. Парфенов [и др.] // *Альманах клин. мед.* 2016. № 44 (6). С. 661–688.
10. *European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for celiac disease and other gluten-related disorders* / A. Al-Toma [et al.] // *United European Gastroenterol J*. 2019. Vol. 7 (5). P. 583–613.
11. *Анафилаксия, вызванная физическими упражнениями* [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru. Дата доступа : 09.06.2022.
12. *Курченкова, В. И.* Болезнь Крона: алгоритм постановки диагноза с учетом национального клинического протокола и Европейского консенсуса / В. И. Курченкова, Н. В. Капралов // *Медицинский журнал*. 2018. № 3. С. 145–149.
13. *ALEX2 — самый подробный анализ на все известные аллергены* [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://synevo.by/patients/articles/1240-alex>. Дата доступа : 06.08.2022.
14. *Аллергоchip IMMUNOCAP, ISAC-тест на 112 аллергокомпонентов* [Электронный ресурс]. Дата доступа : 06.08.2022.
15. *Курченкова, В. И.* Болезни тонкой кишки. Часть 3. Разнообразие клинических проявлений при нарушении функций тонкой кишки / В. И. Курченкова, Н. В. Капралов, И. А. Шоломицкая-Гулевич // *Военная медицина*. 2022. № 4. С. 93–106.
16. *Курченкова, В. И.* Воспалительные заболевания кишечника: патогенез и клинические внекишечные проявления / В. И. Курченкова, Н. В. Капралов, И. А. Шоломицкая-Гулевич // *Медицинский журнал*. 2020. № 2. С. 36–42.
17. *Курченкова, В. И.* Цели и принципы лечения болезни Крона / В. И. Курченкова, Н. В. Капралов // *Медицинский журнал*. 2018. № 4. С. 3–17.
18. *Ягур, В. Е.* Болезнь Уиппла / В. Е. Ягур, Н. Ю. Достанко // *Медицинский журнал*. 2016. № 1. С. 76–81.
19. *Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител : клинические рекомендации ; разработаны Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов и Национальной Ассоциацией Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов. (Одобрены Научно-практическим советом МЗ РФ).* 2022. 50 с.

СЕТЬ SHARI У ЛИЦ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Введение

Проблема наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) активно разрабатывается в клинических и научных школах на постсоветском пространстве в течение последних 20 лет, в авангарде разработок которых находятся российские ученые. Об актуальности этого направления в клинической медицине свидетельствует публикация национальных руководств в России (2009, 2012, 2015, 2016) и Беларуси (2014), в которых изложены общие принципы диагностики и лечения синдромальных и несиндромальных форм ННСТ. Кардиологические аспекты ННСТ включают внутрисердечные и сосудистые аномалии, данные о которых максимально обобщены в монографии Э. В. Земцовского и Э. Г. Малева «Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы» в 2012 г. [1]. В 2014–2015 гг. были опубликованы обновленные рекомендации по ведению пациентов с вальвулярными заболеваниями сердца, в том числе несколько работ, подтверждающих повышенный риск преимущественно кардиоэмболических осложнений при определенных вариантах и сочетаниях внутрисердечных пороков. В целом, несмотря на разнообразие клинической картины ННСТ, есть широкий спектр полиорганных и полисистемных клинических проявлений, именно поражения сердечно-сосудистой системы определяют трудоспособность и прогноз жизни пациентов с ННСТ. В то же время многообразие форм сердечно-сосудистой патологии при ННСТ, сложности в разграничении внутрисердечной патологии от вариантов нормы, в том числе в детском возрасте, разночтения в критериях ЭхоКГ-диагностики, подходах к классификации, а также разнородные категории обследованных групп, создают проблемы в формировании доказательной базы при разработке стратификации риска той или иной кардиологической патологии, ассоциированной с ННСТ.

Малые аномалии сердца

Согласно тексту наднациональных (международных) рекомендаций ЕАТ/БНОК/РНМОТ по структурным аномалиям сердца, к малым аномалиям развития (МАР) относят наследуемые или врожденные отклонения от нормального анатомического строения органов, не связанные с анатомо-физиологическими особенностями детского возраста, при определенных условиях приводящие к нарушению функции. К внешним МАР относят аномалии развития костно-скелетные, мышечные, эктодермальные; к висцеральным — изменения строения органа зрения, сердечно-сосудистой и респираторной системы, органов

брюшной полости, мочевыделительной и репродуктивной систем. Структурные (малые) аномалии сердца являются проявлением МАР со стороны сердечно-сосудистой системы [2].

Совершенствование ЭхоКГ диагностики, накопление и обобщение результатов научных и клинических исследований обусловили интерес к пограничным отклонениям в строении сердца, к которым могут быть отнесены САС. Наиболее широко принятая дефиниция таких внутрисердечных аномалий — малые аномалии сердца (МАС), определяемые как наследственно-обусловленные или врожденные структурные изменения клапанного аппарата сердца (его соединительнотканного каркаса), включая магистральные сосуды, в виде различных анатомических аномалий, не сопровождающихся гемодинамически грубыми и клинически значимыми нарушениями [1, 3]. Одни исследователи к МАС причисляют любые аномалии, выявляемые при морфологическом исследовании, другие рассматривают их как клиничко-эхокардиографическое понятие, включающее именно те аномалии, которые удается выявить прижизненно в процессе полипозиционного ЭхоКГ-исследования (С. Ф. Гнусаев, Ю. М. Белозеров, 1997). Не отрицая актуальность термина и определения «малых аномалий сердца», нельзя не отметить дискутабельность отдельных положений — «клинически значимое нарушение», «грубые нарушения гемодинамики», которые не вполне соответствуют современной международной терминологии. В англоязычной литературе термин МАС не используется как единое понятие, позволяющее объединить все гемодинамически малозначимые аномалии соединительнотканного каркаса и клапанного аппарата сердца. Наиболее часто применяются термины «cardiac abnormalities», «structural heart anomalies», «cardiac anomalies», «morphological abnormalities» и «structural cardiac abnormalities». Нозологически это в большинстве случаев аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), открытое овальное окно (ООО), удлиненный евстахиев клапан (ЕК), сеть Chiari и пролапс митрального клапана (ПМК).

Сеть Chiari

Анатомия, терминология. Сеть Chiari (Киари, Хиари) представляет собой фиброзно-нитевидную структуру в виде сетки, которая прикрепляется к клапану нижней полой вены (евстахиев клапан) с одной стороны и к различным частям правого предсердия (ПП) — с другой [4]. Широкое использование эхокардиографии и увеличение разрешающей способности современных ультразвуковых приборов позволяют не только выявлять и детально оценивать патологические состояния сердца, но и более отчетливо судить о нормальных внутрисердечных структурах и вариантах строения сердца.

Сеть Chiari является остатком эмбрионального правого клапана венозного (коронарного) синуса и образуется в случае неполной резорбции последнего. Анатомически сеть Chiari представлена неправильной формы сетевидной структурой, которая состоит из множества фиброзно-нитевидных и/или мембранозных компонентов [5]. Исходя из области евстахиева клапана, сеть Chiari может крепиться в различных отделах ПП — к клапану коронарного синуса, терминальному гребню, расположенному в зоне устья верхней полой вены, МПП, стенке самого предсердия. Размеры сети Chiari переменны и могут достигать 6 см [6].

Первоначально эта структура была описана von Rokitsky в 1875 г., однако была названа в честь патолога и эмбриолога Немецкого университета в Праге Н. Chiari, который представил в своей публикации в 1897 г. случай von Rokitsky и еще несколько случаев сетчатой мембраны, располагающейся над устьем нижней полой вены [7].

Наряду с термином «сеть Chiari» (Chiari's network, Chiari's net) в литературе можно встретить и другие обозначения этой же структуры: остаток Chiari (Chiari's remnant), ретикулярная сеть Chiari (Chiari's network reticulum), аномалия Chiari (Chiari anomalies) К. Р. Bhatnagar et al. [4] к аномалии Chiari отнесли три формы: фенестрированный клапан нижней полой вены; фенестрированный клапан коронарного синуса и тонкие нитевидные структуры между вышеуказанными клапанами или между клапанами и стенкой предсердия, терминальным гребнем или межпредсердной перегородкой. Эти же авторы предложили термин «сеть правого предсердия» (right atrial net), который объединяет все три вышеописанные формы. Однако это предложение вызвало возражение некоторых авторов [6], которые справедливо указали на то обстоятельство, что уже в оригинальном описании Х. Chiari отмечалось наличие фенестраций клапанов и различных нитей от клапана нижней полой вены, но была выделена именно сеть, которую не следует путать с изолированными нитями или фенестрациями клапанов. С клинических позиций эти терминологические аспекты важны в том смысле, что они показывают многообразие вариантов строения в этой и без того насыщенной разнообразными структурами зоне правого предсердия. Следует понимать, что не каждая нитевидная структура, прикрепляющаяся к клапану нижней полой вены, является собственно сетью Chiari и ее характеристика должна основываться на совокупности данных, получаемых при ее визуализации, гемодинамической и клинической характеристике.

Несмотря на то, что о существовании сети Chiari известно уже более века, публикации, посвященные этому эмбриологическому остатку, до недавнего времени встречались нечасто и в основном представляли собой работы патологов. Однако в связи с внедрением в клиническую практику ряда визуализиру-

ющих методов, таких как эхокардиография, трехмерная эхокардиография, чреспищеводная и внутрисердечная эхокардиография, магнитно-резонансная томография и компьютерная томография, сеть Chiari стали выявлять прижизненно в качестве случайной находки или иногда в связи с какими-либо патологическими состояниями.

Распространенность. Общая популяционная распространенность сети Chiari составляет около 2 % [7], M. Loukas et al. [6] отметили, что обычно указывают распространенность сети Chiari в 2 % и это неверно приписывают X. Chiari. Однако сам X. Chiari описал 13 таких случаев, но он не указывал на частоту и не приводил данных о количестве выполненных вскрытий [8].

По морфологическим исследованиям частота выявления сети Chiari колеблется от 1,3 до 4,0 %, при более строгом подходе к диагностическим критериям — 0,34 % [9]. Частота выявления по результатам трансторакальных эхокардиографических исследований колеблется от 0,3 до 9,5 %. Данные российских исследователей — 0,9 % при трансторакальном ЭхоКГ и 1,6 % — при чреспищеводном ЭхоКГ [1]. Существенная вариабельность частоты выявления сети Chiari, по-видимому, объясняется тем, что некоторые авторы описывают в качестве сети Chiari и другие особенности, и аномалии строения венозных клапанов, такие как увеличенный евстахиев клапан [8]. Распространенность сети Chiari не зависит от пола и возраста [4].

Диагностика. Часто сеть Chiari диагностируют вместе с открытым овальным окном, аневризмой межпредсердной перегородки и евстахиевым клапаном (79 %) [9]. Так, по данным B. Schneider et al. [10], у пациентов с сетью Chiari открытое овальное окно встречалось в 83 % случаев по сравнению с 28 % наблюдений в контрольной группе. Аналогичная закономерность отмечалась и в отношении аневризмы межпредсердной перегородки, которая выявлялась в 21 % случаев у пациентов с сетью Chiari и только в 1,6 % наблюдений у пациентов без сети Chiari.

Обычно сеть Chiari визуализируется в тех позициях, из которых можно визуализировать правое предсердие: верхушечная четырехкамерная позиция, длинная ось правого желудочка и короткая ось на уровне аортального клапана из парастернального доступа, а также субкостальные позиции (четырёхкамерная, длинная ось нижней полой вены и короткая ось на уровне аортального клапана). Следует отметить, что для оценки места прикрепления сети Chiari необходимо полипозиционное исследование с включением не только стандартных, но и промежуточных позиций. При этом двухмерное эхокардиографическое исследование не всегда позволяет точно определить места прикрепления сети Chiari. Это вполне естественно, если учитывать обстоятельство, что используемые ру-

тинно двухмерные позиции обычно не позволяют в одной и той же плоскости визуализировать и евстахиев клапан, и клапан коронарного синуса, и другие возможные места прикрепления сети Chiari. Трехмерное эхокардиографическое исследование позволяет в ряде случаев преодолеть вышеуказанное ограничение двухмерного сканирования и установить места крепления сети Chiari. Однако в некоторых случаях трехмерное эхокардиографическое исследование не обладает достаточной пространственной и временной разрешающей способностью для адекватной визуализации тонких и подвижных нитей сети Chiari.

При чреспищеводном исследовании отправной точкой для диагностики сети Chiari являются позиции из средних отделов пищевода, в которых визуализируются задние и нижние отделы правого предсердия в зоне впадения нижней полой вены: бикавальная позиция и позиция короткой оси на уровне аорты. Выявление линейных высокоподвижных структур в указанных позициях с их прикреплением к евстахиеву клапану заставляет заподозрить наличие сети Chiari. Как правило, в указанных позициях удается визуализировать только одно место прикрепления сети Chiari к евстахиеву клапану, а другие точки прикрепления оказываются вне плоскости сечения. За счет этого создается впечатление, что сеть Chiari свободно флотирует в полости правого предсердия. При прицельном полипозиционном обследовании с выведением межпредсердной перегородки и коронарного синуса возможно установить и другие точки прикрепления сети Chiari к межпредсердной перегородке и тебезиеву клапану в зоне устья коронарного синуса. Оценить устье коронарного синуса наилучшим образом удается из средних отделов пищевода в четырехкамерной позиции. При этом необходимо ротировать датчик вправо до получения правого предсердия в центре экрана. Дальнейшая модификация позиции путем введения датчика или отклонения его назад позволяет вывести коронарный синус.

Эхокардиографическое обследование позволяет выявить сеть Chiari, а также дифференцировать ее от нормальных структур правого предсердия (евстахиева и тебезиева клапанов) и от патологических состояний (тромбов, вегетаций, опухолей и отрывов хорд трехстворчатого клапана) [7]. Сеть Chiari имеет типичное расположение с прикреплением к определенным анатомическим образованиям и обычно представляет собой нитевидную структуру или множественные структуры, флотирующие по ходу тока крови. Нередко сеть Chiari создает впечатление о наличии дополнительных объемных образований в полости правого предсердия за счет «сворачивания» сети. Это обстоятельство не должно осложнять диагностику сети Chiari и приводить к гипердиагностике других дополнительных объемных образований в правом предсердии.

Клиническое значение. Обычно сеть Chiari не имеет существенного клинического значения. Однако в литературе периодически появляются описания клинических случаев, в которых определенную роль играет сеть Chiari [4]. В ряде работ указывается на значение сети Chiari в нарушении внутрисердечной гемодинамики и формировании тромбов, вегетаций [7].

Исходя из патологоанатомической картины некоторых вариантов сети E. D. Chiari предположил, что сеть Chiari может препятствовать кровотоку. Однако они же подчеркивали, что симптомов обструкции не было перед смертью даже у пациента, у которого были обнаружены мощные и ригидные нити сети Chiari, которые были туго натянуты в полости правого предсердия.

Описаны случаи развития инфекционного эндокардита и опухолей с поражением сети Chiari [11, 12]. Следует отметить, что и сама сеть Chiari может выглядеть подобно опухолевому образованию и тем самым приводить к ложному диагнозу «опухолевое образование». С. Koz et al. [13] сообщили о случае гигантской сети Chiari, которая была похожа на опухоль правого предсердия, исходящую из межпредсердной перегородки.

Уже в ранних работах патологов было высказано предположение о двоякой роли сети Chiari, которая может, с одной стороны, способствовать формированию тромбов, а с другой — выступать в качестве ловушки для тромбоемболов, предохраняя пациента от фатальной тромбоемболии легочной артерии [4]. Н. Chiari в одном из представленных им 11 случаев наблюдал множественные тромбы в описанной им сети в правом предсердии, а также в правой и левой легочных ветвях [1].

Позднее W. M. Yater [11] представил случай большого эмбола в сети Chiari у больного 39 лет с тромбозом глубоких вен проксимального отдела нижней конечности. Очевидно, первоначально сеть Chiari задержала продвижение эмбола, часть которого в последующем преодолела мембрану и привела к эмболии легочной артерии. Похожий случай был представлен S. T. Yuen, P. Dickens у 86-летней женщины с фатальным переломом шейки бедра [12]. Сеть Chiari содержала тромб, а в правой легочной артерии был обнаружен эмбол, содержащий материал костного мозга и тромбоциты с фибрином. Авторы предположили, что захваченный сетью Chiari эмбол костного мозга инициировал развитие большего по размерам тромба, который и привел к фатальной тромбоемболии легочной артерии. Существуют данные об отрыве фрагментов сети Chiari с их последующей миграцией в легкие [7].

В единичных работах указывается на возможную связь сети Chiari и аритмий [4, 7]. E. W. Venbow et al. [14] предположили, что наличие миокардиальных волокон в ретикулярной структуре сети Chiari может приводить к аритмии.

J. Clements et al. [15] описали случай выявления аритмии сердца плода на 40-й неделе беременности у 27-летней женщины. Ассоциация между предсердными аритмиями и структурами венозного синуса хорошо известна [1]. Мерцательная аритмия нередко инициируется из устьев легочных вен, коронарного синуса или полых вен [3]. В связи с этим некоторыми авторами рассматривается возможная аритмогенность сети Chiari как структуры, тесно связанной с аритмогенными участками венозного синуса [1]. L. Prajapat et al. [16] представили три случая наличия сети Chiari при нарушении внутрисердечного проведения с продолжительностью зубца Р более 110 мс, что оказалось предиктором предсердных тахикардий. И все же до настоящего времени отсутствуют публикации, которые бы указывали на определенный аритмогенный эффект сети Chiari.

В редких случаях сеть Chiari может препятствовать проведению катетеров в правые отделы сердца или в коронарный синус [9]. Описаны случаи хирургического удаления катетера в ситуациях, когда катетер запутывался в сети Chiari и его было невозможно продвинуть или удалить [2, 10]. A. Goldschlager et al. [17] описали случай катетеризации сердца, выполненной по поводу вторичного дефекта межпредсердной перегородки, когда не удалось извлечь кончик катетера. После неоднократных безуспешных попыток удаления катетера пришлось выполнить торакотомия и атриотомия правого предсердия. Кончик катетера оказался запутан в фиброзных нитях сети Chiari. Похожий случай описан у женщины 82 лет при имплантации кардиостимулятора [13].

Клиническое значение сети Chiari в первую очередь определяется высокой сопряженностью с открытым овальным окном [6]. До 82 % пациентов, отобранных для эндоваскулярного закрытия открытого овального окна, имеют евстахиев клапан или сеть Chiari [9]. При наличии сети Chiari у пациентов с открытым овальным окном чаще выявляется право-левое шунтирование, чем при ее отсутствии. Евстахиев клапан и сеть Chiari способны препятствовать закрытию овального окна, предрасполагая к формированию аневризмы МПП и парадоксальной эмболии, направляя поток крови из нижней полой вены к МПП. Также установлена связь между наличием сети Chiari и мигренью с аурой у пациентов с открытым овальным окном [6].

С позиций тромбоэмболических осложнений роль сети Chiari двояка. С одной стороны, сеть Chiari может способствовать формированию тромбов *in situ*, с другой — выступать в качестве ловушки для тромбоэмболов, предохраняя пациента от фатальной ТЭЛА. Приводятся данные об отрыве фрагментов сети Chiari с их последующей миграцией в легкие [17].

В качестве возможных причин аритмогенности сети Chiari рассматривается тесная взаимосвязь этой САС с аритмогенными участками венозного синуса,

а также факт наличия миокардиальных волокон в ее ретикулярной структуре [8, 14, 16]. Не нашло убедительного подтверждения предположение, что сеть Chiari может препятствовать кровотоку [10].

Заключение

Сеть Chiari значительно чаще встречается в сочетании с межпредсердными коммуникациями, чем изолированно. Выявление сети Chiari должно служить основанием для прицельного поиска других аномалий.

Для оценки места прикрепления сети Chiari необходимо полипозиционное исследование с включением не только стандартных, но и промежуточных позиций.

Клиническое значение сети Chiari определяется возможностью тромбоэмболических осложнений (тромб *in situ*), инфекционного эндокардита, дифференциально-диагностическими трудностями с различными внутрипредсердными образованиями (опухоли, тромбы, кисты), возможными проблемами при эндоваскулярных доступах к сердцу.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Земцовский, Э. В.* Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы : монография / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малев. Санкт-Петербург : ИВЭСЭП, 2012. 160 с.
2. *Структурные аномалии сердца : наднациональные (международные) рекомендации.* Минск : Профессиональные издания, 2016. 92 с.
3. *Наследственные болезни : нац. руководство / гл. ред. : акад. РАМН Н. П. Бочков, акад. РАМН Е. К. Гинтер, акад. РАМН В. Л. Пузырев.* Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 936 с.
4. *Тромбоэмболия сети Хиари и легочной артерии / М. Н. Алехин [и др.] // Кардиология.* 2015. № 1. С. 89–92.
5. *Яровая, И. М.* Органные особенности гистологического строения венозных сосудов и возрастные их изменения / И. М. Яровая // В кн. : Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки. Москва : Медицина, 1971. С. 45–107, 118.
6. *Laguna, G.* Giant Chiari Network, Foramen Ovale, and Paradoxical Embolism / G. Laguna, N. Arce, M. Blanco // *Rev. Esp. Cardiol.* 2015. Vol. 68 (3). 250 с.
7. *Алехин, М. Н.* Эхокардиографическая диагностика сети Хиари / М. Н. Алехин, Е. Д. Докина // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2014. № 5. С. 119–127.
8. *Chiari's network: review of the literature / M. Loukas [et al.] // Surg. Radiol. Anat.* 2010. Vol. 32 (10). P. 895–901.
9. *Рыбакова, М. К.* Малые аномалии развития сердца и открытое овальное окно: мифы и реальность / М. К. Рыбакова, В. В. Митьков, Д. Г. Балдин // *Consilium Medicum.* 2017. № 19 (5). С. 76–80.
10. *Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events / B. Schneider [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol.* 1995. Vol. 26 (1). P. 203–210.
11. *Yater, W. M.* Variations and anomalies of the venous valves of the right atrium of the human heart / W. M. Yater // *Arch. Pathol.* 1929. Vol. 7. P. 418–441.
12. *Yuen, S. T.* Sudden death from secondary massive pulmonary embolism derived from marrow emboli trapped by Chiari's network / S. T. Yuen, P. Dickens // *Forensic Sci Int.* 1992. Vol. 52 (2). P. 211–214.

13. *Giant Chiari network mimics intracardiac tumor in a case of neurofibromatosis* / C. Koz [et al.] // *Int. J. Cardiol.* 2008. Vol. 130 (3). P. 488–489.
14. *Massive right atrial thrombus associated with a Chiari network and a Hickman catheter* / E. W. Benbow [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* 1987. Vol. 88 (2). P. 243–248.
15. *A connective tissue membrane in the right atrium (Chiari's network) as a cause of fetal cardiac arrhythmia* / J. Clements [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982. Vol. 142 (6). P. 709–712.
16. *Prajapat, L. Abnormal atrial depolarization associated with Chiari network?* / L. Prajapat, V. Ariyarajah, D. H. Spodick // *Cardiology.* 2007. Vol. 108 (3). P. 214–216.
17. *Catheter entrapment in a Chiari network involving an atrial septal defect* / A. Goldschlager [et al.] // *Chest.* 1972. Vol. 62 (3). P. 345–346.

В. М. Сиденко, А. В. Полянская

ОСНОВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И ПРИЗНАКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ АОРТЫ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Аортит — редко встречающаяся патология. Тем не менее, о ней важно знать и помнить, поскольку своевременно начатое диагностическое обследование и применение оптимальных стратегий лечения может предотвратить развитие таких грозных осложнений, как тромбоэмболия, расслаивающая аневризма аорты и ее разрыв.

При аортите в патологический процесс могут вовлекаться и основные сосуды, отходящие от аорты [1]. При распространении воспаления за пределы наружного слоя аорты заболевание называют периаортитом.

По этиологии аортиты подразделяются на две большие группы: инфекционные и неинфекционные. Непосредственным воздействием патогена могут быть обусловлены бактериальные, вирусные и грибковые воспалительные поражения аорты. Диагностика и лечение неинфекционных аортитов и периаортитов — прерогатива, главным образом, врачей-ревматологов.

Ассоциация аортита и недостаточности аортального клапана с ревматическими заболеваниями признана с 1940-х годов, когда W. S. Clark, W. Bauer, а позже и P. J. Kulka описали эти необычные проявления ревматоидного артрита [2, 3]. С течением времени стало ясно, что поражение периферических суставов было вторичным, а общим для таких пациентов являлся «ревматоидный артрит позвоночника», который в настоящее время относят к серонегативным спондилоартропатиям.

Клиническая картина заболеваний аорты у пациентов ревматологического профиля неспецифична. Аортиты могут протекать бессимптомно или иметь следующие проявления [4]:

- общий синдром (лихорадка, недомогание, похудание, высокая СОЭ);
- боль (в груди, спине, животе):
 - острая типичная боль при расслаивающей аневризме аорты;
 - неопределенная или неспецифическая рецидивирующая боль;
- несостоятельность аортального клапана:
 - вследствие дилатации корня аорты;
 - за счет прямого поражения аортального клапана;
- ишемические симптомы:
 - ишемия коронарных артерий;
 - абдоминальная ишемия;
 - перемежающаяся хромота;
- тромбоэмболия.

У некоторых пациентов при отсутствии типичных симптомов аортит может быть впервые выявлен во время гистопатологического исследования образца, полученного при операции по поводу аневризмы аорты [5], или при аутопсии.

Верификация диагноза часто затруднена вследствие того, что воспалительное воспаление аорты развивается в рамках системных заболеваний соединительной ткани, имеющих множество проявлений. Кроме того, вовлечение в патологический процесс аорты может предшествовать другим симптомам, на основании которых диагностируют ревматическое заболевание.

При воспалении аорты могут возникать симптомы, характерные также и для заболеваний других органов и систем. Так, при поражении восходящей аорты могут доминировать симптомы недостаточности аортального клапана. При периаортите с ретроперитонеальным фиброзом у пациентов бывают отеки нижних конечностей, задержка стула, обструкция мочеточников [6]. Как правило, такие пациенты на этапе диагностического поиска попадают к непрофильным специалистам, что замедляет постановку диагноза и назначение патогенетического лечения.

Аортит без подтверждения системности поражения или вовлечения других сосудистых бассейнов классифицируется как клинически изолированный (ранее эту форму обозначали терминами «изолированный», «идиопатический», «несиндромальный») [7, 8]. В настоящее время неясно, действительно ли воспаление в отдельном сегменте аорты может быть изолированным или же васкулит является системным, и другие поражения протекают субклинически.

Эпидемиология воспалительного поражения аорты изучена недостаточно, однако известно, что самыми частыми причинами неинфекционного аортита являются васкулиты крупных сосудов [8, 9]. При этом у пациентов моложе 50 лет главный вклад в развитие аортита среди системных васкулитов, вызывающих поражение аорты, вносит артериит Такаясу, а наиболее распространенной формой считается гигантоклеточный артериит [10]. Литературные данные свидетельствуют о том, что при гигантоклеточном артериите аортит присутствует в 27 % случаев [11].

Несмотря на то, что клинически значимое поражение аорты считается признаком васкулита крупных сосудов, оно описывается при спондилоартропатиях и, в редких случаях, при ревматоидном артрите [4]. Васкулит может быть проявлением и других системных ревматических заболеваний. Ретроспективное исследование, проведенное на пациентах, наблюдавшихся в Mayo Clinic в период с 1940 по 2002 гг., показало, что при такой редкой патологии, как синдром Когана, аортит был диагностирован у 12 % пациентов.

В целом, в практике ревматолога неинфекционные аортиты могут наблюдаться при следующих заболеваниях [12]:

1. Васкулиты крупных сосудов:
 - артериит Такаясу;
 - гигантоклеточный артериит.
2. Васкулиты с поражением сосудов мелкого калибра:
 - микроскопический полиангиит;
 - гранулематоз с полиангиитом.
3. Вариабельный васкулит:
 - болезнь Бехчета;
 - синдром Когана.
4. Васкулит с поражением сосудов единственного органа:
 - клинически изолированный аортит.
5. Васкулиты при системных заболеваниях:
 - ревматоидный васкулит;
 - серонегативные спондилоартропатии, ассоциированные с носительством антигена HLA-B27;
 - рецидивирующий полихондрит;
 - волчаночный васкулит;
6. Васкулиты с вероятной этиологией:
 - криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С;
 - лекарственный иммунокомплексный васкулит.

Периаортит обусловлен, главным образом, наличием у пациентов IgG4-ассоциированного заболевания. При этой патологии одновременно либо метахронно развивается системное поражение органов, в том числе и аорты. Результаты исследования, представленные в 2017 г. М. Ozawa et al., показывают, что периаортит/периартериит был выявлен у 65 (36,3 %) из 179 пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием, включенных в исследование [13]. При IgG4-ассоциированном заболевании чаще всего поражается брюшной отдел аорты, в то время как при артериите Такаясу и гигантоклеточном артериите в процесс в большинстве случаев вовлекается ее грудной отдел [14].

На этапе выявления причины аортита существенную помощь оказывают следующие лабораторные исследования:

- определение скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка;

- определение уровня прокальцитонина, исследование на ВИЧ, сифилис, туберкулез, маркеры вирусных гепатитов (с целью проведения дифференциальной диагностики между инфекционными и неинфекционными аортитами);

- общий анализ крови;

- биохимический анализ крови (уровень креатинина может быть повышен при системной красной волчанке, микроскопическом полиангиите, гранулематозе с полиангиитом, увеличение сывороточного Ig G4 наблюдается при IgG4-ассоциированном заболевании, гипокомплеменемия С3, С4 — при системной красной волчанке, IgG4-ассоциированном заболевании);

- анализ на маркеры ревматических заболеваний (антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антинейтрофильные цитоплазматические антитела);

- выявление носительства антигена HLA-B27 (помогает в диагностике серонегативных спондилоартропатий).

«Золотым стандартом» диагностики аортита могло бы стать морфологическое исследование участка стенки аорты, однако это исследование рутинно не проводится и часто имеет случайный характер (периоперационное, патоморфологическое) [7].

Инвазивная ангиография исторически считалась наиважнейшим исследованием для диагностики аортита, но с течением времени с этой целью стали использовать неинвазивные методы визуализации [9]. В соответствии с рекомендациями EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology, до 2021 г. эта аббревиатура расшифровывалась как European League Against Rheumatism), предложенными в 2018 г., наличие васкулита крупных сосудов подтверждается такими визуализирующими исследованиями, как ультразвуковое исследование

(УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ [15].

Алгоритм диагностического поиска при подозрении на аортит включает следующие последовательные этапы [8]:

- первичная диагностика;
- клинический опрос;
- лабораторные исследования;
- уточняющие визуализирующие исследования;
- заключительный этап.

Так, на первом этапе при выявлении у пациента клинических симптомов, указывающих на возможное наличие аортита, рекомендуется проведение визуализирующих исследований, включающих магнитно-резонансную ангиографию (МРА) или компьютерную томографическую ангиографию (КТА) в сочетании с ПЭТ при необходимости. В некоторых случаях возможно случайное выявление аортита при проведении инструментальных исследований по поводу других заболеваний или при патогистологическом исследовании резецированных образцов аорты.

Далее следует выяснить потенциальную причину аортита. Для этого проводят клинический опрос пациента, осмотр, лабораторные тесты, и, при необходимости, уточняющие визуализирующие исследования. При возможности, необходимо провести исследование от бифуркаций общих сонных артерий до общих подвздошных артерий. Выбор метода визуализации основывается на их особенностях:

- КТА — быстрый, широко используемый метод;
- МРА — исключает воздействие ионизирующего излучения, прекрасно визуализирует мягкие ткани;
- ПЭТ — высокочувствительный, но дорогой метод;
- УЗИ — зависит от квалификации специалиста, при этом дешевый и доступный метод [8].

Согласно предложенному алгоритму обследования, на заключительном этапе диагностики суммируют все полученные данные и устанавливают окончательный диагноз.

В заключение следует отметить, что аортит может развиваться в результате многих ревматических заболеваний. Своевременная диагностика и соответствующее лечение необходимы для того, чтобы предотвратить возникновение его осложнений.

При случайном выявлении воспалительного поражения аорты во время проведения визуализирующих исследований или изучения патоморфологиче-

ских образцов, полученных при операции по поводу аневризмы аорты, важно помнить, что оно могло развиться на фоне системного заболевания соединительной ткани, и провести комплексное ревматологическое обследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Marvisi, C.* Aortitis and periaortitis: the puzzling spectrum of inflammatory aortic diseases / C. Marvisi, E. Accorsi Buttini, A. Vaglio // *La Presse Médicale*. 2020. Vol. 49 (issue1). P. 104018.
2. *Clark, W. S.* Cardiac changes in rheumatoid arthritis / W. S. Clark, W. Bauer // *Ann. Rheum. Dis.* 1948. Vol. 7 (1). P. 39.
3. *Clark, W. S.* Rheumatoid aortitis with aortic regurgitation. An unusual manifestation of rheumatoid arthritis (including spondylitis) / W. S. Clark, P. J. Kulka, W. Bauer // *Am. J. Med.* 1957. Vol. 22. P. 580–592.
4. *Aortic involvement in rheumatic diseases* / G. Slobodin [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006. Vol. 24 (2, suppl. 41). P. S41–S47.
5. *Gornik, H. L.* Aortitis / H. L. Gornik, M. A. Creager // *Circulation*. 2008. Vol. 117 (23). P. 3039–3051.
6. *Бекетова, Т. В.* Неинфекционное воспалительное поражение аорты и крупных артерий / Т. В. Бекетова // *Терапевтический архив*. 2022. № 94 (5). С. 695–703.
7. *Нехайчик, Т. А.* Воспалительные аортопатии: проблемы диагностики и дифференциального диагноза / Т. А. Нехайчик // *Актуальные вопросы военной медицины : материалы науч.-практ. интернет-конференции с международным участием [Электронный ресурс]*. 2021. С. 68–70.
8. *Aortitis: recent advances, current concepts and future possibilities* / D. Pugh [et al.] // *Heart*. 2021. Vol. 107 (20). P. 1620–1629.
9. *Multimodality evaluation of aortic insufficiency and aortitis in rheumatologic diseases* / E. Choi [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. Vol. 9. P. 874242.
10. *Consensus statement on surgical pathology of the aorta from the Society for Cardiovascular Pathology and the Association for European Cardiovascular Pathology: I. Inflammatory diseases* / J. R. Stone [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.* 2015. Vol. 24 (issue 5). P. 267–278.
11. *Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years* / D. M. Nuenninghoff [et al.] // *Arthritis Rheum.* 2003. Vol. 48. P. 3522–3531.
12. *Aortitis — an interdisciplinary challenge* / T. Shchetynska-Marinova [et al.] // *In Vivo*. 2021. Vol. 35 (1). P. 41–52.
13. *Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study* / M. Ozawa [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* 2017. Vol. 19 (1). P. 223.
14. *2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines* / E. M. Isselbacher [et al.] // *Circulation*. 2022. Vol. 146 (24). e334–e482.
15. *2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis* / B. Hellmich [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79 (1). P. 19–30.

К ВОПРОСУ О ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЯХ У БЕРЕМЕННЫХ

Изменения системы свертывания крови у беременных касаются увеличения уровней таких показателей, как фибриноген, протромбин, факторы VII, VIII, IX, X. В послеродовой период уровень факторов V, VII и X может быть выше, чем во время беременности.

Частота тромбозов и тромбоэмболий при беременности колеблется от 3 до 12 на 1000 беременных, а после родов она составляет 0,5–30 на 1000 пациенток [1–3]. Венозные тромбоэмболические осложнения являются одними из ведущих причин как материнской заболеваемости, как и смертности в перинатальном периоде во многих развитых странах [4–6].

Факторами риска тромбоэмболических осложнений являются возраст беременной более 35–40 лет, группы крови A(II), B(III) и AB(IV), системные заболевания соединительной ткани, прием пероральных контрацептивов, подавлении лактации, более четырех родов в анамнезе, повышенная свертывающая способность крови, предшествующие тромбоэмболии или травмы у женщины, гемоцистинурия, нефротический синдром, кесарево сечение (КС), наложение акушерских щипцов, продолжительный период постельного режима с венозным застоем, длительный период неподвижности в после операции, преэклампсия. Одной из важных причин невынашивания беременности и фетоплацентарной недостаточности являются следующие формы генетически обусловленных тромбофилий: дефицит антитромбина III, дефицит протеина C, дефицит протеина S, мутация фактора V (лейденская мутация), мутация гена протромбина G20210A, мутации гена MTHFR C677T (гипергомоцистеинемия).

Обследование для выявления редких причин тромбофилий необходимо в случаях, если у родственников были тромбоэмболии в возрасте до 40 лет, зарегистрированные эпизоды венозных и/или артериальных тромбозов до 40-летнего возраста, рецидивы тромбозов у пациентки и ближайших родственников, тромбоэмболические осложнения во время беременности и в послеродовой период при назначении гормональной контрацепции, невынашивание беременности, мертворождение, задержка внутриутробного развития плода, отслойка плаценты, раннее начало преэклампсии.

Дефицит антитромбина III

Антитромбин III — это естественный антикоагулянт, который обеспечивает две трети всей антикоагулянтной активности плазмы. Его молекулярная масса составляет 58 200, он представляет собой гликопротеин, который состоит из 432 аминокислот. Механизмом действия антитромбина III является блокада

протромбиназы — сложного комплекса активированных факторов X и V. Дефицит антитромбина III наследуется аутосомно-доминантно. Подавляющее большинство пациенток с этой патологией представляют собой гетерозиготы, а гомозиготные носители гибнут в раннем возрасте от тромбоэмболий. Описано около 80 мутаций гена, расположенного на длинном плече хромосомы 1, ответственного за дефицит антитромбина III. Распространенность дефицита антитромбина III в европейских странах составляет 1 на 2000–5000 населения. Наследственный дефицит антитромбина III делится на 2 типа: 1 тип характеризуется сниженным синтезом антитромбина III, а при 2-м типе продукция антитромбина III находится в норме, а его функциональная активность снижена.

К клиническим проявлениям наследственного дефицита антитромбина III относятся тромбозы глубоких вен ног, илеофemorальные тромбозы, привычное невынашивание беременности, антенатальная гибель плода, тромботические осложнения после приема оральных контрацептивов. При низкой активности антитромбина III основные тесты коагуляции не изменены, тесты на фибринолиз и время кровотечения нормальные, агрегация тромбоцитов в пределах нормы. При гепаринотерапии нет характерного адекватного увеличения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Нормальное значение уровня антитромбина III в плазме составляет 85–110 %. При беременности эти цифры снижаются до 75–100 %. Нижний уровень концентрации антитромбина III в плазме изменчив, поэтому необходимо учитывать не только его содержание, но и клиническую картину тромбофилии. При снижении уровня антитромбина III в плазме ниже 75 % треть пациенток погибает от тромбозов.

Дефицит антитромбина III лечится противотромботическими средствами. Используют свежемороженную плазму, являющуюся источником антитромбина III, а также низкомолекулярные гепарины (НМГ) (эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия, парнапарин натрия) под контролем гемостазиограммы. При низком уровне антитромбина III нефракционированный гепарин (НФГ) не применяют из-за угрозы развития резистентности к гепарину и высокой вероятности возникновения гепарин-индуцированных тромбозов. Критическими считают II и III триместры беременности, когда увеличивается коагуляционные возможности организма женщины, а уровень антитромбина III снижается. Вне беременности пациенткам может быть рекомендован длительный прием антагонистов витамина К (варфарин).

Дефицит протеина С

Протеин С — это естественный антикоагулянт, зависимый от витамина К гликопротеин, который синтезируется в печени в неактивной форме. Активиро-

ванный протеин С — сериновая протеаза, инактивирующая факторы Va и VIIa, — важный регулятор активности тромбина на поверхности эндотелия. Протеин С активируется при взаимодействии тромбина с тромбомодулином. Эта связь ускоряет образование тромбина в форму активированного протеина С. Активность протеина С усиливается его кофактором — протеином S. Активированный протеин С с помощью протеолиза инактивирует факторы Va и VIIa в присутствии протеина S, фосфолипида на поверхности эндотелия и ионов кальция, и, таким образом, ингибирует дальнейшую активацию тромбина.

В норме уровень протеина С равен 65–145 %. У беременных он несколько увеличивается и составляет 70–150 %, еще больше он возрастает после родов. Врожденный дефицит протеина С возникает из-за мутации гена, который расположен на хромосоме 2. В настоящее время выявлено более 150 мутаций гена. В большинстве случаев дефицит протеина С сочетается с мутацией фактора V. Дефицит протеина С обнаруживается несколько чаще, чем дефицит антитромбина III: среди пациенток с тромбозами и тромбоемболиями эту патологию отмечают примерно в 10 % случаев. Дефицит протеина С наследуется аутосомно-доминантно. Уровень протеина С у гетерозиготных носителей составляет 30–60 % от нормы, гомозиготы практически не имеют протеина С и погибают внутриутробно или сразу после рождения.

Наследственный дефицит протеина С может быть 2 типов:

I тип — снижение количества протеина С;

II тип — снижение активности протеина С при его нормальном уровне.

Клиническими проявлениями дефицита протеина С являются привычная потеря беременности, мертворождения, потери плода, венозные тромбозы и тромбоемболии любых локализаций в 20–30-летнем возрасте, некрозы кожи, подкожной клетчатки, увеличение риска тромбозов при применении оральных контрацептивов и, как правило, отсутствие артериальных тромбозов.

Лечение пациенток с дефицитом протеина С (см. ниже).

Дефицит протеина S

Протеин S — неэнзиматический кофактор протеина С в инактивации факторов Va и VIIa, обладающий своей независимой от протеина С антикоагулянтной активностью. Протеин S так же как и протеин С является зависимым от витамина К. Синтез протеина S происходит в печени. В крови он существует в 2 формах: свободного протеина S и связанной с C4-компонентом комплемента форме. В норме 60–70 % протеина S связано с C4-компонентом комплемента, последний регулирует классический путь системы комплемента. Уровень связывания протеина S с C4-компонентом комплемента определяет содержание

свободного протеина S. Только находясь в свободной форме, протеин S служит кофактором активированного протеина C.

В норме уровень протеина S в плазме равен 80–120 %. У беременных уровень и свободного, и связанного протеина S снижен, составляет 60–80 % и ниже. Дефицит протеина S наследуется аутосомно-доминантно. Носителями мутации гена чаще являются гетерозиготы, носители гомозигот встречаются редко. Обнаружено, что ген протеина S расположен на хромосоме 3. В настоящее время известно около 70 мутаций гена протеина S. По данным исследователей, частота потери беременности при дефиците протеина S составляет 16,5 %. Чаще наблюдаются мертворождения, реже — ранние потери беременности.

Лечение пациенток с дефицитом протеина C и S затруднено тем, что эта патология характеризуется рефрактерностью к НФГ и антиагрегантам. Однако при острых тромботических осложнениях обосновано применение НФГ и затем НМГ. Как источник протеинов C и S назначают свежзамороженную плазму в сочетании с НФГ. Вне беременности при тромбофилии длительно используют варфарин. Однако следует учитывать, что пациентки с дефицитом протеина C или S, находящиеся на терапии варфарином, подвержены риску сравнительного редкого осложнения — некроза кожи [7].

Мутация фактора V

Мутация фактора V стала наиболее частой генетической причиной тромбофилии у европейского населения. Она характеризуется заменой нуклеотида гуанина на нуклеотид аденин в позиции 1691. Это приводит к замене аминокислоты аргинина на аминокислоту глутамин в позиции 506 в белковой цепи, являющейся продуктом этого гена. Каждую аминокислоту кодирует три нуклеотида ДНК, называемые кодоном. Поэтому лейденская мутация может обозначаться как G1691A (гуанин на аденин); Arg506Gln (аргинин на глутамин) или R506Q (R — однобуквенное обозначение аргинина, Q — однобуквенное обозначение глутамина). Все три обозначения являются синонимами одной и той же мутации. При такой замене фактор V не расщепляется естественным антикоагулянтом протеином C в положении 506, как это происходит в норме, а становится устойчивым к его действию. Возникает резистентность фактора V к протеину C. В результате этой резистентности в крови увеличивается концентрация фактора V свертывающей системы, возникают тромбозы. При мутации фактора V риск тромбозов в течение жизни в 8 раз выше, чем без мутации, а у гомозиготных носителей он выше почти в 90 раз. Тромбозы провоцируются различными факторами, одним из которых является беременность.

Диагностика лейденской мутации фактора V проводится путем определения АЧТВ без активированного протеина C и с ним. Резистентность к акти-

вированному протеину С выявляется по способности плазмы пациентки противостоять пролонгированию АЧТВ, вызванному добавлением активированного протеина С. У пациенток с подобными акушерскими осложнениями АЧТВ может быть изменено в связи с наличием антифосфолипидного синдрома (АФС). В этих случаях, а также при пограничных значениях АЧТВ, верификацию диагноза «мутация Лейден» проводится с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Лечение тромбофилии, вызванной лейденовской мутацией фактора V, представляет собой терапию острых тромбозов у беременных. Назначается НФГ внутривенно под контролем АЧТВ, НМГ подкожно — далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия. При осложненном тромбофилией течении беременности и тромбоэмболических осложнениях в анамнезе назначаются НФГ или НМГ в меньших дозах, чем при наличии тромбоэмболических осложнений. При отсутствии тромбоэмболических осложнений, но при наличии мутации и тромбофилии применяются НМГ в профилактических дозах в течение всей беременности. После родов назначают НФГ или варфарин, так как в это время велик риск развития тромбоэмболии.

Мутация гена протромбина G20210A

Мутация гена протромбина G20210A состоит в замене нуклеотида гуанина на нуклеотид аденин в позиции 20210. Данная мутация характеризуется повышением в полтора-два раза по сравнению с нормой количества нормального протромбина. Протромбин, или фактор II, под действием факторов X и Xa переходит в активную форму, активирующую образование фибрина из фибриногена. Мутация гена протромбина G20210A среди наследственных тромбофилий наблюдается в 10–15 % случаев. У пациенток с глубокими тромбозами мутацию протромбина выявляют у 6–7 %. Для этой мутации характерны венозные тромбозы различной локализации, риск которых возрастает в сотни раз во время беременности. При наличии тромбозов мутация G20210A часто сочетается с лейденской мутацией, что способствует возникновению очень ранних тромбозов (у 20–25-летних) и увеличению частоты тромбоэмболических осложнений во время беременности и в послеродовый период.

Диагностика мутации гена протромбина проводится методом ПЦР.

Ведение и лечение пациенток с дефектом протромбина такое же, как и пациенток с мутацией фактора V.

Гипергомоцистеинемия

Гипергомоцистеинемия — это мультифакторная патология, развивающаяся под влиянием генетических и негенетических механизмов. Причины гипергомоцистеинемии могут быть наследственными и приобретенными. Наследствен-

ные факторы включают дефицит ферментов и дефицит транспорта. Выявлено две разновидности гена MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы). Наиболее изученной является вариант, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677, заменен на тимидин (Т). Такой полиморфизм MTHFR обозначается как мутация С677Т. Наличие мутации С677Т сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови. Другим вариантом полиморфизма гена MTHFR является замена нуклеотида аденина (А) на цитозин (С) в позиции 1298. Наличие этой мутации не влечет за собой увеличение уровня гомоцистеина в крови. Но комбинация гетерозиготности аллелей 677Т и 1298С сопровождается не только снижением активности фермента, но и возрастанием концентрации гомоцистеина в плазме и уменьшением уровня фолата, как это бывает при гомозиготности 677Т. Фермент MTHF представляет собой донатор метильной группы для превращения гомоцистеина в метионин в присутствии кофакторов — пиридоксина (витамина В6) и цианкобаламина (витамина В12), и, как субстрата, фолиевой кислоты. Из-за мутации генов активность фермента снижается, нарушается метаболический путь превращения гомоцистеина и его содержание в плазме возрастает.

Уменьшение в пище содержания пиридоксина, цианкобаламина и фолиевой кислоты вызывает гипергомоцистеинемию не только у гомозиготных носителей, но и у людей без мутации гена MTHFR. В норме содержание гомоцистеина в плазме составляет 16 мкмоль/л. Возрастание уровня гомоцистеина до 100 мкмоль/л влечет за собой появление гомоцистеинурии. Гипергомоцистеинемия и дефекты развития центральной нервной системы эмбриона уже хорошо изучены и объясняют, как и почему лечение фолиевой кислотой позволяет снизить их возникновение. Гипергомоцистеинемия связана с привычными ранними потерями беременности, ранним началом гестоза, отслойкой плаценты, задержкой внутриутробного развития. Полагают, что гипергомоцистеинемия может вызвать поражение эндотелия сосудов из-за нарушения окислительно-восстановительных реакций, возрастания уровня свободных радикалов и уменьшения уровня оксида азота за счет влияния на активацию коагуляционных факторов (тканевого фактора и фактора XII) и/или ингибиторов свертывания крови.

Лечение гипергомоцистеинемии состоит в достаточном насыщении организма пациентки фолиевой кислотой, цианкобаламином и пиридоксином.

Варикозная болезнь нижних конечностей

При варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК) происходит расширение и удлинение подкожных вен ног в результате патологического изменения их стенок и клапанного аппарата, которые носят стойкий и необратимый характер.

Заболеваемость ВБНК составляет 3 на 1000 беременных, что в 5–6 раз чаще, чем у небеременных, причем в 80 % случаев варикозная болезнь выявляется

впервые во время беременности. У беременных чаще всего отмечают тромбоз поверхностных вен и тромбоз глубоких вен нижних конечностей.

К предрасполагающим факторам развития ВБНК у беременных относятся возрастание объема циркулирующей крови, сдавление нижней полой вены и подвздошных вен беременной маткой, повышение венозного давления, замедление кровотока в сосудах ног, слабость сосудистой стенки из-за нарушения структуры и функции соединительной ткани и гладкой мускулатуры, повреждение эндотелия и клапанного аппарата вен, нарушение микроциркуляции. В анамнезе у беременных с ВБНК чаще всего имеют место профессия, связанная с длительным стоянием, ожирение, сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания, нарушения свертывающей системы крови, прием оральных контрацептивов и глюкокортикостероидов, гестоз, анемия, длительный постельный режим.

К основным клиническим проявлениям варикозного расширения вен у беременных относятся боли в ногах тянущего и ноющего характера, быстрая утомляемость при ходьбе, чувство тяжести в ногах, судорожные подергивания мышц ног, отеки и трофические кожные расстройства.

Проводят следующие лабораторные тесты: определение состояния свертывающей системы крови в 16–18 недель, 28–30 недель, 36–38 недель, в том числе, оценка АЧТВ, коагулограммы, протромбинового индекса, фибриногена, агрегации тромбоцитов, растворимых комплексов мономеров фибрина, D-димера. Выполняют эхографическое исследование вен ног с определением величины просвета основных венозных сосудов, проходимости вен, характера венозного кровотока, наличия или отсутствия рефлюкса; доплерографию для оценки проходимости глубоких вен, определения состоятельности клапанного аппарата, выявления наличия и локализации тромбов, участков рефлюкса в перфорантных венах и соустьях.

Немедикаментозное лечение ВБНК включает лечебную физкультуру, массаж, использование компрессионного трикотажа I–II класса компрессии (эластичные бинты, чулки или колготки) ежедневно на протяжении беременности, в родах и в послеродовом периоде.

Медикаментозное лечение беременных с ВБНК включает назначение одного из следующих препаратов: диосмин-лф, гливенол, троксевазин, детралекс внутрь. При явлениях гиперкоагуляции и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания используют антикоагулянты: гепарин подкожно до 3–5 дней; фраксипарин, дальтепарин натрия до 5–7 дней. Хирургическое лечение проводят в случаях развития тромбозных осложнений (тромбоза глубоких вен, тромбоза проксимальнее верхней трети бедра). Метод родоразрешения зависит от акушерской ситуации. Предпочтительно родораз-

решение через естественные родовые пути. Во время родов обязательно использование эластической компрессии (бинтование ног, чулки). За 2 часа до рождения ребёнка независимо от способа родоразрешения целесообразно введение 5000 ЕД гепарина.

Тромбофлебит поверхностных вен

Тромбофлебит — заболевание вен, характеризующееся воспалением их стенок и тромбозом. В анамнезе у беременной с тромбофлебитом поверхностных вен чаще всего имеют место ВБНК, а также те же заболевания и состояния, которые способствуют ВБНК. Беременная обычно предъявляет жалобы на умеренную болезненность при ходьбе. По ходу вены можно пропальпировать болезненный плотный инфильтрат в виде шнура, а над инфильтратом выявляется гиперемия кожи и уплотнение подкожной жировой клетчатки. Температура тела пациенток увеличивается, как правило, до субфебрильных цифр, пульс становится более частым.

Проводят осмотр и пальпацию поверхностных вен ног, выполняют общий анализ крови, при котором могут выявиться умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение скорости оседания эритроцитов. Определяют состояние свертывающей системы крови, оценивают следующие показатели: АЧТВ, коагулограмму, протромбиновый индекс, фибриноген, агрегацию тромбоцитов, растворимые комплексы мономеров фибрина, D-димер. Проводят эхографическое исследование вен ног с определением величины просвета венозных сосудов, проходимости вен, характера венозного кровотока, наличия или отсутствия рефлюкса; доплерографию для оценки проходимости вен, определения состоятельности клапанного аппарата, выявления наличия и локализации тромбов; по показаниям проводят флебографию.

Немедикаментозное лечение тромбофлебита у беременных включает при наличии тромбоза в области голени и нижней трети бедра в качестве местной терапии назначение холода в течение первых 2–3 дней, мазевые аппликации с гепарином натрия, троксерутином или фенилбутазоном, эластическую компрессию ног и их возвышенное положение. В качестве медикаментозной терапии используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ксантинола никотинат, ацетилсалициловую кислоту, антигистаминные препараты (клемастин внутрь и др.). Для улучшения микроциркуляции и оказания флебодинамического действия применяют троксерутин, эсцин. При тяжёлых тромбозах эмболических осложнениях в анамнезе, а также при патологической гиперкоагуляции возможно назначение НМГ (надропарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия) подкожно под контролем состояния свертывающей систе-

мы крови. НМГ являются средствами выбора для беременных женщин с учетом их эффективности и безопасности по сравнению НФГ.

При наличии эффекта от лечения тромбофлебита поверхностных вен нижних конечностей, при отсутствии других противопоказаний и при соответствующей акушерской ситуации возможно родоразрешение через естественные родовые пути. Ведение родов не отличается от такового при физиологическом течении беременности. Во время родов и в послеродовом периоде используется эластическая компрессия ног. За 2 часа до рождения ребенка целесообразно введение НМГ.

Острый тромбоз глубоких вен при беременности

Тромбоз магистральных вен бедра и таза может быть обусловлен первичным поражением глубоких вен голени или подвздошно-бедренных вен. В первые 3–4 дня вследствие слабой фиксации тромба к стенке сосуда может произойти его отрыв с последующей тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). Через 5–6 дней от начала заболевания к патологическому процессу присоединяется воспаление интимы сосуда, способствующее фиксации тромба.

Причинами возникновения тромбоза могут быть стаз крови, повреждение эндотелия вен, повышение свертывающей активности крови.

Снижение интенсивности оттока крови по венам нижних конечностей у беременных обусловлено давлением на подвздошные сосуды увеличенной маткой, перегрузкой внутренней и общей подвздошных вен из-за увеличения оттока крови из межворсинчатого пространства, уменьшением тонуса венозной стенки, расширением вен, относительной клапанной недостаточностью.

Повреждение эндотелия вен у беременных и увеличение активности системы гемостаза может быть обусловлено действием инфекционных, токсических, иммунных факторов, а также возникает вследствие гипоксии. Возрастная активность свертывающей системы крови у беременных обусловлено увеличением содержания фибриногена, протромбина, факторов VII, VIII, IX, X. В анамнезе у беременных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей чаще всего имеют место те же заболевания и состояния, что и при ВБНК.

Клинически различают тромбоз глубоких вен голени и подвздошно-бедренный тромбоз. Эмболы в легочную артерию исходят из этих сосудов в 80–90 % случаев. Характерны следующие признаки: стойкий отек голени или всей нижней конечности, чувство тяжести в ногах, «глянцевый» вид кожи на поражённой конечности с четко различаемым рисунком подкожных вен, распространение боли по внутренней поверхности нижней конечности, в икроножных мышцах, подколенной ямке, в области паха по ходу сосудистого пучка, увели-

чение окружности пораженной конечности, признаки интоксикации (ускоренный пульс, повышение температуры тела, головная боль).

Глубокий венозный тромбоз имеет классические клинические проявления лишь в половине случаев и одним из первых его проявлений может быть ТЭЛА.

Проводят осмотр и пальпацию ног, выполняют общий анализ крови, оценивают АЧТВ, коагулограмму, протромбиновый индекс, фибриноген, агрегацию тромбоцитов, растворимые комплексы мономеров фибрина, уровень D-димера. Для подтверждения тромбоза глубоких вен проводят доплерографию с оценкой проходимости вен, наличия тромбов и их локализации, определение состоятельности клапанного аппарата. При необходимости выполняют флебографию.

Немедикаментозное лечение острого тромбоза глубоких вен при беременности включает перевод пациентки в обязательном порядке в хирургический стационар, назначение строгого постельного режима, эластическую компрессию ног, придание им возвышенного положения.

Медикаментозное лечение острого тромбоза глубоких вен у беременных состоит из назначения НФГ внутривенно под контролем АЧТВ. Добиваются увеличения АЧТВ в 1,5–2 раза по сравнению с контролем. НМГ предпочтительнее НФГ в лечении тромбоза глубоких вен. Терапию продолжают в течение 10–14 дней и более. В последующем возможен переход к введению НМГ, например, надропарина кальция подкожно. Также назначают ацетилсалициловую кислоту, препараты, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови, и антибиотики. При выявлении флотирующего тромба показана установка в нижнюю полую вену кава-фильтра. Проводят и другие виды операций, препятствующих миграции тромба в систему легочного ствола, с последующим проведением тромболитической и антикоагулянтной терапии. При наличии флотирующего тромба магистральной вены, представляющего опасность в плане возникновения ТЭЛА, необходима консультация хирурга для решения вопроса о возможности предотвращения данного осложнения хирургическим путем (установка кава-фильтра). Лечение тромбоза глубоких вен ног проводится только в условиях стационара.

Тактика ведения беременности зависит от ее срока. При возникновении тромбоза глубоких вен ног в I триместре беременность может быть пролонгирована в том случае, если не проводилось рентгенологического исследования. При тромбозе глубоких вен во II и III триместрах возможно сохранение беременности при отсутствии других акушерских осложнений, усугубляющих клиническое течение патологии сосудов. Если тромбоз не представляет опасности с точки зрения возможного возникновения ТЭЛА, то родоразрешение может

быть проведено как через естественные родовые пути, так и путем КС, в зависимости от акушерской ситуации. Введение гепарина натрия прекращают за 6 часов до ожидаемых родов и возобновляют через 6 часов после них. Если у пациентки имеется флотирующий тромб, который, как известно, представляет угрозу возникновения ТЭЛА, то родоразрешение через естественные родовые пути возможно только после имплантации кава-фильтра. Если кава-фильтр не установлен, то родоразрешение выполняют путем КС в сочетании с пликацией нижней полой вены механическим швом на фоне комплексной антитромботической терапии.

ТЭЛА у беременных

ТЭЛА в 80–90 % может происходить вследствие исходного тромбоза глубоких вен голени и подвздошно-бедренного тромбоза или после первоначального проникновения флотирующей части тромба в глубокую вену бедра и наружную подвздошную вену при поверхностном тромбофлебите большой подкожной вены. В анамнезе у беременных с ТЭЛА имеются указания на наличие ожирения, поверхностного тромбофлебита большой подкожной вены, тромбоза глубоких вен голени, ревматических пороков сердца, артериальной гипертензии, инфекционных заболеваний, гиперкоагуляции, заболевания почек, тяжелого гестоза, длительного приема оральных контрацептивов, глюкокортикостероидов.

ТЭЛА, охватывающая легочный ствол и главные легочные артерии, возникает внезапно и часто заканчивается летальным исходом. Эмболия сегментарных легочных артерий обычно проявляется легочно-плевральным синдромом, который проявляется болями в грудной клетке, усиливающимися при дыхании, одышкой, сухим кашлем, повышением температуры тела.

Более обширная тромбоземболия сопровождается острой легочно-сердечной недостаточностью, болями в груди, внезапной потерей сознания. У пациенток наблюдается цианоз, набухание и пульсация яремных вен, учащенное и поверхностное дыхание, снижение артериального давления, тахикардия. При физикальном исследовании беременной оценивают наличие цианоза, одышки, учащенного дыхания, тахикардии, хрипов в легких.

Оценивают следующие лабораторные показатели: АЧТВ, коагулограмму, протромбиновый индекс, фибриноген, агрегацию тромбоцитов, растворимые комплексы мономеров фибрина, D-димер. Проводится скрининг на АФС и наследственные тромбофилии. В качестве инструментальных методов исследования выполняют электрокардиографию, ультразвуковое исследование сердца и сосудов нижних конечностей. У беременных женщин при подозрении на ТЭЛА в качестве первого лучевого исследования рекомендуется рентгенография органов грудной клетки. Компьютерно-томографическая ангиография ле-

гочных сосудов (КТА), более предпочтительна, чем вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких. Вопрос о проведении лучевой диагностики ТЭЛА решается индивидуально в каждом конкретном случае в связи с негативным воздействием ее методов на плод.

Медикаментозное лечение ТЭЛА у беременных состоит в проведении тромболиза альтеплазой или тенектеплазой и антитромботической терапии НФГ или НМГ [7]. НФГ и НМГ не проникают через плаценту, но НФГ чаще вызывает тромбоцитопению и остеопороз. Кроме того, НФГ необходимо вводить подкожно чаще, чем НМГ. Стандартный гепарин следует применять у пациенток с почечной недостаточностью, а также с массивной ТЭЛА. Возможно выполнение эмболэктомии из легочных артерий. Лечение беременных с ТЭЛА осуществляется в условиях стационара.

Акушерская тактика у беременных с ТЭЛА зависит от тяжести их состояния и срока беременности. При возникновении ТЭЛА в I триместре беременность целесообразно прервать в связи с тяжёлым состоянием пациентки и необходимостью длительной антикоагулянтной терапии. Во II–III триместрах вопрос о пролонгировании беременности решают индивидуально в зависимости от состояния беременной и плода. Беременность прерывают при тяжёлом состоянии беременной и выраженном ухудшении состояния плода. При тяжёлом состоянии пациентки родоразрешение должно быть выполнено путём КС. Абдоминальное родоразрешение проводят также и при отсутствии у пациентки кава-фильтра. При этом сосудистый хирург выполняет пликацию нижней полой вены механическим швом. При удовлетворительном состоянии пациентки, когда с момента возникновения ТЭЛА до родов прошло более 1 месяца и гемодинамические показатели стабилизировались, при наличии установленного кава-фильтра роды могут быть проведены через естественные родовые пути. У пациенток, недавно перенесших ТЭЛА, в послеродовой период во время грудного вскармливания лечение НМГ или НФГ возобновляют при отсутствии выраженного кровотечения, или переходят на прием варфарина или фондапаринукса [8, 9]. МНО составляет 2–3. В связи с отсутствием завершённых клинических исследований, касающихся безопасности и эффективности в перинатальном периоде прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) — препаратов ривароксабан, дабигатран, аликсабан и эдоксабан, — их применение у беременных и кормящих женщин не рекомендуется [10, 11]. С высокой вероятностью эти препараты проникают через плаценту, и их репродуктивные риски неизвестны. Если пациентка не планирует вскармливание грудью, антикоагуляцию НМГ можно заменить ПОАК. При выявлении незапланированной беременности на фоне лечения ПОАК рекомендуется немедленно заменить на НМГ, однако беременность не прерывают [12, 13].

Хроническая венозная недостаточность (ХВН)

ХВН возникает при органической и функциональной недостаточности поверхностных и глубоких вен и проявляется нарушением венозного оттока из нижних конечностей, приводя к дезорганизации регионарной системы микроциркуляции.

К ХВН приводят ВБНК, посттромбофлебитическая болезнь, врожденные пороки развития вен. Факторы риска развития ХВН — это генетическая предрасположенность, гиподинамия, длительное стояние на ногах, сидение, тяжелый физический труд, занятия спортом с нагрузкой на ноги (бег, теннис), частое ношение высоких каблуков, запоры, нарушение жирового обмена, прием эстрогенов, повторные беременности, женский пол. ХВН встречается в популяции от 7 % до 51,4 %.

К клиническим вариантам ХВН относятся варикозный, болевой, отечный и судорожный клинические синдромы. Основными жалобами являются боль, повышенная утомляемость, чувство тяжести, парестезии, отеки, ночные судороги в нижних конечностях. Эти симптомы сочетаются с проявлениями венозной патологии: расширенными венами, отеком, трофическими расстройствами.

При лабораторной диагностике, помимо общеклинических методов, исследуют систему гемостаза.

Основным лечебно-профилактическим методом при ХВН у беременных является компрессионная терапия. Первый класс компрессии (18–22 мм рт. ст.) назначается для профилактики варикоза и ХВН во время беременности и после родов. Второй класс компрессии (23–32 мм рт. ст.) используется у беременных с любыми признаками ХВН. Применение компрессионного трикотажа является также способом профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей и ТЭЛА и показано во время родоразрешения, включая КС, а также после родов. Применение эластической компрессии у беременных с ХВН снижает риск развития тромбоэмболических осложнений в 2,7 раза. В I триместр беременности и период грудного вскармливания, когда принимать другие препараты не рекомендуется, целесообразно назначать препараты местного действия, содержащих гепарин, например, гепариновую мазь. Кремы и гели, содержащие НПВС (диклофенак, кетопрофен) могут использоваться у беременных короткими курсами, в остром периоде тромбофлебита поверхностных вен в сочетании с препаратами на основе гепарина. Флеботропные препараты не оказывают эмбриотоксического, мутагенного и тератогенного действия, поэтому могут быть использованы в терапии ХВН, начиная со II триместра беременности (диосмин-лф и другие препараты). При тяжелых формах ХВН (наличии отеков, болей, судорог) терапию пролонгируют до 3–4 месяцев.

В связи с многообразием причин, клинических проявлений и тяжестью венозных тромбозов у беременных, необходимо своевременно выявлять факторы риска этих осложнений с ранних сроков беременности, исследовать систему гемостаза у беременных, а при необходимости, в случае нарушения системы гемостаза, назначать антикоагулянты, преимущественно НМГ. Следует проводить профилактику и адекватное лечение гестоза, своевременную диагностику и устранение коагулопатических, метаболических и иммунных нарушений у беременных. При длительном постельном режиме рекомендуется выполнять упражнения для ног. При высоком риске тромбоза необходимо ограничение физических и длительных статических нагрузок, ношение эластичных чулок или проведение перемежающейся пневматической компрессии ног.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism* / M. S. Bates [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. 2016. Vol. 41. P. 92–128.
2. *American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis* / S. M. Bates [et al.]. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2012. Vol. 141 (2). e691S-736S.
3. *Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during* / J. Heit [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143 (10). P. 697–706.
4. *Pregnancy Mortality Surveillance System*. Center for Disease Control and Prevention, 2019. Available at: https://www.cdc.gov/reproductive_health/maternal-mortality/pregnancy-mortalitysurveillance-system.htm.
5. *Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013* / A. A. Creanga [et al.] // *Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 130 (2). P. 366–73.
6. *Successful spontaneous delivery of a patient with floating thrombosis during pregnancy*. Rosakush 20202006186 [Uspeshnoe samoproizvol'noe rodorazreshenie pacientki s flotiruyushchim trombozom vo vremya beremennosti] / E. V. Dulaeva [et al.] // *Rossiiskij vestnik akushera-ginekologa*. 2020. Vol. 20 (6). P. 86–9. (In Russ.).
7. *Nichols, K. M. Venous thromboembolism associated with pregnancy: JACC Focus Seminar* / K. M. Nichols, S. Henkin, M. A. Creager // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol. 76 (18). P. 2128–41.
8. *American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy* / S. M. Bates [et al.] // *Blood Adv.* 2018. Vol. 2 (22). P. 3317–59.
9. *Тактика ведения тромбоза глубоких вен системы нижней полой вены у беременных* / С. А. Сушков [и др.] // *Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова*. 2016. № 24 (3). С. 92–102.
10. *Middeldorp, S. How I treat venous thromboembolism in pregnancy* / S. Middeldorp, W. Ganzevoort // *Blood*. 2020. Vol. 136 (19). P. 2133–42.
11. *The direct factor Xa inhibitor rivaroxaban passes into human breast milk* / M. H. Wiesen [et al.] // *Chest*. 2016. Vol. 150 (1). e1–4.

12. *Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH: reply / H. Cohen [et al.] // J. Thromb. Haemost. 2017. Vol. 15 (1). P. 195–7.*

13. *Scheres, L. J. J. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy / L. J. J. Scheres, I. M. Bistervels, S. Middeldorp // Blood Rev. 2019. Vol. 33. P. 82–97.*

О. П. Сирои

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ МИОПАТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В клинической практике врачам разных специальностей приходится сталкиваться с пациентами, которых беспокоит прогрессирующая мышечная слабость и вследствие этого ограничение двигательной активности. Несмотря на общность клинических проявлений, генез развития миопатического синдрома у данной группы пациентов может быть различным. Среди возможных причин его развития выделяют повреждение непосредственно мышечной ткани, периферической нервной системы или нервно-мышечного синапса [1]. В настоящее время существует много классификаций миопатий, среди которых наибольшую популярность получила классификация с этиопатогенетическим принципом разделения. Согласно данной классификации, выделяют наследственные, воспалительные, метаболические, мембранные, паранеопластические и токсические миопатии [2].

В основе наследственных миопатий лежат генетически детерминированные нарушения в функционировании митохондрий и ионных каналов миофибрилл, в синтезе мышечных белков или ферментов, регулирующих обмен веществ в мышечной ткани. Наследование дефектного гена может происходить рецессивно, доминантно и сцеплено с X-хромосомой. При этом внешние факторы (инфекции, тяжелые травмы, физическое перенапряжение, интоксикации) часто выступают в роли триггеров, запускающих развитие болезни. Среди наследственных миопатий наиболее распространены ювенильная/юношеская миопатия Эрба, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна и плече-лопаточно-лицевая миопатия (миопатия Ландузи–Дежерина). Дебют заболевания в детском возрасте и указание пациента на наличие наследственного нервно-мышечного заболевания у близких родственников, несомненно, упрощает диагностический поиск. При большинстве наследственных миопатий уровень мышечных ферментов в крови не выходит за пределы нормальных величин, исключением является прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна.

Среди воспалительных миопатий выделяют идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) и миопатии, связанные с инфекциями (инфекционные миозиты). ИВМ представляют собой группу редких гетерогенных аутоиммунных заболеваний неизвестной этиологии, характеризующихся воспалительным поражением поперечнополосатой мускулатуры и кожи, а также развитием специфической органной патологии, включающей, прежде всего поражение легких, сердца и верхнего отдела желудочно-кишечного тракта [3].

В настоящее время, по мнению большинства авторов, группа ИВМ включает 5 основных подтипов [4]:

- полимиозит (ПМ);
- дерматомиозит (ДМ);
- аутоиммунная некротизирующая миопатия (АНМ);
- спорадический миозит с включениями (СМВ);
- перекрестный (overlap) миозит (ПрМ).

Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность ИВМ составляет 1,4–5,9 случая на 100 тыс. человек с соотношением мужчин и женщин 1 : 3 [5]. Все подтипы ИВМ, за исключением ДМ, чаще развиваются у лиц среднего возраста. ДМ встречается у детей и взрослых [4]. По данным современной литературы, ДМ, ПрМ и АНМ в совокупности составляют 90 % всех случаев ИВМ. ПМ является наименее частым из всех подтипов данной патологии и очень редким как самостоятельная нозологическая единица [6]. Для большинства ИВМ характерно симметричное поражение проксимальных групп мышц верхних и нижних конечностей, клинически проявляющееся мышечной слабостью при сохранении сухожильных рефлексов [5]. Пациентам трудно подниматься по ступенькам, заходить в транспорт, вставать с постели. Со слабости дистальных мышц конечностей (сгибателей пальцев, тыльных сгибателей стопы) дебютирует лишь миозит с включениями. Также для данного подтипа ИВМ характерно асимметричное поражение мышц, развитие мозаичной мышечной атрофии четырехглавой мышцы бедра и мышц предплечий и частое вовлечение в патологический процесс мышц лица [7], при этом глазные мышцы, как и при всех других подтипах ИВМ, остаются интактными. Для ИВМ характерно поражение разгибатели шеи, что приводит к затруднению удержания головы в вертикальном положении, вследствие чего она падает на грудь (симптомы «падающей головы» и «безоговорочного согласия»). В патологический процесс вовлекаются мышцы глоточного кольца, в том числе мышца, поднимающая верхнее небо, мышцы гортани, отвечающие за закрытие надгортанника во время акта глотания, и мышцы верхней трети пищевода. В результате во время еды пациент поперхивается, пища попадает в нос, затекает в трахею, что

грозит развитием аспирационной пневмонии. Также наличие респираторных симптомов (одышки, кашля) может быть обусловлено интерстициальным поражением легких (10–40 % случаев), развитием артериальной легочной гипертензии, поражением дыхательной мускулатуры и диафрагмы. Следует отметить, что поражение легких является наиболее распространенным органным проявлением ИВМ в отличие от поражения сердца, которое встречается относительно редко при данной патологии. Поражение легких может опережать развитие мышечного синдрома или развиваться одновременно с ним. Его наличие на ранних этапах заболевания, безусловно, является фактором неблагоприятного прогноза [5]. Также для всех подтипов ИВМ характерны системные экстрамышечные проявления (лихорадка, артралгия, синдром Рейно), которые особенно часто регистрируются при антисинтетазном синдроме и редко при миозите с включениями [8].

Специфическими клиническими проявлениями ДМ являются различные кожные высыпания (периорбитальная гелиотропная сыпь, эритема на лице и скулах, сыпь в зоне декольте, на спине, в области «шали» и др.), которые сопровождают или предшествуют мышечной слабости. Также известно, что ДМ часто имеет связь со злокачественными новообразованиями (23,5 %), что, безусловно, требует тщательного обследования пациента [9]. Особую настороженность в плане наличия опухоли у пациентов с мышечным синдромом (паранеопластический ДМ/ПМ) должны вызывать такие признаки как возраст старше 45–50 лет, значительное повышение СОЭ (при ДМ и ПМ СОЭ редко превышает 20–25 мм/ч) и выраженная анемия.

Диагностика ИВМ и их подтипов основывается на комбинации анамнеза болезни, темпа прогрессирования заболевания, уровня мышечных ферментов, электромиографических признаков, исследования мышечного биоптата и наличия в крови (для некоторых подтипов) определенных антител [8]. Уровни креатинфосфокиназы (КФК), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови повышены при всех подтипах ИВМ. Очень высокие значения КФК в дебюте заболевания, вплоть до 50 раз превышающие верхние границы нормы, характерны для АНМ, а значения КФК менее чем в 10 раз превышающие верхние границы нормы, наблюдаются у пациентов с СМВ. Важное значение для диагностики ИВМ имеет биопсия мышц. Согласно классификационным критериям ИВМ EULAR/ACR 2017 года, ее выполнение обязательно при постановке диагноза ПМ [10]. Электромиография (ЭМГ) также высоко информативна при всех подтипах ИВМ. Она является обязательным исследованием для исключения нейрогенных расстройств, а также полезна для оценки активности патологического процесса в мышцах. В тоже время ЭМГ

не может быть использована для дифференциальной диагностики ИВМ от токсических миопатий.

Инфекционный генез мышечных симптомов позволяют заподозрить лихорадка, преобладание мышечной боли над слабостью, выявление пальпаторных изменений в мышцах (болезненные тяжи, валики, инфильтраты), специфическая для каждого инфекционного заболевания локализация миалгий и наличие других симптомов инфекции.

Одним из видов токсических миопатий является лекарственно-индуцированная миопатия, которая по клинической симптоматике мало отличается от идиопатического ПМ. При ее развитии повреждение мышц может варьироваться от незначительной мышечной боли и слабости до угрожающего жизни рабдомиолиза, уровень КФК сохраняться в пределах нормальных значений или повышаться до диагностически значимых для ПМ цифр. Типичным примером лекарственно-индуцированной миопатии является миопатия, связанная с приемом статинов. В данном случае миалгия, миозит и рабдомиолиз являются последовательными стадиями одного процесса. На первой стадии появляется боль или слабость, но уровень КФК остается в пределах нормы. Миозит сопровождается той же симптоматикой, но уже при повышенных цифрах КФК. Значительное (до 10-кратного) повышение уровня КФК характерно для рабдомиолиза, который также сопровождается креатининемией, миоглобинурией и может завершиться смертью от острой почечной недостаточности. Развитие статин-индуцированной миопатии часто связано с повышением концентрации статинов в плазме крови вследствие, как минимум, трех причин: врожденной или приобретенной недостаточности изоформы 3A4 цитохрома P450, ответственного за инактивацию этого препарата в печени, одновременного приема статинов с другими лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием цитохрома P450, и назначение статинов параллельно с ингибиторами CYP3A4 [2]. Подобно статинам лекарственную миопатию могут вызывать и другие лекарственные средства, метаболизм которых происходит с участием цитохрома P450: фибраты, блокаторы медленных кальциевых каналов, колхицин, верошпирон, антигистаминные средства, местные анестетики и др. Учитывая возможность развития миопатии при применении данных лекарственных средств в качестве монотерапии, вполне ожидаемо, что их совместное применение, в том числе со статинами, значительно увеличит риск повреждения мышц. Также опасно сочетание этих препаратов с ингибиторами активности CYP3A4 — противогрибковыми препаратами, макролидными антибиотиками, соком грейпфрута и т. д. Усиление повреждения мышц в данном случае является результатом реакций лекарственного взаимодействия.

Особого внимания заслуживает миопатия, связанная с приемом глюкокортикоидов (ГК). Препараты данной группы оказывают неблагоприятное влияние на мышечную силу и трофику мышц. Несмотря на возможность любого препарата из этой группы вызвать развитие миопатии, наиболее часто она возникает при назначении фторированных ГК (бетаметазон, триамциналон, дексаметазон) [11]. Стероидная миопатия может протекать в острой и хронической формах. Острые формы миопатии, как правило, манифестируют с выраженной слабости в проксимальной мускулатуре конечностей и/или миалгии с сопутствующим повышением сывороточного КФК и креатинина в суточной моче [12]. У большинства пациентов острое повреждение мышц развивается при повышении дозы ГК на фоне их длительного приема. В тоже время в литературе описан случай развития острой стероидной миопатии после перорального приема метилпреднизолона в течение двух дней: 24 мг в первый день терапии и 20 мг — во второй [13]. Также известен случай развития миопатии после однократного приема преднизолона в дозе 40 мг [14]. Следовательно, терапия ГК любой длительности, включая даже однократный прием, может привести к развитию стероидной миопатии.

При хронической форме стероидной миопатии мышечная слабость развивается постепенно и, как правило, не сопровождается миалгией [15]. Пациентов беспокоит преимущественно слабость в проксимальных отделах конечностей, более выраженная в мышцах нижних конечностей. Как правило, нет поражения сфинктеров и мышц, иннервируемых черепно-мозговыми нервами [16]. Возможно вовлечение в патологический процесс дыхательной мускулатуры. Хроническая миопатия может приводить к мышечной атрофии, для купирования которой после отмены ГК требуется несколько недель или даже месяцев. Как правило, частота развития стероидной миопатии коррелирует с дозой и длительностью терапии ГК. Она редко возникает у пациентов в первые 4 недели приема препарата в суточной дозе, эквивалентной 10 мг преднизолона. В то же время, более высокие дозы ГК могут провоцировать развитие мышечной слабости уже в течение двух недель от начала терапии [17].

Диагностика стероидной миопатии является непростой задачей. Усложняет ее отсутствие в настоящее время надежного биомаркера. Уровень КФК в сыворотке крови может оставаться в пределах нормы при выраженных двигательных или дыхательных нарушениях [15]. При выполнении ЭМГ у большинства пациентов отсутствуют какие-либо изменения, и лишь у некоторых наблюдается небольшое снижение амплитуды потенциала двигательных единиц. При биопсии кожно-мышечного лоскута наиболее часто выявляется атрофия мышечных волокон II типа при отсутствии признаков некроза и регенерации. Однако данные

изменения могут быть также характерны для ряда других состояний, характеризующихся атрофией мышечных волокон II типа: невропатические процессы, старческая инволюция мышечной ткани, истощение мышц при хронических заболеваниях [18].

Значительное влияние на структуру и функцию мышечной ткани оказывает эндокринная система. Известны варианты, когда в клинической картине эндокринного заболевания симптомы поражения опорно-двигательного аппарата выступают на первый план. В связи с этим в круг дифференциальных диагнозов поражения мышечной системы важно включать эндокринные миопатии. Так, например, для гипотиреоидной миопатии характерно поражение проксимальных групп мышц, в редких случаях в патологический процесс может быть вовлечена дистальная и бульбарная мускулатура, отмечается нарушение функции лицевых мышц. Выраженная мышечная слабость встречается редко. В сыворотке крови может выявляться повышенный уровень КФК, однако корреляции между повышением уровня фермента и выраженностью мышечной слабости не отмечено [19]. В связи с этим, при неясном повышении уровня сывороточной КФК целесообразно исследовать функцию щитовидной железы, даже если нет клинических признаков гипотиреоза. В ряде публикаций сообщается о пациентах с рабдомиолизом, причиной которого был не диагностированный гипотиреоз. Также некоторые авторы утверждают, что миалгия и снижение мышечной силы могут беспокоить пациента уже на стадии субклинического гипотиреоза и терапия левотироксином хорошо устраняет эти симптомы [20].

Гистологические изменения в мышцах при гипотиреоидной миопатии неспецифичны. Выявляются области некроза мышечных волокон, их дегенерация с накоплением гликогена и липидов, разрушением митохондрий. Развивается заместительный склероз, нарушение микроциркуляции. Характерной особенностью являются уменьшение и атрофия мышечных волокон II типа, что сопровождается развитием гипертрофии волокон I типа [19]. При ЭМГ также определяются неспецифические изменения. Метаболические нарушения, вызванные гипотиреозом, могут приводить к сочетанным поражениям нервно-мышечной системы, что отражается и на ЭМГ-характеристиках двигательных единиц, которые могут быть нейрогенными, миогенными или смешанными [19].

Редким клиническим проявлением миопатии при тяжелом гипотиреозе является синдром Хоффмана. Ему свойственны развитие тяжелой мышечной слабости, болезненные судороги, увеличение объема и плотности мышц, а также высокий уровень КФК. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются трапецевидная, дельтовидные и икроножные мышцы. Мышечная гипертрофия связана с увеличением мышечных волокон вследствие отложения в них про-

теогликанов. Наблюдаемое при этом увеличение количества мышечной ткани не сопровождается повышением мышечной силы, поэтому данное состояние представляет собой псевдогипертрофию.

В заключение хочется отметить, что гипотиреодная миопатия, безусловно, представляет собой достаточно частый синдром. По данным литературы, она составляет около 5 % всех приобретенных миопатий, а у пациентов с первичным гипотиреозом регистрируется в 25–60 % случаев [19]. Тем не менее, необходимо помнить, что миопатический синдром также характерен для целого ряда других эндокринных заболеваний: гипертиреоз, гиперпаратиреоз, гиперальдостеронизм, синдром Иценко–Кушинга.

Таким образом, диагностический поиск при миопатическом синдроме достаточно труден и извилист. С целью определения нозологической принадлежности он требует от врача проявления настороженности в отношении многих патологических состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Особенности* дифференциальной диагностики миопатического синдрома при дерматомиозите/полимиозите и прогрессирующих мышечных дистрофиях (описание случая) / О. А. Антелова [и др.] // Современная ревматология. 2012. № 6 (4). С. 55–57.
2. *Миопатии*, вызванные взаимодействием колхицина и статинов / А. С. Казаков [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. 2018. № 6 (3). С. 118–122.
3. *Антелава, О. А.* Полимиозит/дерматомиозит: дифференциальная диагностика / О. А. Антелава // Научно-практическая ревматология. 2016. № 54 (2). С. 191–198.
4. *Schmidt, J.* Current classification and management of inflammatory myopathies / J. Schmidt // J. Neuromuscul. Dis. 2018. Vol. 5 (2). P. 109–129.
5. *Российские* клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 448 с.
6. *Senecal, J.* Editorial: a new classification of adult autoimmune myositis / J. Senecal, P. Raynaud, Y. Troyanov // Arthritis & Rheumatology. 2017. Vol. 69 (5). P. 878–884.
7. *Егоркина, О. В.* Идиопатические воспалительные миопатии / О. В. Егоркина, Н. П. Волошина // Леки України. 2011. № 4 (150). С. 68–76.
8. *Воспалительные* миопатии: патогенез, клиника, диагностика, лечение / И. В. Литвиненко [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. № 3 (51). С. 217–226.
9. *Marinos, C.* Inflammatory Muscle Diseases / C. Marinos // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. P. 1734–1747.
10. *EULAR/ACR* classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups / Lundberg [et al.] // Annals Rheumatic Diseases. 2017. Vol. 76 (12). P. 1955–1964.
11. *Gupta, A.* Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment / A. Gupta, Y. Gupta // Indian J. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 17 (5). P. 913–6.
12. *Khan, M. A.* Acute myopathy secondary to oral steroid therapy in a 49-year-old man: a case report / M. A. Khan, E. Larson // J. Med. Case Reports. 2011. Vol. 5. P. 82.

13. *Corticosteroid-induced myopathy mimicking therapy-resistant asthma* / M. Yamaguchi [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007. Vol. 99. N 4. P. 371–374.
14. *Branched-chain amino acids protect against dexamethasone-induced soleus muscle atrophy in rats* / D. Yamamoto [et al.] // *Muscle Nerve.* 2010. Vol. 41. N 6. P. 819–827.
15. *Полунина, А. Г.* Стероидная миопатия (обзор) / А. Г. Полунина, Ф. В. Исаев, М. А. Демьянова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2012. № 10 (2). С. 60–64.
16. *Pereira, R. M.* Glucocorticoid-induced myopathy / R. M. Pereira, J. Freire de Carvalho // *Joint Bone Spine.* 2011. Vol. 78 (1). P. 41–4.
17. *Miller, M. L.* Glucocorticoid-induced myopathy / M. L. Miller // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 17 (5). P. 913–6.
18. *Случай* острой стероид-индуцированной миопатии у пациентки с аутоиммунной тромбоцитопенией / Н. Т. Ватутин [и др.] // *Архивь внутренней медицины.* 2020. № 10 (4). С. 314–321.
19. *Ревматические* проявления гипотиреоза / Л. В. Теплова [и др.] // *Современная ревматология.* 2017. № 11 (2). С. 47–53.
20. *Functional capacity and muscular abnormalities in subclinical hypothyroidism* / V. S. Reuters [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* 2009. Vol. 338 (4). P. 259–63.

А. К. Тушина

АНТИ CD19 CAR-T КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. Считается, что в основе патогенеза СКВ лежит сложное нарушение антиген-специфической регуляции и В-клеточной реактивности, сопровождающиеся патологической активацией классического пути системы комплемента и нарушением процессов апоптоза. Особую роль в формировании воспалительного процесса при СКВ могут играть аутореактивные В-лимфоциты. При контакте с антигеном В-клетки подвергаются клональной экспансии, что в результате приводит к образованию В-клеток памяти и плазматических клеток, последние секретируют аутоантитела ко множеству (более 100) аутоантигенов, среди которых доминируют антитела к двуспиральной ДНК. В настоящее время они являются основным диагностическим маркером СКВ, их уровень в сыворотке крови коррелирует с активностью заболевания и часто ассоциируется с развитием волчаночного нефрита.

Волчаночный нефрит в свою очередь является одним из наиболее частых и тяжелых осложнений волчанки, влияющих на общий прогноз заболевания. Поражение почек, часто выступающее основной причиной смерти, отмечается почти у двух третей пациентов с СКВ [2]. Проявления волчаночного нефрита могут варьировать от бессимптомных изменений в анализах мочи до быстро прогрессирующего гломерулонефрита с полулуниями и развития терминальной стадии хронической болезни почек.

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда и инсульта, и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с СКВ в 2–3 раза выше, чем в общей популяции. Специфическим для СКВ фактором риска является персистирующее воспаление, которое приводит к нарушению липидного профиля и способствует развитию эндотелиальной дисфункции и повреждению сосудов. Еще одним фактором, способствующим ускоренному развитию атеросклероза у пациентов с СКВ, является применение глюкокортикостероидов. Несмотря на то, что эти препараты обладают выраженным противовоспалительным эффектом, они вызывают появление или нарастание традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как дислипидемия, гипергликемия, избыточная масса тела и артериальная гипертония.

К настоящему моменту в мире проведено большое количество рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих терапевтическую эффективность применения современных лекарственных средств в лечении СКВ, улучшающих исходы заболевания. Принята концепция «лечение до достижения цели» (Treat-to-Target), в основе которой для ведения пациентов с СКВ рекомендуется разработка индивидуальных (пациенто-ориентированных — patient-centered) программ терапии, направленных на достижение ремиссии (или низкой активности) как основы для предотвращения необратимого повреждения внутренних органов и улучшения отдаленного прогноза [3–5]. В случае недостаточного контроля активности заболевания необходимо повышение дозировок и длительности приема глюкокортикоидных препаратов, а также расширению спектра применяемой иммуносупрессивной терапии, что наряду с развитием коморбидной патологии приводит к накоплению необратимых повреждений внутренних органов и, как следствие, к снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, преждевременной летальности. Поэтому важной задачей является разработка подходов, направленных на минимизацию дозы или отмену гормональной терапии.

Прогресс фундаментальных исследований, способствующих лучшему пониманию механизмов иммунопатологии СКВ, послужил теоретическим обоснованием для разработки новых подходов к фармакотерапии СКВ, в первую

очередь генно-инженерных биологических препаратов, направленных на блокирование широкого спектра молекулярных и клеточных биологических «мишеней», участвующих в развитии воспаления и аутоиммунитета: цитокины и интерфероны типа I, компоненты комплемента, внутриклеточные сигнальные пути и факторы транскрипции, модулирующие активность цитокинов и иммунометаболических процессов в клетках иммунной системы, патологическую активацию В-клеток и плазматических клеток. Однако полностью контролировать иммуновоспалительные процессы при СКВ эти препараты не способны.

Специальные исследования посвящены изучению возможностей трансплантации аутологичных и мезенхимальных стволовых клеток, активации Т-регуляторных клеток. Новое направление лечения СКВ связано с использованием CAR-T-клеточной терапии (chimeric antigen receptor T cells). Израильский иммунолог Zelig Eshhar первым выработал концепцию и получил первую Т-клетку с химерным рецептором, который впоследствии стал известен как рецептор химерного антигена [6]. CAR-T-терапия была впервые разработана более десяти лет назад для лечения некоторых лейкозов и лимфом, при этом Т-клетки поражают трансформированные В-клетки, вызывающие рак. CAR-T-терапию давно рассматривали как потенциальную стратегию борьбы с аутоиммунными состояниями. Химерный антигенный рецептор (CAR) является рекомбинантной белковой молекулой, конструируемой с помощью методов генной инженерии. Базовая структура рецептора включает: эктодомен, чаще однонителевой вариабельный фрагмент (scFv), полученный из моноклонального антитела, нацеленного на выбранный антиген (т. е. CD19); шарнирный регион (пептидный линкер, фрагмент белков CD8 или IgG), который связывает эктодомен с трансмембранным доменом (соответствующий домен молекул CD8 или CD28), закоренным в мембране; и, наконец, эндодомен, расположенный во внутриклеточном пространстве и отвечающий за передачу сигнала (минимальный эндодомен включает ζ -цепь CD3). Молекулы CAR второго поколения содержат, помимо сигнального домена (CD3 ζ), ко-стимулирующие домены, например, цитозольные домены CD28 или 4-1BB, обеспечивающие полноценную активацию и пролиферацию Т-клеток. CD19 — это трансмембранный белок массой 95 кД, который экспрессируется только в линии В-клеток, начиная со стадии пре-В-клеток до конечной стадии дифференцировки и не экспрессируется в плюрипотентных гемопоэтических стволовых клетках или большинстве плазматических клеток. В исследованиях, посвященных лечению лимфом показано устойчивое истощение В-клеток, превышающее таковое при использовании моноклональных анти-CD 19 антител [7].

Инженерная аутологичная клеточная терапия — это процесс, при котором из крови пациента извлекаются Т-лимфоциты. Затем в хромосомы Т-лимфоцитов встраивают ДНК, кодирующую CAR, и клетка начинает продуцировать на своей поверхности те самые химерные, то есть искусственно созданные рецепторы [8]. Эти клетки направляются на модификацию и последующую криоконсервацию. Перед инфузией CAR-T-клеток проводится лимфодеплеция путем введения реципиенту циклофосфида и флударабина.

Эффективность CD19 CAR-T-клеточной терапии продемонстрирована на экспериментальных моделях СКВ — мышах линий MRL и (NZBxNZW) F1. Согласно этим данным, хотя лечение CAR-T-клетками может эффективно индуцировать деплецию В-клеток и тем самым увеличивать продолжительность жизни мышей с СКВ [9]. Модифицированные CAR Т-лимфоциты были введены 41 животному. У 26 мышей терапия успешно уничтожила практически все В-лимфоциты, несущие CD19. CAR Т-лимфоциты были активны как минимум в течение одного года *in vivo*. Большинство пролеченных животных прожили более года после переноса CAR Т-лимфоцитов. Продолжительность жизни мышей в контрольной группе составила максимум 10 месяцев.

Zhang и соавторы описали случай успешного применения CAR-T-клеточной терапии при сочетании СКВ и диффузной крупной В-клеточной лимфомы IV стадии [10]. Перед введением CAR-T-содержащего препарата проводилась инфузия флударабина, циклофосфида и гормональная терапия с целью деплеции собственных лимфоцитов пациента. Семь недель спустя отмечалось стабильное течение СКВ с контролируемыми симптомами. Через полгода после CAR-T-терапии собственные В-клетки пациента восстановились. В течение 23 месяцев наблюдения СКВ и В-клеточная лимфома оставались в стабильной ремиссии.

Недавно представлены данные об успешном применении CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациентки с тяжелым рефрактерным волчаночным нефритом (класс IIIA), получавшей терапию гидроксихлорохином, высокими дозами глюкокортикоидов, циклофосфида, мофетила микофенолата, ритуксимаба и белимумаба [11]. Однократная инфузия CD19 CAR-T-клеток ассоциировалась со снижением концентрации антител к двуспиральной ДНК, нормализацией концентрации С3- и С4-компонентов комплемента, снижением протеинурии и индекса SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment — Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Отмечалось также снижение уровня и других аутоантител — Sm-антител и антител к одноцепочечной ДНК. Предполагается, что эффективность CAR-T-клеточной терапии сохраняется и после восстановления собственного пула В-клеток. Так имеющи-

еся наблюдения указывают на возможность ремиссии СКФ без сопутствующей медикаментозной терапии.

Получив впечатляющий положительный результат, ученые решили расширить группу пациентов. В дальнейшее исследование были включены уже 5 пациентов с СКВ (4 женщины и 1 мужчина) в возрасте от 18 до 24 лет. Все они имели рефрактерное течение СКВ с вовлечением почек и других внутренних органов. Ремиссии удалось достичь у всех 5 участников через 3 месяца после лечения. Безмедикаментозная ремиссия поддерживалась через 8–12 месяцев после введения CAR-T-клеток [12].

Из проведенных исследований становится очевидна обоснованность и безопасность проведения CAR-T-клеточной терапии. Это важно, так как у пациентов с аутоиммунными заболеваниями наблюдается внутренняя активация.

T-клеточного звена иммунитета, с чем и связано применение препаратов, которые истощают T-клетки и/или модулируют их функцию. В то же время отмечается быстрое подавление B-клеточного ответа со стабильным снижением продукции аутоантител. Глубокая деплеция B-клеток памяти может быть обусловлена тем, что CAR-T-клетки воздействуют и на тканевые B-лимфоциты, содержащиеся, например, в лимфатических узлах и костном мозге. Эту способность можно отнести к значимым преимуществам CAR-T-клеточной терапии, поскольку считается, что применение биологической терапии не приводит к столь глубокой деплеции B-клеток. Так, анти CD-20-моноклональные антитела не воздействуют на тканевую популяцию B-клеток. Такая концепция объясняет также и эффективность CAR-T-клеточной терапии при неуспешном применении ритуксимаба и других моноклональных антител, направленных против CD20+ B-лимфоцитов.

При применении CAR-T-клеточной терапии описано развитие синдрома высвобождения цитокинов, синдрома нейротоксичности, связанные с иммунными эффекторными клетками, а также цитопении в течение недель и месяцев после лимфодеплеции. Синдром высвобождения цитокинов является наиболее распространенным нежелательным явлением, наблюдаемым во всех исследованиях, включающих терапию клетками CAR-T. Считается, что это осложнение возникает вследствие экспансии и активации клеток CAR-T, что приводит к чрезмерной выработке цитокинов рядом иммунных клеток и усилению системного воспалительного ответа. Первым событием, стимулирующим развитие синдрома высвобождения цитокинов, является целенаправленная активация клеток CAR-T, которые высвобождают эффекторные цитокины, такие как γ -интерферон, α -фактор некроза опухоли и интерлейкин-2. Эти молекулы, в свою очередь, способны активировать макрофаги, которые продуцируют

широкий спектр провоспалительных цитокинов, что приводит к гиперцитокинемии и прогрессированию синдрома высвобождения цитокинов. В процессе развития синдрома высвобождения цитокинов наиболее значимо повышаются интерлейкин-6, γ -интерферон и интерлейкин-10. Повышенные уровни интерлейкина-6 связаны с ключевыми клиническими особенностями синдрома высвобождения цитокинов (который включает гипоксию, гипотензию, нарушение свертываемости крови и полиорганную недостаточность). У большинства пациентов клинические признаки синдрома выброса цитокинов возникают через 1–14 дней после инфузии CAR-T клеток.

Нейротоксичность, также известная как синдром CAR-T-связанной энцефалопатии (CRES), является наиболее тяжелым нежелательным явлением, наблюдаемым в исследованиях, включающих терапию клетками CAR-T. На сегодняшний день основная причина развития нейротоксичности, обусловленной проведением CAR-T неизвестна.

К наиболее распространенным неврологическим нежелательным явлениям относятся энцефалопатия, головная боль, тремор, головокружение, афазия, бред, бессонница, беспокойство/тревога и автономная (вегетативная) невропатия. Также могут выявляться ажитация, гиперактивность или признаки психоза. Описаны эпизоды судорожной активности, а также смертельные и серьезные случаи отека головного мозга.

В то же время применение CAR-T-клеточной терапии не приводило к изменению биохимических параметров крови. Наряду с этим уровень общего иммуноглобулина G также существенно не изменялся, поэтому после применения CAR-T-препаратов не требуется заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином.

Следует отметить, что данные, подтверждающие эффективность лечения CAR-T-клетками, основаны на совсем небольших выборках. Именно поэтому идеальный профиль пациента для лечения CAR-T-клетками при СКВ не установлен: симптомы и степень тяжести волчанки варьируются от человека к человеку. Одним из ключевых преимуществ данного подхода является тропность к рецептору CD19, который экспрессируется как В-клетками, так и плазмобластами. Однако есть пациенты, у которых продукция аутоантител обусловлена долгоживущими плазматическими клетками, которые обычно CD19-отрицательны. Такие пациенты могут хуже воспринимать или не реагировать на подобную терапию CAR-T-клетками [13].

Тем не менее, учитывая случаи множественной рефрактерности при СКВ к применению различных групп иммуносупрессивных препаратов, применение CAR-T-клеточной терапии может явиться ключом к контролю имеющегося

аутоиммунного воспаления. Особенно этот вариант терапии актуален для пациентов с вовлечением внутренних органов — нефритом, кардитом и др.

FDA одобрила использование CAR-T-клеток в 2017 г. С тех пор идет постоянный поиск способов повышения эффективности метода, пробы расширить спектр заболеваний, которые можно было бы вылечить с помощью CAR-T-клеток. В том числе обсуждается возможность применения CAR-T-клеточной терапии и при других вариантах аутоиммунных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Tsokos, G. Systemic lupus erythematosus / G. Tsokos // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365 (22). P. 2110–2121.*
2. *Cameron, J. S. Lupus nephritis / J. S. Cameron // J. Am. Soc. Nephrol. 1999. Vol. 10 (2). P. 413–424.*
3. *Parra Sánchez, A. R. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation / A. R. Parra Sánchez, A. E. Voskuyl, R. F. van Vollenhoven // Nat. Rev. Rheumatol. 2022. Vol. 18 (3). P. 146–157.*
4. *Achieving remission or low disease activity is associated with better outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic literature review / M. F. Ugarte-Gil [et al.] // Lupus Sci. Med. 2021. Vol. 8 (1). e000542.*
5. *Проблемы низкой активности и ремиссии при системной красной волчанке / С. К. Соловьев [и др.] // Научно-практическая ревматология. 2019. № 57 (2). С. 218–221.*
6. *Eshhar, Z. The Emergence of T-Bodies/CAR T Cells / Z. Eshhar, T. Waks, G. Gross // The Cancer Journal. 2014. Vol. 20. P. 123–126.*
7. *Geldres, C. Chimeric antigen receptor-redirected T cells return to the bench / C. Geldres, B. Savoldo, G. Dotti // Semin. Immunol. 2016. Vol. 28 (1). P. 3–9.*
8. *Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus / R. Kansal [et al.] // Sci. Transl. Med. 2019. Vol. 11. eaav1648.*
9. *Mei, H. E. Rationale of anti-CD19 immunotherapy: an option to target autoreactive plasma cells in autoimmunity / H. E. Mei, S. Schmidt, T. Dorner // Arthritis Res. Ther. 2012. Vol. 14 (Suppl. 5). S1.*
10. *Treatment of systemic lupus erythematosus using BCMA-CD19 compound CAR / W. Zhang [et al.] // Stem. Cell Rev. Rep. 2021. Vol. 17 (6). P. 2120–2123.*
11. *CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus / D. Mougiakakos [et al.] // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 385 (6). P. 567–569.*
12. *Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus / A. Mackensen [et al.] // Nat. Med. 2022. Vol. 28. P. 2124–2132.*
13. *Kambayana, G. Autologous CD19-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR)T-Cells as the Future of Systemic Lupus Erythematosus Treatment Curr Rheumatol Rev. / G. Kambayana, S. Surya Rini 2023. Feb 14. Epub ahead of print.*

СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) относится к наиболее частым и тяжелым заболеваниям из группы спондилоартритов [1]. При АС у пациентов преимущественно наблюдается поражение осевых суставов, в частности, крестцово-подвздошных суставов. Также в воспалительный процесс вовлекаются позвоночник, периферические суставы, энтезисы. Заболевание встречается с частотой 0,2–1,2 %, в 2,5 раза чаще у мужчин, чем у женщин, первые проявления возникают в третьей декаде жизни [2]. Воспалительная энтезопатия, прогрессирующая до полного анкилозирования, является патологической основой заболевания.

Системные проявления АС разнообразны по частоте и тяжести течения. К системным проявлениям АС относятся увеиты, воспалительные заболевания кишечника, поражения легких, сердца, кожи, костей и почек [2]. Многие эпидемиологические исследования называют высокую частоту внесуставных проявлений при АС следствием неконтролируемого системного воспаления [3]. В данном обзоре будут рассмотрены встречаемость и клинические характеристики наиболее частых системных проявлений АС.

Поражение глаз. Увеитом называют воспаление увеального тракта, который находится между склерой, конъюнктивой и передней камерой глаза снаружи и сетчаткой внутри [4]. Увеит возникает у 20–30 % пациентов с АС, вероятность его появления увеличивается при большей длительности болезни [5]. Заболевание обычно начинается остро. Клинически увеит проявляется болью и покраснением глаза, светобоязнью, слезотечением, ухудшением зрения. Воспаление начинается в передней камере глаза, может вовлекать радужную оболочку и цилиарное тело и распространяться в пространство за хрусталиком. Увеит обычно проходит через 2–3 месяца без остаточных нарушений зрения, однако имеет склонность к рецидивам.

Острый передний увеит, наиболее часто встречающийся при АС, имеет хороший прогноз и отвечает на лечение местными мидриатическими средствами, циклоплегиками и глюкокортикостероидами. Применение лекарственных средств биологической терапии (инфликсимаб, адалимумаб) позволяет снизить частоту обострений [6].

Поражение желудочно-кишечного тракта. Воспалительные заболевания кишечника и заболевания суставов и позвоночника тесно взаимосвязаны между собой. Язвенный колит или болезнь Крона обнаруживаются у 5–10 % пациентов с АС. Микроскопические поражения кишечника, наблюдаемые при гисто-

логическом исследовании биоптатов, у пациентов с АС встречаются с частотой 50–60 % [7]. Рентгенологические признаки сакроилиита присутствуют у 14–46 % пациентов с АС [8]. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника отмечается полиморфизм гена CARD15. Этот полиморфизм также обнаруживается у пациентов с АС и субклиническим поражением кишечника в сравнении с пациентами без поражения кишечника. Данный факт объясняет столь частое сочетание АС или бессимптомного сакроилиита с воспалительными заболеваниями кишечника.

Лечение пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника при АС включает в себя болезньюмодифицирующие противоревматические лекарственные средства, такие, как метотрексат, азатиоприн, сульфасалазин, лекарственные средства биологической терапии.

Поражение кожи. Кожные проявления АС включают узловатую эритему, гангренозную пиодермию, бленноррагическую кератодермию и псориаз. Первые два варианта поражения кожи предполагают наличие воспалительного процесса в кишечнике, около 15 % пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника имеют узловатую эритему. По разным данным, у 10–25 % пациентов с АС обнаруживаются признаки псориатического поражения кожи, вовлечение крестцово-подвздошных суставов и позвоночника встречается у 5 % пациентов с псориазом. У пациентов с псориазом чаще поражаются периферические суставы [9].

В лечении псориатической болезни преимущественно применяют биологические лекарственные средства (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб).

Поражение костной ткани. Системный остеопороз может возникать уже в начале болезни и наиболее выражен в позвоночнике. По результатам денситометрии примерно 63 % пациентов с АС имеют остеопению или остеопороз [10], выраженность потери костной массы нарастает по мере течения заболевания. Основным предиктором потери костной массы является персистирующее воспаление, плохо контролируемое лекарственными средствами [11]. Переломы позвонков у пациентов с АС встречаются с частотой от 10 % до 17 %, связаны с длительностью болезни и выраженностью структурных изменений в позвоночнике [12]. Причины развития остеопороза у пациентов с АС до настоящего времени остаются не до конца понятными. Наиболее вероятным принято считать сочетание нескольких механизмов: генетические факторы, хроническое воспаление, побочное действие лекарственных средств, бессимптомное течение заболеваний кишечника, постепенное снижение подвижности позвоночника вследствие анкилоза.

Терапия направлена на снижение системного воспаления и лечение остеопороза. Используют нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, ингибиторы альфа-фактора некроза опухоли, бисфосфонаты, физиотерапию.

Поражение сердца. Патология сердца встречается у 10–30 % пациентов с АС [13]. Хронический воспалительный процесс в первую очередь затрагивает корень аорты и створки аортального клапана, что приводит к аортальной регургитации. В процесс также могут вовлекаться межжелудочковая перегородка сердца, эластические и мышечные волокна стенки аорты, эндокард и миокард. Вследствие этого у 3–33 % пациентов с АС появляются атриовентрикулярные блокады, блокады ножек пучка Гиса, удлинение интервала QT. Возникающая у пациентов с АС диастолическая или систолическая дисфункция желудочков повышает риск развития сердечной недостаточности и острых состояний. Ключевым ранним звеном атерогенеза у пациентов с АС является эндотелиальная дисфункция [14]. Развитию дисфункции эндотелия способствуют высокие уровни альфа-фактора некроза опухоли у данных пациентов. Исследования показали, что у пациентов с АС нарушена эндотелийзависимая дилатация сосудов микроциркуляторного русла, которая улучшается после лечения ингибиторами альфа-фактора некроза опухоли [15].

Поражение легких. Патология дыхательной системы встречается у 52,7 % пациентов с АС [2]. У пациентов с АС обнаружены апикальный фиброз, эмфизема, бронхоэктазы, плотности «матового стекла», неспецифические интерстициальные изменения. Причиной поражения легких считается системный воспалительный процесс, который одновременно вызывает изменения в суставах и легких. Нарушения функции внешнего дыхания в основном представлены рестриктивным типом вследствие ограничений подвижности грудной клетки. При этом отсутствует явная взаимосвязь между структурными изменениями легких и вентиляционными нарушениями. Данные о влиянии ингибиторов альфа-фактора некроза опухоли на состояние легких противоречивы. Клиницистам рекомендуется учитывать характер патологии легких при назначении биологической терапии.

Поражение почек. Частота патологии почек у пациентов с АС находится в пределах 10–35 % [16]. У пациентов с АС обнаруживают гломерулонефриты, IgA-нефропатию, амилоидоз почек, микрогематурию, микроальбуминурию, снижение скорости клубочковой фильтрации. Амилоидоз почек чаще встречается при высокой активности и большой длительности болезни, AA-амилоидоз ассоциирован с худшим прогнозом для жизни [17].

Заключение

Подводя итог обзору системных проявлений, АС, следует отметить, что раннее выявление внесуставных поражений у пациентов, в том числе при отсутствии клинических проявлений, будет способствовать назначению адекватного лечения. Пациенту необходимо выполнять рентгенографию легких, исследование функции внешнего дыхания, электрокардиограмму, остеоденситометрию,

офтальмологический осмотр, исследование мочи на наличие протеинурии, исследование уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови. Наличие у пациента желудочной или кишечной диспепсии, поражения кожи или ногтей, покраснения или боли в глазах, шума в сердце, одышки, немотивированной лихорадки или потери массы тела является показанием для дальнейшего обследования пациента (фиброгастродуоденоскопия, колоноскопия, компьютерная томография органов грудной клетки и т. д.). Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, являющиеся основными в лечении пациентов с АС, при наличии высокого кардиоваскулярного риска или жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, назначаются с осторожностью. Эффективность биологической терапии варьирует в зависимости от типа внесуставных проявлений, ее назначение требует взвешенного индивидуального подхода.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ankylosing spondylitis: an overview* / J. Sieper [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2002. Vol. 61 (Suppl. 3). iii8–iii18.
2. *Maghraoui, A. E.* Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications / A. E. Maghraoui // *Eur. J. Intern. Med.* 2011. Vol. 22 (6). P. 554–560.
3. *Elewaut, D.* Treatment of ankylosing spondylitis and extraarticular manifestations in everyday rheumatology practice / D. Elewaut, M. Matucci-Cerinic // *Rheumatology (Oxford)*. 2009. Vol. 48. P. 1029–1035.
4. *Munoz-Fernandez, S.* Uveitis / S. Munoz-Fernandez, E. Martin-Mola // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006. Vol. 20. P. 487–505.
5. *Zeboulon, N.* Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review / N. Zeboulon, M. Dougados, L. Gossec // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. P. 955–959.
6. *Levy-Clarke, G.* Does anti-TNF therapy decrease the incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis? / G. Levy-Clarke, R. Nussenblatt // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2006. Vol. 2. P. 72–73.
7. *De Keyser, F.* The gut in ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies: inflammation beneath the surface / F. De Keyser, H. Mielants // *J. Rheumatol.* 2003. Vol. 30. P. 2306–2307.
8. *Rudwaleit, M.* Ankylosing spondylitis and bowel disease / M. Rudwaleit, D. Baeten // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006. Vol. 20. P. 451–471.
9. *Goupille, P.* Psoriatic arthritis / P. Goupille // *Joint Bone Spine.* 2005. Vol. 72. P. 466–470.
10. *Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes* / K. Karberg [et al.] // *J. Rheumatol.* 2005. Vol. 32. P. 1290–1298.
11. *Changes in bone density in patients with ankylosing spondylitis: a two-year follow-up study* / J. F. Maillefert [et al.] // *Osteoporos Int.* 2001. Vol. 12. P. 605–609.
12. *Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis* / I. Ghoszlani [et al.] // *Bone.* 2009. Vol. 44. P. 772–776.
13. *Roldan, C. A.* Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases: systemic disorders in heart disease / C. A. Roldan // *Heart.* 2008. Vol. 94. P. 1089–1101.

14. *Impaired* endothelial function in patients with ankylosing spondylitis / I. Sari [et al.] // *Rheumatology* (Oxford). 2006. Vol. 45. P. 283–286.
15. *Improvement* of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis / I. C. van Eijk [et al.] // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60. P. 1324–1330.
16. *Prevalence* of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis / G. Singh [et al.] // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 34. P. 371–373.
17. *Lehtinen, K.* Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis / K. Lehtinen // *Ann. Rheum. Dis.* 1993. Vol. 52. P. 174–176.

С. В. Хидченко

ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

В течение последних трех лет, прошедших с начала пандемии COVID-19, многие ревматологи столкнулись с разнообразием проявлений постковидного синдрома, аналогичных клинической картине различных ревматических заболеваний. Все это привело к большим трудностям дифференциальной диагностики в ревматологической практике.

Постковидным синдромом (ПКС) называется клиническое состояние, возникшее в результате перенесенного заболевания, вызванного SARS-CoV-2, которое длится более 12 недель и не связано с чем-либо.

Согласно МКБ-10 ПКС кодируется U09.9. Развитию постковидного способствует как сам коронавирус, так и спровоцированная им иммуновоспалительная реакция, нарушение функции капилляров, развитие гиперкоагуляции, синтез антител против собственных клеток организма. В результате всего этого организмом запускается апоптоз клеток (запрограммированное их самоуничтожение) [1].

Некоторые исследователи заявляют, что ПКС не зависит от степени тяжести самого инфекционного процесса, и может возникать у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме [2, 3]. По другим данным не исключена связь между выраженностью симптомов в период острого COVID-19 и последующим развитием ПКС. Таким образом, более тяжелая острая фаза может привести к развитию более серьезных симптомов ПКС [3].

Согласно определению ВОЗ, симптомы могут отмечаться как вслед за периодом выздоровления после острой инфекции, так и персистировать от момента первоначально перенесенной болезни. Кроме того, может иметь место периодическое возникновение или рецидивирование симптомов с течением

времени. Некоторые исследователи сообщили о том, что встречаемость ПКС достигает почти 30 % [4].

В настоящее время врачи-ревматологи столкнулись с наиболее распространенными проявлениями ПКС, имитирующими ревматологические заболевания, а именно поражения костно-мышечно-суставной системы (воспалительные артро- и миопатии), нарушения свертывающей системы крови (АФС), общесоматические изменения (выраженная слабость, потеря веса, лихорадочный синдром, характерные для системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), кожные высыпания (васкулиты, СЗСТ), повышенные значения различных иммунологических маркеров.

Одной из самых частых жалоб у пациентов с ПКС является артралгия. Эти выводы были подтверждены результатами других обзорных исследований, показавших, что боль в суставах отмечает почти каждый пятый пациент с ПКС [5, 6]. Было также обнаружено, что SARS-CoV-2 может провоцировать развитие реактивного артрита или другой воспалительной артропатии, обычно в течение месяца после постановки диагноза COVID-19 [7–10]. У некоторых пациентов с неуточненным артритом, возникшим после заражения COVID-19, были выявлены повышенные значения антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Имеются сообщения о том, что COVID-19 послужил триггером для активации аутоиммунных механизмов и сероконверсии с дебютом ревматоидного артрита. Для подтверждения или опровержения связи инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с началом ревматоидного артрита необходимы дальнейшие исследования. Однако если у пациента развиваются клинические признаки воспалительного артрита после COVID-19, диагностическое обследование должно быть таким же, как для ранее не инфицированного больного с впервые выявленным ревматоидным артритом.

Другим частым симптомом ПКС является миалгия. В отличие от миалгии, отмечаемой при дерматомиозите или других СЗСТ, при ПКС боль в мышцах может ассоциироваться с умеренным повышением креатинфосфокиназы (КФК), однако она не сопровождается другими проявлениями, такими как синдром Рейно, сыпь, поражение слизистых оболочек. Кроме того, специфичные аутоантитела (анти-RNP, анти-Ro-SS/A, анти-Jo-1, антиSm и др.) отсутствуют или обнаруживаются в меньших титрах, чем при аутоиммунных ревматических заболеваниях [11]. Помимо симптомов, описанных выше, отмечен ряд других проявлений, ассоциированных с ПКС. Так, S. Grech и соавт. (2021 г.) зафиксировали возникновение боли в спине более чем у 19 % пациентов [12]. Боль в спине у пациентов исследуемой группы носила невоспалительный (механический) характер, что, по мнению ученых, указывало на ее связь с физической нагрузкой, увеличением массы тела и снижением физической активности в период изоляции [13].

Еще один часто встречающийся симптом ПКС, характерный для СЗСТ, — усталость и повышенная утомляемость. Синдром хронической усталости, фибромиалгия и СЗСТ нередко сопровождаются утомляемостью и диффузными болевыми ощущениями. Фибромиалгия и синдром хронической усталости имеют общий патофизиологический процесс (центральная сенсбилизация), возникают под влиянием стрессорных агентов (физических, эмоциональных), воздействующих на пациентов группы риска [14]. Установлено, что утомляемость при ПКС может иметь аналогичный патогенез [15]. Синдромы хронической усталости, а именно утомляемость, постнагрузочное недомогание и снижение ежедневной активности, были отмечены у пациентов с ПКС многими исследователями. Согласно результатам исследований, проявления, возникшие после развития острого COVID-19, у трети пациентов соответствовали классификационным критериям фибромиалгии, предложенным Американской коллегией ревматологов [16]. Предикторами фибромиалгии были мужской пол и ожирение. Таким образом, усталость у пациентов с ПКС может быть проявлением фибромиалгии, что требует соответствующей настороженности.

Среди других симптомов ПКС, нередко встречающихся при СЗСТ, сообщалось о головной боли, сухости слизистых оболочек и выпадении волос.

В настоящее время известны различные кожные проявления ПКС. Согласно данным Международного дерматологического регистра, кожные проявления ПКС могут длиться до 150 дней [17]. При ПКС встречались кореподобная сыпь, макулярная эритема, крапивница, везикулярная, папуло-сквамозная и ретиформная пурпура. Аналогичные кожные проявления нередки при СЗСТ, например системной красной волчанке. В рамках ПКС могут возникать такие же поражения кожи, как и при системных заболеваниях соединительной ткани, в результате патологии микроциркуляторного русла в дистальных отделах конечностей.

Известно, что у пациентов с COVID-19 в острой фазе нередко вырабатываются аутоантитела, которые в дальнейшем могут обнаруживаться у реконвалесцентов [10]. У большинства обследованных пациентов с тяжелым течением COVID-19 был выявлен один из следующих видов аутоантител: антинуклеарные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антикардиолипидные антитела, антитела против β -2-гликопротеина 1 и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. Обращает на себя внимание тот факт, что титр выявленных аутоантител обычно низкий. По мнению С. М. Litwin и соавт., низкий титр антинуклеарных антител или других аутоантител может быть результатом преходящей реактивации В-клеток и плазматических клеток [18]. Паттерн аутоантител, обнаруживаемый после инфекции, по-видимому, обусловлен реактивностью иммунной системы. Если экстраполировать данные исследований

в отношении других вирусных заболеваний, можно предположить, что аутоантитела после перенесенного COVID-19 недолговечны и со временем исчезают [19]. Следовательно, наличие высокого титра аутоантител у таких пациентов будет свидетельствовать в пользу аутоиммунного ревматического заболевания.

COVID-19 и ПКС ассоциируются с усилением свертываемости крови. У пациентов с COVID-19 часто повышен уровень Д-димера, высокая концентрация которого является предиктором смерти. Механизм гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19, предположительно, связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией и индукцией агрегации тромбоцитов (эндотелий несет на себе рецепторы АПФ2 и является мишенью для вируса SARS-COV-2). Опубликованы отдельные серии работ, в которых у пациентов с COVID-19 и массивным тромбозом выявлено повышение титров антител к фосфолипидам, однако подобные транзиторные изменения могут носить неспецифический характер, поскольку часто выявляются при выраженной воспалительной реакции.

Некоторые исследователи сообщали об ассоциации определенных проявлений ПКС и маркеров системного воспаления. Так, к настоящему моменту времени известно, что повышенный уровень интерлейкина 6 при COVID-19 связан с поражением легких [18]. У пациентов с признаками легочного фиброза после выздоровления от COVID-19 также отмечались более высокий уровень маркеров системного воспаления в дебюте заболевания (скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок и D-димер) и угнетение функции костного мозга, о чем свидетельствовали тромбоцитопения, лейкопения и низкий уровень гемоглобина [18].

Таким образом, указанные параметры могут быть использованы в качестве потенциальных биомаркеров ПКС. Однако аналогичные результаты не были воспроизведены в других исследованиях [10]. Поэтому необходимы крупные проспективные исследования для определения связи биомаркеров с хроническим воспалением у пациентов с ПКС.

Факторы риска развития ПКС изучены недостаточно. Мужской пол и пожилой возраст обуславливали повышенный риск тяжелого течения COVID-19. Однако встречаемость ПКС была выше у женщин, чем у мужчин (23,6 против 20,7 % случаев) и лиц в возрасте 35–49 лет (26,8 %) [19, 20].

Имеющиеся данные о ПКС на сегодняшний день изучены недостаточно. Врачи ревматологи должны понимать, что COVID-19 может вызывать симптомы, имитирующие ревматологические заболевания (в рамках ПКС), вместе с тем инфекция может выступать триггером аутоиммунных заболеваний. В настоящее время ПКС является диагнозом исключения. Перед постановкой окончательного диагноза пациенты должны быть обследованы для исключения

другой патологии, в том числе обострения имеющегося аутоиммунного заболевания или его первичного развития. С учетом значительного сходства симптомов дебюта аутоиммунных заболеваний и ПКС последний остается серьезной диагностической проблемой. Тщательный сбор анамнеза, физикальное и инструментальное обследования, а также динамическое наблюдение приобретают в настоящее время гораздо большую значимость, чем в доковидную эпоху, поскольку позволяют дифференцировать эти состояния.

Для выработки тактики успешного лечения ПКС необходимо более глубокое понимание его патогенеза и факторов риска [1]. На сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что лечение ПКС требует мультидисциплинарного подхода и участия врачей разных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронова, Е. С. Ревматологические маски постковидного синдрома / Е. С. Аронова, Б. С. Белов, Г. И. Гриднева // Эффективная фармакотерапия. 2022. № 18 (8). С. 42–46.
2. *Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients* / S. Bliddal [et al.] // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11 (1). P. 53–131.
3. *Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations* / M. Kamal [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* 2021. Vol. 75 (3). e13746.
4. *World Health Organisation (WHO). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus.* https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition_Clinical_case_definition-2021.1.
5. *Parums, D. V. Editorial: long COVID, or post-COVID syndrome, and the global impact on health care* / D. V. Parums // *Med. Sci. Monit.* 2021. Vol. 27. e933446.
6. *More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis* / S. Lopez-Leon [et al.] // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11 (1). P. 44–161.
7. *Reactive arthritis after COVID-19 infection* / K. Ono [et al.] // *RMD Open.* 2020. Vol. 6 (2). e001350.
8. *Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review* / M. Gasparotto [et al.] // *Clin. Rheumatol.* 2021. Vol. 40 (8). P. 3357–3362.
9. *Hønge, B. L. Reactive arthritis after COVID-19* / B. L. Hønge, M. F. Hermansen, M. Storgaard // *BMJ Case Rep.* 2021. Vol. 14 (3). e241375.
10. Аронова, Е. С. Полиартрит, ассоциированный с COVID-19 (клинический случай) / Е. С. Аронова, Б. С. Белов // *Современная ревматология.* 2021. № 15 (5). P. 76–79.
11. *Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19)* / L. A. Lerma [et al.] // *J. Transl. Autoimmun.* 2020. Vol. 3. P. 73–100.
12. *Grech, S. Back pain: An aftermath of Covid-19 pandemic? A Malta perspective* / S. Grech, J. N. Borg, S. Cuschieri // *Musculoskeletal Care.* 2021. Vol. 10. 1002/msc.1574.
13. *Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration* / D. E. McMahon [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* 2021. Vol. 21 (3). P. 313–314.
14. *Mohabbat, A. B. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in the age of COVID-19.* *Mayo Clin. Proc Innov* / A. B. Mohabbat, N. M. L. Mohabbat, E. C. Wight // *Qual. Outcomes.* 2020. Vol. 4 (6). P. 764–766.

15. Wong, T. L. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) — a systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology / T. L. Wong, D. J. Weitzer // *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol. 57 (5). P. 418.
16. *Fibromyalgia*: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey / F. Ursini [et al.] // *RMD Open*. 2021. Vol. 7 (3). e001735.
17. *COVID-19* and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? / S. Pascolini [et al.] // *Clin Transl Sci*. 2021. Vol. 14 (2). P. 502–508.
18. Litwin, C. M. ANA testing in the presence of acute and chronic infections / C. M. Litwin, S. R. Binder // *J. Immunoassay Immunochem*. 2016. Vol. 37 (5). P. 439–452.
19. *Attributes* and predictors of long COVID / C. H. Sudre [et al.] // *Nat. Med*. 2021. Vol. 27 (4). P 626–631.
20. *Postdischarge* symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation / S. J. Halpin [et al.] // *J. Med. Virol*. 2021. Vol. 93 (2). P. 1013–1022.

К. А. Чижу

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВОЛЧАНОЧНЫМ НЕФРИТОМ

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся избыточной продукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов [1, 2].

Диагноз СКВ устанавливается на основании имеющихся клинических проявлений и изменений лабораторных показателей. Для его подтверждения требуется не менее 4 классификационных критериев SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics — Международная группа исследователей СКВ) 2012 г., с обязательным присутствием хотя бы одного аномального иммунологического показателя (антитела к дцДНК, антинуклеарный фактор, антитела к С3 и/или С4 компонентам комплемента, антитела к фосфолипидам и некоторые другие) [3, 4]. Также для диагностики системной волчанки достаточным является выявление волчаночного нефрита (ВН) в сочетании с повышенными титрами антинуклеарных антител (АНА) или антител к двухцепочечной ДНК (дцДНК), признавая таким образом важнейшую роль вторичного поражения почек при СКВ в течение и прогнозе заболевания.

Среди пациентов с СКВ частота ВН в течение жизни составляет 20–60 % в зависимости от демографической группы исследуемой популяции. Поражение почек при СКВ связано с более частым развитием осложнений и более высокой смертностью, особенно у пациентов с прогрессирующей почечной недостаточ-

ностью. Конечной целью лечения ВН является сохранение функции почек и снижение заболеваемости и смертности, связанных с хронической болезнью почек (ХБП), при минимизации токсичности вследствие приема лекарств.

В 2012 г. экспертами Европейской лиги борьбы с ревматическими заболеваниями (EULAR — European League against Rheumatism) совместно с Европейской ассоциацией по изучению болезней почек и Европейской ассоциацией диализа и трансплантации (ERA-EDTA — European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) с участием группы ревматологов, нефрологов, специалистов по морфологии почек и педиатров разработаны совместные рекомендации по лечению ВН [5]. В 2019 г. в печати появились новые данные, касающиеся ранней диагностики, мониторинга течения и лечения ВН, в связи с чем в прежние рекомендации внесены ряд дополнений и изменений с учетом накопленного мирового опыта [6]. В 2021 г. группой Инициатива по Улучшению Глобальных Исходов при Заболеваниях Почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — KDIGO) опубликованы «Клинические практические рекомендации по лечению гломерулярных болезней», в которых имеется отдельная глава, посвященная ВН [7]. Наконец, в марте 2023 г. в мировой сети появились отдельные «Клинические практические рекомендации по лечению волчаночного нефрита» KDIGO, выложенные для широкого предварительного обсуждения. Ниже приводятся основные положения этих рекомендаций.

Диагностика ВН

Пациенты с СКВ должны находиться под активным и регулярным наблюдением, поскольку клиническая картина поражения почек в течение значительного времени может оставаться бессимптомной. Поскольку заболеваемость ВН варьирует в зависимости от расы/этнической принадлежности и возраста, особое внимание следует уделять пациентам азиатского, африканского/карибского и латиноамериканского происхождения [8]. Дебют заболевания в детском возрасте связан с более тяжелым его течением, чем у взрослых пациентов [9]. Несмотря на то, что предлагаемый для диагностики ВН уровень протеинурии составляет 500 мг/сутки и выше, следует принимать во внимание, с одной стороны, появление так называемой «физиологической» протеинурии, носящий транзиторный характер и не являющийся показанием для проведения нефробиопсии, а с другой стороны, следует помнить о том, что и при тяжелом активном ВН степень протеинурии может существенно варьировать и казаться иногда относительно «незначительной».

Общая оценка пациента с подозрением на ВН должна включать данные клинического обследования, лабораторные (в том числе иммунологические) показатели в их динамическом наблюдении, а также результаты инструмен-

тального обследования. Выявление с течением времени прогрессирования аномальных результатов является важным моментом для принятия обоснованных клинических решений, в том числе и проведения пункционной биопсии почки, поскольку клинические данные не всегда коррелируют со степенью тяжести почечного повреждения [10]. Результаты нефробиопсии необходимы для уточнения диагноза и оценки степени активности воспалительных изменений и хронических повреждений почечной ткани, оказывающих существенное влияние на выбор терапевтической тактики и прогноза заболевания (рис. 1).

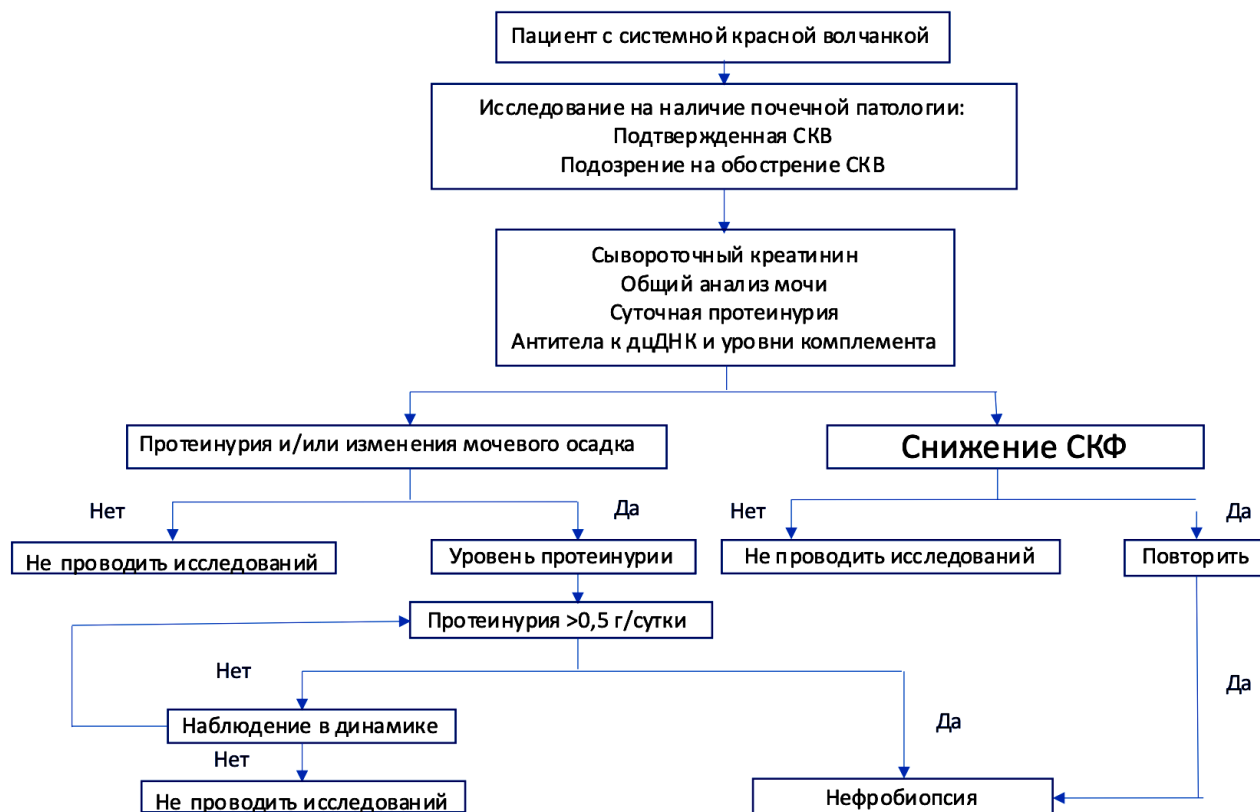


Рис. 1. Диагностика поражения почек при СКВ:
дцДНК — двухцепочечная дезоксирибонуклеиновая кислота; СКФ — скорость клубочковой фильтрации

Результаты биопсии почки должны анализироваться опытным морфологом, специализирующимся в области патологии почек, и описаны в соответствии с классификацией Международного общества нефрологов/Общества патологии почек (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society — ISN/RPS) 2003 г. [11] (табл. 1).

При наличии возможности для установления ультраструктурных деталей гистопатологии, таких как степень и тяжесть повреждения подоцитов и расположение иммунных отложений, показано проведение электронной микроскопии. Клиницистам следует обращать внимание на подробное описание как активных, так и хронических гистопатологических особенностей, затрагивающих

различные элементы паренхимы почки, особенно в отношении потенциально обратимых активных поражений по сравнению с хроническими повреждениями, необратимыми при лечении иммунодепрессантами (табл. 2).

Таблица 1

Классификация волчаночного нефрита ISN/RPS (2003 г.)

Класс ВН	Описание
Класс I	Минимальные изменения мезангиума
Класс II	Мезангиопролиферативный ВН
Класс III	Очаговый ВН (< 50 % пораженных клубочков): IIIА — активное повреждение; IIIА/С — активное и хроническое повреждение; IIIС — хроническое повреждение
Класс IV	Диффузный ВН (≥ 50 % пораженных клубочков): IVА — активное повреждение; IVА/С — активное и хроническое повреждение; IVС — хроническое повреждение
Класс V	Мембранозный ВН (утолщение базальной мембраны клубочков, одновременно могут быть изменения, характерные для III и IV классов)
Класс VI	Прогрессирующий нефросклероз без признаков активности (≥ 90 % склерозированных клубочков)

Таблица 2

Показатели активности воспалительных проявлений и хронических изменений в почечной ткани, входящие в отчет по нефробиопсии при волчаночном нефрите

Показатели индекса активности	Баллы	Расчет баллов активности Степень повреждения, баллы
• Эндокапиллярная гиперклеточность	0–3	Отсутствует 0
• Лейкоцитоз и/или кариорексис	0–3	Наличие в < 25 % 1
• Фибриноидный некроз	(0–3) × 2	Наличие в 25–50 % 2
• Гиалиновые депозиты («проволочные петли» и/или гиалиновые тромбы)	0–3	Наличие в > 50 % 3
• Клеточные/фиброзноклеточные полулуния	(0–3) × 2	
• Интерстициальное воспаление (инфильтрация интерстиция лейкоцитами)	0–3	
	Всего: 0–24	
Гломерулосклероз (глобальный + сегментарный)	0–3	Наличие в < 10 % 0
Фиброзные полулуния	0–3	Наличие в 10–25 % 1
Интерстициальный фиброз	0–3	Наличие в 25–50 % 2
Тубулярная атрофия	0–3	Наличие в > 50 % 3
	Всего: 0–12	

Другие гистологические проявления без оценки индексов активности и хронизации

- Расплавление подошвенных отростков подоцитов (волчаночная подоцитопатия)
- Коллапсирующая волчаночная гломеруллопатия
- Сосудистые поражения (атеросклероз, невоспалительное сосудистое отложение иммунных комплексов, тромботическая микроангиопатия, невоспалительный некротизирующий васкулит, истинный почечный васкулит)

Рекомендации общего плана при ведении пациентов с ВН

Всем пациентам с СКВ, в том числе с наличием ВН, при отсутствии противопоказаний следует принимать гидроксихлорохин или эквивалентный противомаларийный препарат. Согласно данным многочисленных исследований, преимущества применения противомаларийных лекарственных средств при СКВ заключается в более низкой частоте обострений (в том числе ВН), более частом ответе на проводимую терапию, более медленном прогрессировании ХБП, более низкой частоте развития сердечно-сосудистых и тромботических осложнений у пациентов с наличием антифосфолипидных антител, меньшей выраженности повреждения органов, лучше липидном профиле и лучшей сохранности костной массы.

Применение гидроксихлорохина во время беременности связано со снижением активности СКВ и удовлетворительным профилем безопасности как для матери, так и для плода. Серьезные побочные эффекты встречаются редко и включают кожную сыпь, повышенную пигментацию кожных покровов, мышечную слабость и нарушение или потерю зрения.

Рекомендуемая начальная доза гидроксихлорохина составляет около 5 мг/кг/сутки. Дозы 2–3 мг/кг/сутки могут не достигать адекватных уровней в крови и быть связанными с более высокой частотой обострений. У пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² дозу гидроксихлорохина следует уменьшить на ≥ 25 %. Редко противомаларийные препараты проявляют кардиотоксичность с развитием кардиомиопатии или нарушением внутрисердечной проводимости у пациентов с высокой кумулятивной экспозицией.

Назначение лекарственных препаратов иммуносупрессивного действия (глюкокортикоиды, циклофосфамид, микофенолата мофетил, циклоспорин, азатиоприн и другие) осуществляются после оценки клинико-лабораторных показателей, активности заболевания, с учетом морфологического класса ВН (в том числе индексов активности и хронизации).

В табл. 3 представлены дополнительные методы лечения ВН и осложнений заболевания или его лечения, применение которых следует учитывать у всех пациентов.

**Меры по минимизации риска осложнений, связанных с волчаночным нефритом
или его лечением**

Риск	Снижение риска
Кардиоваскулярный	Изменение образа жизни: отказ от курения, оптимизация массы тела, занятия физкультурой. Коррекция дислипидемии. При беременности — низкие дозы аспирина
Протеинурия	Избегать употребления большого количества соли. Контроль уровня АД. Блокаторы РААС
Инфекции	Учет наличия в анамнезе herpes zoster и туберкулеза. Скрининг на ВГВ, ВГС, ВИЧ и вакцинация против ВГВ. Профилактика Pneumocystis jirovecii. Вакцинации против гриппа и пневмококка. Индивидуально — решение о вакцинации против herpes zoster. Индивидуально — решение о вакцинации против других инфекций
Поражение костей	Оценка минеральной плотности костной ткани и риска переломов. Назначение препаратов Са и витамина Д. Назначение бисфосфонатов по показаниям
Воздействие УФО	Использование солнцезащитных кремов широкого спектра действия. Избегать воздействия ультрафиолетового света
Преждевременная недостаточность яичников	Агонисты гонадотропин-релизинг гормона. Криоконсервация спермы/яйцеклеток
Незапланированная беременность	Индивидуальный выбор методов контрацепции (предпочтения, риск тромбозов, возраст)
Онкология	Оценка индивидуальных факторов риска малигнизации. Онкоосмотр в зависимости от возраста. Ограничение общей дозы циклофосфида менее 36 г

УФО — ультрафиолетовое облучение; ВГВ — вирус гепатита В; ВГС — вирус гепатита С; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АД — артериальное давление.

Хотя многие из приведенных выше рекомендаций также относятся ко всем пациентам с протеинурическими заболеваниями почек, получающим иммуносупрессивную терапию, некоторые риски особенно актуальны для лиц с СКВ и ВН. При волчанке наблюдается повышенный уровень смертности по сравнению с контрольной группой того же возраста и пола в общей популяции. Основными причинами смерти являются инфекционные и сердечно-сосудистые осложнения, а также хроническая почечная недостаточность (ХПН). Если на ранних стадиях заболевания летальность связана с инфекционными осложнениями или активностью СКВ, то сердечно-сосудистые осложнения, злокаче-

ственные новообразования и терминальная ХПН являются основными причинами смертности в поздние сроки.

Оценка ответа на лечение волчаночного нефрита

Все критерии ответа, используемые в настоящее время в клинических испытаниях ВН, требуют уменьшения протеинурии и стабилизации или улучшения функции почек. Несколько обсервационных исследований показали существенно лучшее функциональное состояние почек в течение длительного времени у лиц, ответивших на проведенное лечение. Однако общепринятых критериев требуемого уровня улучшения не существует, что затрудняет прямое сравнение различных клинических исследований (табл. 4).

Таблица 4

Обычно используемые определения ответа на терапию при волчаночном нефрите

Критерии	Определение
Полный ответ	Снижение протеинурии < 0,5 г/сут (50 мг/ммоль). Стабилизация или улучшение функции почек ($\pm 10-15\%$ от исходной). В пределах 6–12 мес. от начала лечения, но не более 12 мес.
Частичный ответ	Снижение протеинурии не менее 50 % и < 3 г/сут (300 мг/ммоль). Стабилизация или улучшение функции почек ($\pm 10-15\%$ от исходной). В пределах 6–12 мес. от начала лечения
Отсутствие ответа	Не удалось достигнуть частичного или полного ответа за 6–12 мес. лечения

В определениях, приведенных в табл. 4, обычно используется сравнение с «исходным уровнем» функции почек, относящимся к уровню до обострения заболевания, который остается неизвестным у пациентов без предшествующего анамнеза. Долгосрочные данные двух крупных европейских исследований ВН показали, что благоприятные исходы для почек предсказываются при достижении уровня протеинурии 0,7–0,8 г/сут после 12 месяцев терапии, что подтверждается другими сообщениями. В этом отношении почечный ответ на 104-й или 52-й неделе использовался в качестве конечной точки в недавних клинических испытаниях, таких как исследование 3 фазы BLISS-LN [12].

Еще одним препятствием является отсутствие консенсуса в отношении времени для оценки ответа на лечения. По логистическим и экономическим причинам в крупных клинических испытаниях часто оценивают ответ через 6–12 месяцев, однако улучшение показателей протеинурии и рСКФ продолжается с течением времени, а скорость улучшения у пациентов значительно различается. Кроме того, при выявлении заболевания имеются заметные различия в исходных изменениях почечных показателей, от которых необходимо отталкиваться в последующей оценке. Таким образом, время достижения заданных

пороговых значений протеинурии и рСКФ, как абсолютное, так и относительно исходного уровня, у разных пациентов значительно варьирует [13].

Вне формальных условий клинических испытаний Рабочая группа KDIGO предлагает у пациентов с наблюдаемым постоянным улучшением для достижения полного ответа дать срок 18–24 месяца. Потенциальный инструмент для прогнозирования почечных исходов получен по результатам ретроспективного анализа большого исследования ALMS, который показал, что благоприятные почечные исходы предсказываются нормализацией уровней комплемента и снижением протеинурии на $\geq 25\%$ после 8 недель лечения [14].

СКВ является системным заболеванием, поэтому не следует оценивать нефрологическую патологию изолированно от других клинических проявлений. Ряд клинико-лабораторных показателей не оценивался подробно в клинических исследованиях, однако является важным в определенных условиях, например, оценка активности по шкале SLEDAI, контроль артериального давления, сходение отеков, улучшение мочевого осадка, повышение уровней гемоглобина и альбумина крови, а также улучшение иммунологических показателей крови, в том числе антител к дцДНК и компонентам комплемента. В случаях сохранения иммунологической активности заболевания разумно ожидать улучшения от проведения лечения ВН, хотя у многих пациентов сохраняется положительный тест на антитела к дцДНК и/или имеется низкий уровень комплемента, несмотря на исчезновение протеинурии. Активность экстраренальных проявлений СКВ, требующая продолжения или изменения терапии, может сохраняться, даже при улучшении функционального состояния почек. Наконец, в настоящее время ответ на проводимую терапию оценивается только клинически. Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о сохранении персистирующей активности в ткани почек, при улучшении (разрешении) протеинурии и рСКФ. Поэтому полезным может оказаться проведение повторной биопсии почки с целью подтверждения активного воспалительного процесса в почечной ткани, особенно перед принятием важных решений по проводимому лечению, например, прекращению иммуносупрессии.

В табл. 5 представлен алгоритм ведения пациентов с неудовлетворительным ответом на проводимую терапию.

Таблица 5

**Ведение пациентов с неудовлетворительным ответом на начальную терапию
активного волчаночного нефрита**

1	Оценить приверженность к лечению
2	Обеспечить адекватное дозирование иммуносупрессивного лекарственного препарата с оценкой, при возможности, его концентрации в крови

3	При необходимости выполнение повторной нефробиопсии для оценки индекса хронизации или уточнения диагноза (например, выявления тромботической микроангиопатии)
4	При персистирующей активности заболевания рассмотреть вопрос о переходе на альтернативную терапевтическую схему первой линии
5	У пациентов рефрактерных к схемам первой линии терапии рассмотреть вопрос о дополнительном назначении ритуксимаба или других средств биологической терапии, расширенном курсе внутривенного введения циклофосфида, включении, при возможности, в программу клинических испытаний

Лечение обострения волчаночного нефрита

Рецидивы ВН являются распространенным явлением, а обострение ВН — важным предиктором плохой долгосрочной выживаемости почек. Частота обострений ВН варьирует от 10 до 50 %, и они повторяются с течением времени. Неудача в достижении полной ремиссии увеличивает риск последующего рецидива. Частота рецидивов у пациентов, достигших полной или частичной ремиссии, обнаружена в 39 % и 64 % случаев соответственно, а время до рецидива после достижения полного ответа составило 36 месяцев по сравнению с 18 месяцами после частичного ответа [15–17].

После достижения полной или частичной ремиссии рецидив ВН следует лечить той же начальной терапией, которая использовалась для получения исходного ответа или альтернативной рекомендованной терапией первой линии.

Беременность при ВН

Пациенткам следует избегать беременности при наличии активного ВН и/или продолжении лечения потенциально тератогенными препаратами, а также в течение ≥ 6 месяцев после ликвидации активности ВН.

Для снижения риска осложнений необходимо продолжать прием гидроксихлорохина во время беременности и начать прием низких доз аспирина до 16 недель беременности.

Для приема во время беременности безопасными иммуносупрессивными средствами считаются глюкокортикоиды, гидроксихлорохин, азатиоприн, такролимус и циклоспорин [18].

Ведение пациентов с ВН с почечной недостаточностью

Пациентам с ВН, у которых развилась терминальная стадия ХПН, показан любой из видов почечно-заместительной терапии — программный гемодиализ, перитонеальный диализ или трансплантация почки.

Свидетельств преимущества одного вида диализа над другим при почечной недостаточности, вызванной ВН, не имеется. У пациентов с волчанкой, находящихся на гемодиализе, трехлетняя выживаемость и смертность от сердечно-сосудистых или инфекционных осложнений сходны с таковыми у паци-

ентов, получающих перитонеальный диализ. Таким образом, заместительную почечную терапию следует подбирать индивидуально, принимая во внимание особенности и предпочтения пациента.

Трансплантация почки у лиц с ВН является более предпочтительным методом, по сравнению с другими видами почечно-заместительной терапии. Результаты трансплантации почки аналогичны таковым у пациентов, у которых развилась почечная недостаточность вследствие других заболеваний почек, и у пациентов с трансплантированной почкой смертность ниже, чем у пациентов с волчанкой, остающихся на диализе. Поскольку клинические результаты лучше у пациентов с более короткой продолжительностью диализа, трансплантацию можно проводить, сразу после ликвидации активности СКВ [19]. Хотя активность волчанки имеет тенденцию к снижению после развития терминальной стадии ХПН, у пациентов все еще могут возникать обострения, поэтому требуется периодическое наблюдение. ВН может рецидивировать в почечных аллотрансплантатах, однако риск этого небольшой, а обострения обычно не приводят к потере аллотрансплантата. Особое внимание следует уделять пациентам с присутствием в крови повышенных уровней антифосфолипидных антител, поскольку имеется риск развития тромбоза диализного сосудистого доступа или сосудов аллотрансплантата, и может потребоваться проведение профилактической антикоагулянтной терапии [20].

Заключение

Таким образом, согласно имеющимся рекомендациям, стратегия лечения ВН направлена на достижение быстрой ремиссии или, по крайней мере, частичного ответа в течение 6–12 месяцев, предотвращение обострений и сохранение функции почек, снижение заболеваемости и смертности, сохранение фертильности. Несмотря на достигнутые успехи в ранней диагностике и лечении, ВН по-прежнему остается серьезным фактором риска развития терминальной ХПН, ранней смертности и инвалидности при СКВ. Надлежащее лечение ВН должно способствовать сохранению почечной функции в долгосрочной перспективе, однако оно требует раннего выявления заболевания и оценки с помощью биопсии почки с последующим оптимизированным использованием доступных методов терапии. Согласно обновленным рекомендациям необходима минимизация (вплоть до отмены) лечения глюкокортикоидами, которая должна быть предпринята после достаточного периода ремиссии ВН. Помимо традиционной иммуносупрессии, существуют биологические агенты, нацеленные на отдельные звенья патогенеза ВН, а также схемы мультитаргетной терапии. Данные методы находятся в стадии оценки эффективности с накоплением доказательной базы в клинической практике. Все это должно сочетаться с персона-

лизированным подходом к пациенту, а также учитывать особенности течения ВН с целью улучшения прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ревматология* : национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
2. *Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020* / S. V. Parikh [et al.] // *AJKD*. 2020. Vol. 76 (2). P. 265–281.
3. *The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus* / E. M. Tan [et al.] // *Arthritis Rheum*. 1982. Vol. 25 (11). P. 1271–1277.
4. *Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus* / M. Petri [et al.] // *Arthritis Rheum*. 2012. Vol. 64 (8). P. 2677–2686.
5. *Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis* / G. K. Bertias [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. 2012. Vol. 71 (11). P. 1771–82.
6. *2019 update of the joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis* / A. Fanouriakis [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. 2020. Vol. 79. P. 713–23.
7. *Клинические практические рекомендации KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней* // *Нефрология и диализ*. 2022. № 24 (4). С. 577–874.
8. *Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE* / G. S. Alarcon [et al.] // *Lupus*. 2002. Vol. 11. P. 95–101.
9. *Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population* / L. T. Hiraki [et al.] // *Arthritis Rheum*. 2012. Vol. 64. P. 2669–2676.
10. *Histologic versus clinical remission in proliferative lupus nephritis* / A. Malvar [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2017. Vol. 32. P. 1338–1344.
11. *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited* / J. J. Weening [et al.] // *Kidney Int*. 2004. Vol. 65 (2). P. 521–30.
12. *Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis* / R. Furie [et al.] // *N. Engl. J. Med*. 2020. Vol. 383. P. 1117–1128.
13. *Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment* / Z. Touma [et al.] // *J. Rheumatol*. 2014. Vol. 41. P. 688–697.
14. *Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide* / M. Dall’Era [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken.)*. 2011. Vol. 63. P. 351–357.
15. *Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis* / G. G. Illei [et al.] // *Ann. Intern. Med*. 2001. Vol. 135. P. 248–257.
16. *Prognostic significance of repeat biopsy in lupus nephritis: Histopathologic worsening and a short time between biopsies is associated with significantly increased risk for end stage renal disease and death* / C. Arriens [et al.] // *Clin. Immunol*. 2017. Vol. 185. P. 3–9.

17. *Early achievement of deep remission predicts low incidence of renal flare in lupus nephritis class III or IV* / H. Hanaoka [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* 2018. Vol. 20. P. 86.
18. *EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome* / L. Andreoli [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. P. 476–485.
19. *Renal transplantation and survival among patients with lupus nephritis: a cohort study* / A. Jorge [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2019. Vol. 170. P. 240–247.
20. *Antiphospholipid Syndrome and Renal Allograft Thrombosis* / J. M. Morales [et al.] // *Transplantation.* 2019. Vol. 103. P. 481–486.

К. А. Чиж

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СХЕМЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ ВОЛЧАНОЧНОГО НЕФРИТА

Современные подходы к лечению волчаночного нефрита (ВН) учитывают рекомендации 2012 г. экспертов Европейской лиги борьбы с ревматическими заболеваниями (EULAR — European League against Rheumatism) совместно с Европейской ассоциацией по изучению болезней почек и Европейской ассоциацией диализа и трансплантации (ERA-EDTA — European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association), модифицированные в 2019 г., а также «Клинические практические рекомендации по лечению гломерулярных болезней» 2021 г., предложенные Инициативой по Улучшению Глобальных Исходов при Заболеваниях Почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — KDIGO) [1–3]. Терапия ВН во многом зависит от его морфологического класса, определяемого согласно классификации Международного общества нефрологов/Общества патологии почек (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society — ISN/RPS) 2003 г. [4]. Проект «Клинических практических рекомендаций по лечению волчаночного нефрита», разработанный KDIGO и вынесенный на обсуждение мирового медицинского сообщества в марте 2023 г., придал новый импульс к разработке терапевтических схем ВН в зависимости от его морфологического варианта.

Ведение пациентов с I или II классом ВН

У пациентов с I или II классом ВН обычно сохранена нормальная функция почек и имеется незначительная протеинурия, а иногда и микрогематурия. В этой ситуации не требуется назначения специфической иммуносупрессивной терапии за исключением случаев лечения экстраренальных проявлений СКВ.

Присутствие у пациентов с I или II гистологическим классом протеинурии нефротического уровня (нефротического синдрома) может свидетельствовать

о наличии волчаночной подоцитопатии. Диагноз подтверждается путем демонстрации диффузного сглаживания подоцитов при электронной микроскопии. Клинически и гистологически эти пациенты сходны с болезнью минимальных изменений или фокально-сегментарным гломерулосклерозом, часто отвечая на лечение глюкокортикоидами (ГК) [5]. В отсутствие рандомизированных клинических испытаний, данные наблюдений показали, что более 90 % пациентов, получавших монотерапию ГК, достигали ремиссии в среднем за 4 недели лечения. Вероятно, существует значительный риск рецидива после снижения дозы ГК. Хотя оптимальная продолжительность лечения остается неизвестной, рекомендуется поддерживающая терапия низкими дозами ГК в сочетании с аналогами микофеноловой кислоты (АМФК), азатиоприном или ингибиторами кальциневрина (ИКН), особенно при наличии рецидивов в анамнезе (рис. 1).



Рис. 1. Иммуносупрессивная терапия у пациентов с волчаночным нефритом I или II класса

Ведение пациентов с III и IV классом В

ВН III и IV класса являются тяжелыми вариантами, которые при отсутствии своевременного применения эффективных терапевтических режимов приводят к острому повреждению почек с необратимой потерей нефронов. Тяжелый ВН является важной, однако поддающейся лечению, причиной заболеваемости и смертности пациентов во многих странах мира. Достижения в терапии привели к повышению её эффективности и снижению частоты побочных эффектов, которые могут быть обусловлены самим заболеванием или токсич-

ностью лекарственных препаратов. Попытки уменьшить побочные эффекты лекарств, особенно вызванные ГК и циклофосфамидом (ЦФ), оказались весьма успешными. Несмотря на потенциальную токсичность, связанную с лечением, преимущества лечения пролиферативного ВН явно перевешивают его потенциальный вред. III и/или IV класс ВН является агрессивным состоянием, требующим быстрой и эффективной терапии с целью уменьшения продолжающегося повреждения и разрушения жизнеспособных нефронов. Иммуносупрессивная терапия нацелена на активные воспалительные поражения в гистопатологии почек, в отличие от хронических поражений, степень выраженности которых обуславливает стадию ХБП и долгосрочный прогноз в отношении почек.

Индукционная терапия III и IV класса ВН

Выбор начального лечения III или IV класса ВН связан с индивидуальной оценкой баланса между пользой и риском и основывается на данных о краткосрочном ответе и долгосрочной эффективности и безопасности, потенциальных побочных эффектах, включая инфекции и кумулятивную токсичность, влияние лечения на качество жизни, а также факторы, имеющие отношение к опыту пациента и его приверженности к лечению.

Показатели выживаемости пациентов и почек при ВН III или IV класса постоянно улучшаются, начиная с 1970-х годов, что связывали сначала с использованием ГК, а затем после, принятия комбинированных иммуносупрессивных режимов, с ЦФ или АМФК ± ИКН или белимумабом в качестве стандартной терапии [6, 7].

ГК остаются неотъемлемым компонентом начальной терапии III или IV класса ВН с учетом их противовоспалительного и иммунодепрессивного действия. Добавление других иммунодепрессантов связано с более низкой частотой рецидивов и улучшением долгосрочной выживаемости почек по сравнению с лечением только ГК. Комбинированные иммуносупрессивные режимы также способствуют минимизации дозы ГК, тем самым снижая их побочные эффекты (рис. 2).

На начальном этапе лечения активного ВН после короткого курса пульс-терапии метилпреднизолоном при улучшении как почечных, так и внепочечных проявлений заболевания может быть рассмотрена схема снижения доз ГК (табл. 4). ГК используются во всех современных схемах лечения ВН. Эти препараты обладают как иммунодепрессивным, так и противовоспалительным действием и обеспечивают быстрый эффект на часто наблюдающееся у пациентов с III и IV классом выраженное обширное воспаление почечной ткани. Такая схема необходима, поскольку иммуносупрессивные эффекты ЦФ, АМФК, ИКН или терапии, направленной на В-лимфоциты, проявляются лишь спустя неко-

торое время. Дозировка, схема постепенного снижения и продолжительность приема ГК существенно различаются среди клиницистов и в значительной степени зависят от опыта и компетенции лечащего врача. Примеры схем назначения ГК приведены в табл. 1.

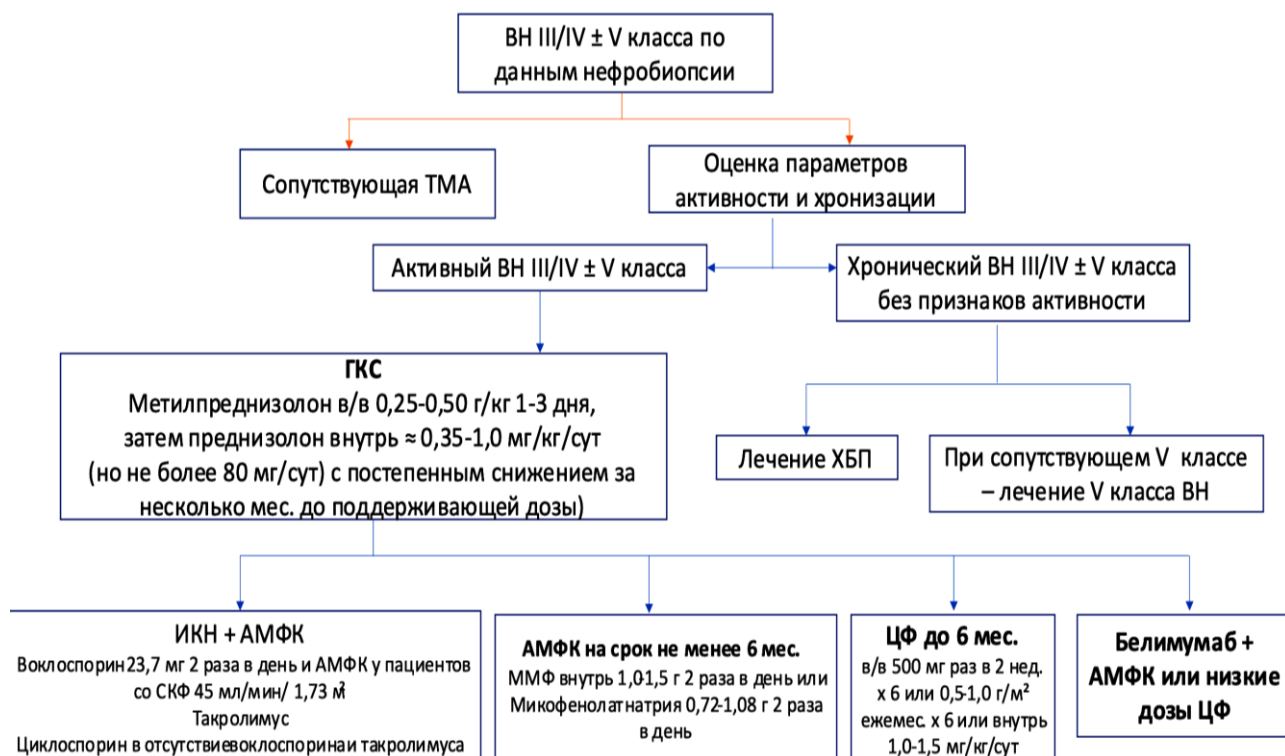


Рис. 2. Рекомендуемый подход для начальной терапии активного люпус-нефрита III/IV класса: ИКН — ингибиторы кальциневрина; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; в/в — внутривенно; МФК — микофеноловая кислота; ММФ — микофенолата мофетил; ТМА — тромботическая микроангиопатия.

Необходима осторожность при применении ИКН у пациентов со значительным нарушением функции почек ввиду повышенной предрасположенности к тяжелым последствиям из-за их нефротоксичности. Уровни рСКФ, указанные на рисунке, были критериями отбора пациентов, принятыми в соответствующих клинических испытаниях

Таблица 1

Примеры схем применения глюкокортикоидов при волчаночном нефрите

	Стандартная схема	Схема с умеренными дозами	Схема с уменьшенными дозами
Внутривенные пульсы метилпреднизолона	Нет или 0,25–0,5 г/сут до 3 дней в качестве начального лечения	0,25–0,5 г/сут до 3 дней в качестве начального лечения	0,25–0,5 г/сут до 3 дней в качестве начального лечения
Суточная доза преднизолона внутрь			
0–2 неделя	0,8–1,0 мг/кг (макс. 80 мг)	0,6–0,7 мг/кг (макс. 50 мг)	0,5–0,6 мг/кг (макс. 50 мг)
3–4 неделя	0,6–0,7 мг/кг	0,5–0,6 мг/кг	0,3–0,4 мг/кг
5–6 неделя	30 мг	20 мг	15 мг

	Стандартная схема	Схема с умеренными дозами	Схема с уменьшенными дозами
7–8 неделя	25 мг	15 мг	10 мг
9–10 неделя	20 мг	12,5 мг	7,5 мг
11–12 неделя	15 мг	10 мг	5 мг
13–14 неделя	12,5 мг	7,5 мг	2,5 мг
15–16 неделя	10 мг	7,5 мг	2,5 мг
17–18 неделя	7,5 мг	5 мг	2,5 мг
19–20 неделя	7,5 мг	5 мг	2,5 мг
21–24 неделя	5 мг	< 5 мг	2,5 мг
> 25 недель	< 5 мг	< 5 мг	< 2,5 мг

Роль внутривенной пульс-терапии метилпреднизолоном в индукционной терапии изучена недостаточно, тем не менее, обычно её назначают в течение 3 суток по 500 мг (от 250 до 1000 мг/сут), особенно у пациентов с признаками быстро прогрессирующего гломерулонефрита или при наличии тяжелых внепочечных проявлений, таких как поражение центральной нервной системы или легких.

Пациентам с активным III или IV классом ВН (с наличием или отсутствием мембранозного компонента) первоначально назначаются ГК в сочетании с одним из следующих препаратов:

I. АМФК или

II. низкие дозы ЦФ внутривенно или

III. белимуаб и либо АМФК, либо низкие дозы ЦФ внутривенно или АМФК и ИКН при незначительном нарушении функции почек (например, расчетная скорость клубочковой фильтрации $[pСКФ] \leq 45$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$).

Внутривенное введение ЦФ следует использовать в качестве начальной терапии активного ВН III и IV класса у пациентов, которые могут испытывать трудности с соблюдением режима приема внутрь. ЦФ можно принимать внутрь или вводить внутривенно в стандартной дозе (также известной как модифицированная схема Национального института здравоохранения (НИН) США или схема высоких доз) или низкой дозе (известной как режим Euro-Lupus). Дозировка и продолжительность этих схем приведены в табл. 2.

Схема, основанная на применении АМФК, является предпочтительной начальной терапией пролиферативного ВН для пациентов с высоким риском бесплодия, которые получали ранее умеренные и высокие дозы ЦФ.

В испытаниях по ММФ для начального лечения пролиферативного ВН целевая дозировка составляла 2–3 г/сут. Несколько исследований показали, что ММФ имеет краткосрочную эффективность, сравнимую с пероральным или внутривенным введением ЦФ для индукции полной и частичной ремиссии ВН. ММФ обла-

дает значительной желудочно-кишечной токсичностью, и в умеренных и высоких дозах некоторые пациенты могут плохо его переносить. В таких случаях оправдано назначение микофеноловой кислоты (МФК), покрытой кишечнорастворимой оболочкой, в дозировке 1440–2160 мг ввиду ее лучшей переносимости.

Таблица 2

Режимы дозирования циклофосфида в сочетании с глюкокортикоидами в начальной терапии активного волчаночного нефрита III/IV класса

	Внутривенное введение ЦФ (схема NIH)	Внутривенное введение ЦФ (схема Euro-Lupus)	Прием ЦФ внутрь
Циклофосфамид	в/в 0,5–1 г/м ² ежемесячно в течение 6 месяцев	в/в по 500 мг каждые 2 недели в течение 3 месяцев	Внутрь 1,0–1,5 мг/кг/сут (макс. 150 мг/сут) в течение 2–6 месяцев
Комментарии	Данные по эффективности касаются пациентов разных рас/этносов	Данные по эффективности касаются, главным образом, лиц европейского происхождения, меньше данных по пациентам афро-карибского, латиноамериканского, индийского и азиатского происхождения	Данные по эффективности касаются пациентов разных рас/этносов

Примечание: в/в — внутривенно; макс. — максимум; NIH — Национальный институт здоровья, США.

Начальная терапия ИКН (воклоспорин, такролимус или циклоспорин), может оказаться более предпочтительной у пациентов с относительно сохранной функцией почек и протеинурией нефротического уровня, связанное, возможно, с обширным повреждением подоцитов, а также при непереносимости или противопоказании АМФК или ЦФ [8].

ИКН являются мощными иммунодепрессантами из-за их ингибирования активации Т-лимфоцитов и высвобождения интерлейкина-2. Они также модулируют цитоскелет подоцитов, что приводит к уменьшению протеинурии при различных гломерулярных заболеваниях. Таким образом, использование ИКН при лечении ВН может привести к более эффективному и быстрому уменьшению протеинурии.

При рецидивирующих обострениях ВН или высоком риске прогрессирования почечной недостаточности можно рассмотреть схему тройной иммуносупрессии белимумабом с ГК и либо АМФК, либо сниженной дозой ЦФ.

В ряде ситуаций при непереносимости или высокой стоимости стандартной терапии для лечения пролиферативного ВН могут рассматриваться альтер-

нативные виды терапии, например, азатиоприн или лефлуномид в сочетании с ГК, однако это лечение может обладать меньшей эффективностью (повышенная частота обострений и/или токсичности лекарств).

В стадии разработки находятся новые биологические и небιологические методы лечения активного ВН. У пациентов с персистирующей активностью заболевания или неадекватным ответом на первоначальную стандартную терапию можно рассматривать применение Ритуксимаба.

Поддерживающая терапия люпус-нефрита III и IV класса

После завершения индукционной терапии пациентов следует переводить на поддерживающее лечение АМФК. Длительное применение АМФК в сниженных дозах уменьшает риск рецидива ВН по сравнению с азатиоприном или отсутствием лечения. АМФК сравнимы с ЦФ по эффективности снижения риска рецидива ВН, однако имеют меньший риск побочных эффектов. Отмечено более низкое значение риска неблагоприятных событий, связанных с длительным лечением АМФК по сравнению с отсутствием лечения (рис. 3).

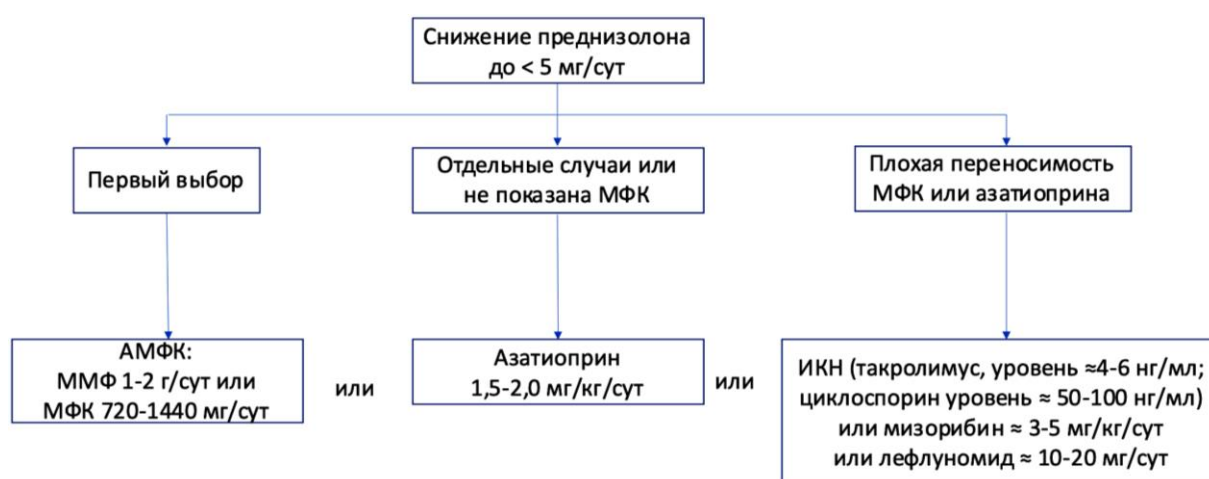


Рис. 3. Рекомендуемая поддерживающая терапия при волчаночном нефрите класса III и IV: ИКН — ингибитор кальциневрина; АМФК — аналоги микофеноловой кислоты; ММФ — микофенолата мофетил; МФК — микофеноловая кислота

Высокоинтенсивная иммуносупрессия для начального лечения ВН проводится в течение 3–6 месяцев в зависимости от предлагаемой схемы. В конце индукционной терапии только около 10–40 % пациентов достигают полного ответа, определяемого клиническими параметрами, и примерно 20 % достигают полной гистологической ремиссии, определяемой как нулевой индекс активности при получении результатов повторной нефробиопсии. Кроме того, ВН часто рецидивирует, а рецидивы предрасполагают к дополнительному повреждению почек и прогрессированию почечной недостаточности. Поэтому необходимо постоянное лечение для консолидации первоначальных ответов, а также

предотвращения обострений заболевания. После завершения начальной терапии назначается поддерживающая иммуносупрессия АМФК.

Альтернативой АМФК является азатиоприн, в том числе у женщин, планирующих беременность.

При поддерживающей терапии ГК следует снижать до минимально возможной дозы, за исключением случаев, когда они необходимы при внепочечных проявлениях волчанки. Прекращение приема ГК может быть рассмотрено после того, как у пациентов сохраняется полный клинический почечный ответ в течение ≥ 12 месяцев.

Доза ММФ на ранней поддерживающей фазе составляет 750–1000 мг два раза в день, а МФК — примерно 540–720 мг два раза в день.

Общая продолжительность начальной и комбинированной поддерживающей иммуносупрессии при пролиферативном ВН должна составлять не менее 36 месяцев.

Пациенты, получающие тройную иммуносупрессивную схему, включающую белимумаб или ИКН в дополнение к стандартной иммуносупрессивной терапии, могут продолжать тройную иммуносупрессивную схему в качестве поддерживающей [9, 10]. Если АМФК и азатиоприн нельзя использовать для поддерживающей терапии, можно рассмотреть возможность применения ИКН, мизорибина или лефлуномида (табл. 3).

Таблица 3

Схемы поддерживающей иммуносупрессивной терапии у пациентов с волчаночным нефритом

Схемы поддерживающей иммуносупрессии	Низкие дозы ГК и					
	АМФК	Азатиоприн	Белимумаб и АМФК или азатиоприн	ИКН и АМФК	ИКН (воклоспорин, такролимус или циклоспорин)	Мизорибин
Комментарии	Более предпочтительное лечение, основанное на богатой доказательной базе; ниже частота обострений, чем при применении азатиоприна в качестве поддерживающей терапии	Низкая стоимость; безопасность при беременности	Эффективность и безопасность при применении белимумаба показана в исследовании BLISS-LN и открытых испытаниях	Эффективность и безопасность при применении воклоспорина показана в исследовании AURORA 1 и AURORA 2	Такролимус и циклоспорин безопасны при беременности; в отношении применения воклоспорина при беременности данных недостаточно	Опыт применения в основном у японских пациентов

Ведение пациентов с V классом волчаночного нефрита

На V морфологический класс приходится 5–10 % всех случаев ВН. Данные по клиническому ведению основаны на очень небольшом количестве РКИ с малыми размерами выборки, анализе объединенных данных и обсервационных исследований. При длительном наблюдении у 10–30 % пациентов с V классом ВН и нефротической протеинурией прогрессирует почечная недостаточность. Поскольку тяжелая протеинурия обычно не проходит спонтанно, как это может отмечаться при первичной мембранозной нефропатии, а тяжелая протеинурия увеличивает частоту сердечно-сосудистых и тромботических осложнений, клинически оправданным является активное иммуносупрессивное лечение пациентов V класса с протеинурией нефротического уровня (нефротическим синдромом) оправдано. Предлагаемый подход к ведению пациентов с чистым V классом ВН представлен на рис. 4.

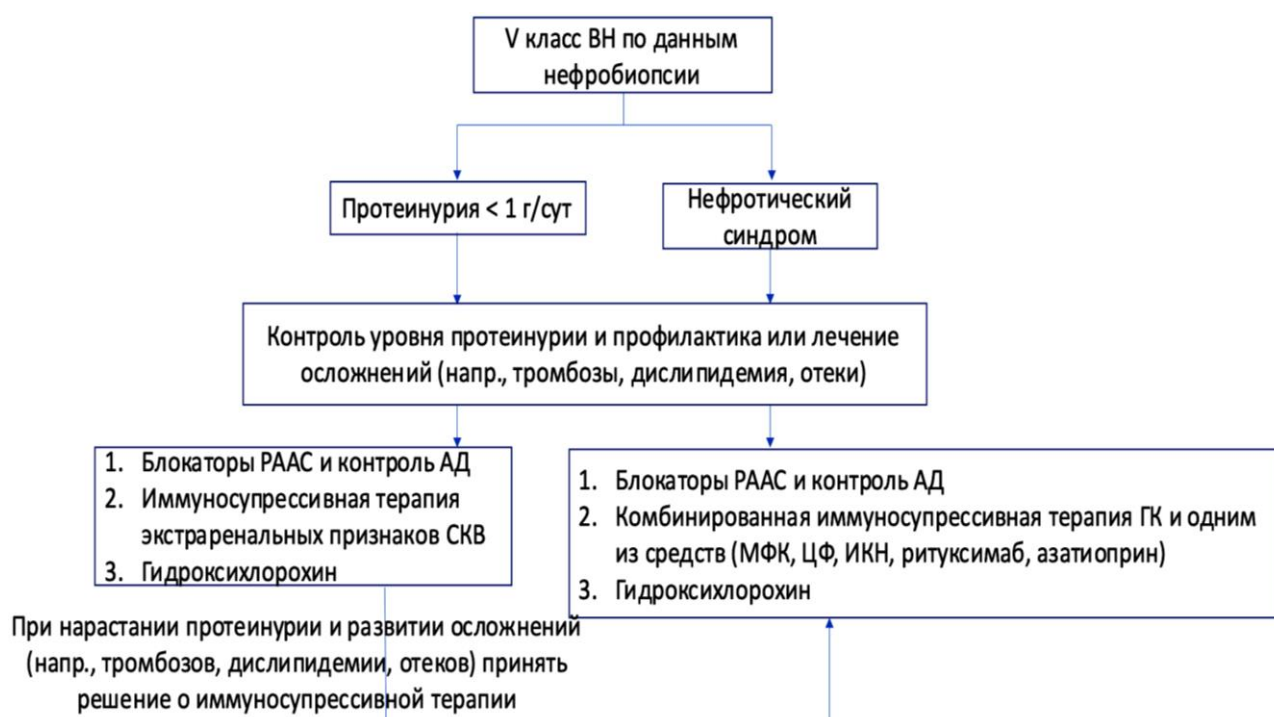


Рис. 4. Ведение пациентов с V классом волчаночного нефрита

В дополнение к общим методам снижения содержания белка в моче, таким как ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы и тщательный контроль артериального давления, ММФ является средством выбора для лечения пациентов с классом V и протеинурией нефротического уровня [11]. В случае его неэффективности для индукции стойкой ремиссии предлагается использовать ЦФ в течение ≤ 6 месяцев, но также можно попробовать длительное применение ИКН или ритуксимаба, если пациент ранее длительно получал ЦФ или не хочет принимать лекарство в связи с его токсическими эффектами [12]. У лиц с со-

храняющейся, несмотря на лечение, протеинурией следует рассмотреть соответствующие меры по профилактике венозных тромбозов.

Заключение

Выбор лечения во многом зависит от гистологического класса нефрита, показателей активности воспалительных проявлений и степени хронических необратимых изменений в почечной ткани, прежде всего в клубочках почек. В лечении используются средства патогенетической (иммуносупрессанты), адьювантной терапии и симптоматические лекарственные препараты. В данном обзоре обозначены лишь основные моменты терапии ВН. В настоящее время идет активное изучение эффективности и безопасности применения при ВН большого количества, так называемых, средств биологической терапии. До конца не изучена роль в лечении обострений сеансов плазмафереза и внутривенного введения иммуноглобулина. Все это, а также возможное использование новых средств «базисной» терапии ВН, нам предстоит уточнить в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis* / G. K. Bertias [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71 (11). P. 1771–82.
2. *2019 update of the joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis* / A. Fanouriakis [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. P. 713–23.
3. *Клинические практические рекомендации KDIGO 2021 по лечению гломерулярных болезней* // *Нефрология и диализ.* 2022. № 24 (4). С. 577–874.
4. *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited* / J. J. Weening [et al.] // *Kidney Int.* 2004. Vol. 65 (2). P. 521–30.
5. *Lupus Podocytopathy: an overview* / N. Oliva-Damaso [et al.] // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2019. Vol. 26. P. 69–375.
6. *Clinical analysis of multi-target treatment for complex lupus nephritis* / F. Ye [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* 2022. Vol. 14. P. 687–692.
7. *Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis* / R. Furie [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383. P. 117–1128.
8. *POS0186 Voclosporin for Lupus Nephritis: Results of the Two-Year AURORA 2 Continuation Study* / A. Saxena [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2022. Vol. 81. P. 325.
9. *Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis* / H. Zhang [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. Vol. 28. P. 3671–3678.
10. *Long-term effects of tacrolimus for maintenance therapy of lupus nephritis: a 5-year retrospective study at a single center* / K. Karasawa [et al.] // *Rheumatol. Int.* 2018. Vol. 38. P. 2271–2277.

11. *Pilot 24-month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome* / D. Y. Yap [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. 2012. Vol. 17. P. 352–357.

12. *Rituximab alone as induction therapy for membranous lupus nephritis: a multicenter retrospective study* / N. Chavarot [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96. e7429.

И. А. Шоломицкая-Гулевич, Н. В. Капралов, В. И. Курченкова

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА: ВЗГЛЯД ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

В последнее время проблема воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) при беременности становится все более обсуждаемой. Как известно, эта патология преимущественно индустриально развитых стран и, главным образом, городского населения. Болезнь может проявиться в любой период жизни, однако пик заболевания приходится, как правило, на молодой репродуктивный возраст, когда создаются семьи и планируется рождение детей. Клиническими и экспериментальными исследованиями было показано, что ВЗК при беременности может привести к тяжелым осложнениям таким, как самопроизвольное патологическое прерывание беременности, мертворождение, невынашивание беременности, аномалии развития плода и другие. К сожалению, в этот период несмотря даже на значительный риск ухудшения своего состояния, одна часть пациенток может прекратить все виды терапии, а другая отказаться от возможности стать матерью, а ведь отказ от материнства может быть тяжелой семейной и личной проблемой, которая негативно влияет на общее качество жизни в будущем.

С другой стороны, эта проблема имеет и социальный аспект, связанный с повышением расходов на лечение, в том числе и в связи с повторными, а часто неоднократными госпитализациями не только во время беременности, но и в послеродовой период. В связи с этим основными задачами при подготовке к беременности являются достижение как можно длительной ремиссии заболевания, контроль болезни в период зачатия, а также отмена, по возможности, максимального количества лекарственных средств до зачатия, обладающих тератогенным и эмбриотоксическим действием, учитывая их кумулятивный эффект и длительный период полувыведения. Поэтому акушер-гинеколог должен согласовывать свои действия с врачом-гастроэнтерологом, начиная от преграavidарной подготовки и заканчивая периодом лактации.

Причиной репродуктивных неудач при ВЗК может быть и то, что нередко женщины, зная о своей беременности, прекращают прием некоторых противо-

воспалительных препаратов, что приводит к ухудшению симптомов заболеваний и их прогрессии на фоне гестации. Ведь известно, что большинство лекарственных средств противопоказано в период беременности из-за их тератогенного действия на плод, а также из-за отсутствия исследований у этой категории пациентов. Поэтому гарантировать безопасность препарата в этот период весьма трудно и даже если имеются экспериментальные результаты исследований, то они, как правило, проведены на экспериментальных животных и не всегда могут быть применимы к людям.

Целью нашей работы был анализ научной медицинской литературы и актуальных материалов научно-исследовательских работ, посвященных современным представлениям о планировании и ведении беременности у женщин с ВЗК, влиянию лекарственной терапии на новорожденного в период лактации, а также сведений о влиянии противовоспалительной терапии на мужчин с ВЗК, планирующих стать отцами.

ВЗК — это патология кишечника, включающая в себя 3 различных подтипа заболеваний, таких как болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и неопределенный колит, схожих между собой по патогенезу, морфологическим изменениям, ряду клинических проявлений и подходам к лечению.

Как известно, ЯК и БК различаются между собой локализацией патологического поражения и гистопатологией заболевания в пораженном участке. Так, при ЯК, в первую очередь, поражается толстая и прямая кишка с вовлечением подслизистой и слизистой оболочек, а при БК происходит поражение любой области пищеварительной трубки (часто не затрагивая прямую кишку) с трансмуральным воспалением в стенке кишки. При возникновении трудностей в дифференциальной диагностике и наличии перекрещивающихся черт между БК и ЯК, используется термин «неопределенный колит».

Установлено, что во время беременности происходит множество физиологических изменений в организме будущей матери, которые необходимы для имплантации и роста плода. Наиболее интенсивные трансформации происходят, как правило, в эндокринной и иммунной системах. Ранее считалось, что во время беременности повышается иммунная толерантность матери и возникает так называемый «период мнимого благополучия». Однако научными исследованиями последних лет было установлено, что в первом триместре беременности доминируют провоспалительные Т-хелперы первого типа (Th1), а незадолго до родов преобладает толерогенный ответ Т-хелперов второго типа (Th2). Причем во время беременности происходит улучшение именно тех болезней, которые вызваны Th1. БК, как известно, является заболеванием, ассоциированным

с Th1/Th17, тогда как для ЯК более характерно Th2/Th17. Это, возможно, объясняет разное течение этих двух заболеваний во время беременности [2].

Недавнее исследование, сравнивающее беременных с ВЗК и без ВЗК, показало, что провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-17 и ФНО- α значительно снижались после зачатия, а во время самой беременности уровни этих сывороточных цитокинов у пациенток с ВЗК оставались относительно стабильными на протяжении 40 недель гестации [2].

Фертильность. Нарушение женской фертильности при ВЗК, то есть способности благополучно зачать, выносить и родить здорового малыша, ранее многократно отмечалось в медицинской литературе. Однако в настоящее время установлено, что при успешном контроле над патологией кишечника нет явных причин, по которым женщина не сможет забеременеть. Так, по данным Европейской организации по изучению European Crohn's and Colitis Organisation, ЕССО болезни Крона и язвенного колита (), фертильность, у женщин с ВЗК такая же, как и у здоровых лишь в том случае, если пациентка ранее не подвергалась хирургическим вмешательствам, таким как проктоколэктомия и формирование подвздошно-анального анастомоза [1, 2].

Причиной низкого репродуктивного потенциала беременных с ВЗК может быть и психоэмоциональная тревожность, снижение полового влечения, опасения по поводу своей способности заботиться о детях, возможное негативное/тератогенное влияние самого заболевания на будущее потомство или же воздействие лекарственных средств, используемых для контроля заболевания, а также возможность наследования патологии кишечника. Тем не менее, уровень бесплодия при ВЗК, согласно популяционным исследованиям, составляет от 5 % до 14 %, что соответствует частоте бесплодия в общей популяции 30–42 % [1].

Для уменьшения риска рецидивов ВЗК как во время беременности, так и в послеродовой период, а также рождения ребенка с низкой массой тела необходимо достигать долгосрочной ремиссии заболеваний в течение, как минимум, трех-шести месяцев до зачатия, а также соблюдать режим приема лекарственных средств и отказаться от курения [1]. Также установлено, что сама беременность не приводит к увеличению частоты рецидивов ВЗК, но, к сожалению, примерно у 30–40 % пациентов патология кишечника протекает тяжело и с многочисленными частыми обострениями [1].

Генетический риск ВЗК. Немаловажное значение придается и вопросам, касающимся наследственной передачи будущему ребенку патологии кишечника. Так, согласно современным представлениям, ВЗК считаются многофакторными заболеваниями с генетической предрасположенностью, которая реализуется неизвестными на сегодняшний день повреждающими агентами. На роль

таких агентов могут претендовать аутоантигены, а также бактериальные антигены и их токсины. Генетическая природа ВЗК подтверждается и высокой семейной частотой с более высокой заболеваемостью среди близнецов. Установлено, если у одного из родителей есть какая-либо форма ВЗК, то у его ребенка риск развития болезни в течение жизни будет в 2–13 раз выше, а эмпирически наследственный риск оценивается примерно, как 5 % при БК и 1,6 % при ЯК. Однако если оба родителя болеют ВЗК, то этот риск для их потомства увеличивается примерно до 33–36 % [1].

Осложнения ВЗК во время беременности. Во время беременности у пациенток с ВЗК отмечают повышение частоты венозного тромбоза, маточного кровотечения, дефицит массы тела. Причем риск тромбоза у женщин с ЯК увеличен почти в 4 раза, в то время как при БК сопоставим с пациентами в общей популяции, а дородовое кровотечение чаще регистрировали у женщин с БК. Приблизительно у 2 % больных с БК и ЯК развилась отслойка плаценты. У пациентов с БК чаще наблюдали выкидыши, низкий вес ребенка при рождении и высокий риск преждевременных родов [1].

Данные некоторых исследований показали, что во время беременности женщины с ВЗК страдали от нутритивной недостаточности, в первую очередь, из-за снижения аппетита и/или наличия в анамнезе множества операций на тонкой кишке, негативно сказывающих на всасывание некоторых питательных веществ [1]. Причем дефицит питательных веществ могла усугубить и энтеропатия с потерей белка. Согласно S. W. Ng et al., женщинам с перианальной формой заболевания следует сделать выбор в пользу кесарева сечения, в то время как женщинам без перианального поражения можно безопасно выбирать нормальные вагинальные роды [3].

Отдельно хочется отметить, что у новорожденных, матери которых страдали ВЗК, риск врожденных аномалий был невысок по сравнению с общей популяцией [1].

Диагностика ВЗК во время беременности. Некоторые затруднения может вызвать интерпретация активности ВЗК при беременности. Так, в этот период, особенно к концу первого триместра, в организме женщины возникает физиологическая гемодилюция, в результате чего может снижаться уровень сывороточного альбумина, а из-за повышения уровня фибриногена, концентрация которого может быть увеличена в 2–3 раза от нормы, может увеличиться и скорость оседания эритроцитов. Беременность также может повлиять и на немаловажный серологический маркер воспаления — С-реактивный белок, отражающий степень активности патологического процесса. Противоречивые результаты были получены и при оценке маркера ВЗК — фекального кальпротектина [1].

Во время беременности могут возникнуть проблемы и при использовании методов визуализации ЖКТ. Так, наиболее безопасными в этот период считаются ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ). Причем применение ультразвука позволяет избежать радиационного облучения плода, которое возникает при использовании компьютерной томографии [1]. Для более детального осмотра патологического процесса возможно применение и МРТ без контраста [3]. Рентгеновское излучение противопоказано на протяжении всей беременности. Колоноскопию следует рассматривать лишь в том случае, когда наблюдаются опасные для жизни будущей матери кровотечения из нижних отделов ЖКТ или в том случае, когда хирургическое вмешательство служит единственным методом лечения.

Безопасным инструментальным методом исследования ВЗК при беременности является и ректороманоскопия, которая в данном случае может быть процедурой выбора.

Лечение ВЗК при беременности. Возможности фармакотерапии ВЗК у беременных достаточно широки. Традиционно при ЯК и БК на начальных этапах используется постепенное, поэтапное или ступенчатое назначение вначале относительно мягких препаратов, таких как аminosалицилаты и стероиды, а при недостаточности или отсутствия их действия терапию проводят более агрессивными лекарственными средствами, такими как иммуномодуляторы и биологическая терапия. Вместе с тем, клинические исследования последних лет показали, что агрессивная медикаментозная терапия, начатая на ранних стадиях, помогает остановить прогрессирующий характер ВЗК, особенно при БК, и привести к так называемому эффекту «модифицирующему течение заболевания» [1]. Под «модификацией течения заболевания» понимают замедление или стабилизацию прогрессирования ВЗК, что приводит к доброкачественной клинической динамике, часто устраняя необходимость в множественных или сложных операциях и, что важно, снижая общий пожизненный риск колоректальных злокачественных новообразований.

При использовании в противовоспалительной терапии того или иного лекарственного средства необходимо учитывать, прежде всего, безопасность препарата. В этой связи управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA (Food and Drug Administration) в США установило пять отличительных категорий для обозначения способности лекарственного средства вызывать врожденные дефекты плода при использовании во время беременности и отражающих как безопасность, так и соотношения риска и пользы в этот период. Выделяют следующие категории: А — отсутствие риска; В («best» — лучшие) — нет доказательств риска; С («caution» — осторожно) —

риск не исключен; D («dangerous» — опасны) — риск доказан; X — использование запрещено [4].

Аминосалицилаты или препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) используются, как правило, в лечении легких и среднетяжелых форм ВЗК для индукции ремиссии и как поддерживающая противорецидивная терапия. В настоящее время существует несколько различных лекарственных форм 5-АСК, имеющих разные уровни риска. Так, во время беременности наиболее безопасными считаются низкие дозы месалазина и сульфасалазина, которые не превышают 3 грамм в сутки [5]. У сульфасалазина, например, есть существенное побочное действие, развитие которого связано с сульфаниламидной частью. Это способность препарата проникать через плаценту, нарушать синтез и всасывание фолиевой кислоты, с развитием в дальнейшем дефектов нервной трубки плода. Эти опасения были сняты несколькими научными работами, показавшими безопасность сульфасалазина при одновременном приеме с фолиевой кислотой. Причем доза ее должна быть увеличена до 5 мг в сутки за 3 месяца до зачатия и с последующим приемом в этой же дозировке в течение первых 12 недель беременности по сравнению с беременными женщинами без ВЗК, которым требуется от 0,4 до 1 мг фолиевой кислоты в день [5–7].

Также не следует забывать, что для терапии ВЗК препараты 5-АСК доступны в виде клизм, пены и свечей. Причем этим формам лекарственных средств следует отдавать предпочтение беременным женщинам с преимущественным поражением прямой и левой части толстой кишки, поскольку их терапевтическое воздействие на слизистую оболочку кишечника максимально, а системные побочные эффекты выражены незначительно [5, 6].

В литературе имеются сведения том, что во время лактации сульфасалазин может присутствовать в грудном молоке в количестве до 50 % от концентрации в плазме крови, в то время как месалазин лишь до 30 % [5]. Поэтому матерям с недоношенными детьми или с детьми до 1 месяца следует рекомендовать избегать приема сульфасалазина.

Токсичность сульфасалазина может проявиться и в виде бесплодия у мужчин путем воздействия препарата на сперму. Исследования показали, что лечение сульфасалазином действительно снижало качество спермы, однако этот эффект обратим при прекращении приема препарата [1, 3]. Поэтому мужчинам, страдающим ВЗК, за 3–4 месяца до зачатия следует рекомендовать альтернативный медикамент [3].

Глюкокортикостероиды (ГКС) могут применяться во время беременности при наличии показаний, а также в случае, когда польза для матери превышает риски для плода. Причем ГКС можно безопасно использовать в любой ситуации:

во время зачатия, беременности и кормления грудью. Однако кортикостероиды следует использовать в минимально возможных дозах для контроля заболевания, поскольку более высокие дозы связаны с возможными неблагоприятными исходами беременности (например, преждевременный разрыв плодных оболочек), а также с повышенным риском гипертонии и гестационного сахарного диабета.

Вместе с тем, в литературе описаны эпизоды супрессии адреналовой системы у новорожденных, матери которых принимали ГКС [8]. В этом случае преимуществом обладают топические кортикостероиды, например, будесонид, эффективность и безопасность которого была подтверждена в исследовании беременных с БК в США [9].

ГКС в незначительном количестве способны попадать в грудное молоко, но клинический риск для новорожденного при этом остается очень низким [1]. С целью минимизации количества препарата в материнском молоке обычно рекомендуется кормить грудью ребенка только через 4 часа после приема кортикостероидов [2]. Однако до сих пор отсутствуют рекомендации относительно длительности грудного вскармливания [3].

Тиопурины являются препаратами резерва при ВЗК и используются в случаях стероидорезистентности и стероидозависимости. Впервые начинать терапию ВЗК с тиопуринов у будущей матери не рекомендуется из-за риска развития панкреатита, лейкопении, а также из-за длительности наступления противовоспалительного эффекта этих препаратов [1].

Информация об эффективности тиопуринов во время беременности и лактации весьма вариабельна. В некоторых научных работах продемонстрировано о низком риске во время беременности и грудного вскармливания азатиоприна, учитывая, что печень плода не экспрессирует инозинат пиррофосфорилазу — фермент, превращающий азатиоприн в его активные метаболиты, защищая будущего ребенка от клинических эффектов препарата [10]. Также не было зарегистрировано повышенного риска недоношенности, врожденных пороков развития или детской неоплазии при исследовании женщин, получающих тиопурины по поводу заболеваний почек и соединительной ткани [10]. Не продемонстрировал повышенный риск врожденных пороков развития плода и метаанализ девяти исследований пациенток с ВЗК, получавших тиопурины во время беременности по сравнению с контрольной группой с ВЗК, не принимавших препараты этой группы [1, 10]. Вместе с тем имеются исследования, показывающие обнадеживающее применение аллопуринола в сочетании с азатиоприном для усиления эффекта низкой дозы этого препарата у женщин, не переносящих терапевтические [1].

Не зарегистрировано большого накопления тиопуринов в грудном молоке и поэтому кормление грудью на фоне терапии препаратов этой группы не противопоказано. Причем кормящим матерям обычно рекомендуют приступать к вскармливанию через 4 часа после приема препарата и соблюдать осторожность при лактации, особенно у младенцев, рожденных с более слабой, чем в норме, иммунной системой [1].

Следует также отметить, что азатиоприн и 6-меркаптопурин отнесены к категории «D», то есть при исследовании на экспериментальных животных во время беременности у них была выявлена цитотоксичность и наличие определенной связи с врожденными дефектами [10].

Метаанализ, проведенный в 2012 г., показал отсутствие изменения качества сперматозоидов у мужчин-пациентов с ВЗК, принимавших азатиоприн, по крайней мере, в течение 3 месяцев до зачатия, а также отсутствие врожденных пороков развития плода [10]. Однако при наличии в анамнезе необъяснимого бесплодия или выкидышей мужчинам следует прекратить прием тиопуринов для улучшения фертильности, по крайней мере, за четыре месяца до зачатия [10].

Антиметаболиты. Метотрексат является, как известно, антиметаболитом фолиевой кислоты, обладая цитотоксическим, иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. Управлением по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США этот препарат отнес к категории «X», так как в экспериментальных исследованиях установлено эмбриотоксическое и тератогенное действие.

При незапланированной беременности на фоне терапии метотрексатом существует риск опасных врожденных пороков развития плода, который составляет 6,6 % по сравнению с фоновым риском 3 %. Это может быть черевато ограничением роста будущего ребенка, гипоплазией надглазничных гребней, аномальной оксификацией черепа, маленькими, низко посаженными ушами, микрогнатиями и аномалиями конечностей [11]. Поэтому женщинам с ВЗК следует рекомендовать воздержаться от беременности не менее 6 месяцев после прекращения приема метотрексата. Учитывая накопление его в грудном молоке в опасных концентрациях для младенца, этот препарат не следует использовать и во время грудного вскармливания.

Противопоказан метотрексат и мужчинам с ВЗК, желающим иметь ребенка, учитывая негативное влияние на сперматогенез, с развитием олигоспермии [11].

Ингибиторы кальциневрина. Циклоспорин А и такролимус являются резервными препаратами при ВЗК. Они назначаются преимущественно в качестве неотложной терапии острого тяжелого стероидорефрактерного ЯК [12]. В настоящее время эти иммуномодуляторы широко используются в трансплан-

тологии и поэтому большинство исследований основаны на опыте пересадки паренхиматозных органов и что касается беременных с ВЗК информации о них крайне недостаточно.

Циклоспорин А и такролимус согласно FDA относится к препаратам категории «С». Исследования на животных высоких доз циклоспорина, в 2–5 раз превышающих рекомендованных для человека, показали наличие эмбрио- и фетотоксичности в виде уменьшения числа нефронов в почках с развитием прогрессирующей почечной недостаточности, системной гипертензии и дефектов межжелудочковой перегородки сердца [13, 14]. Данные метаанализа 15 исследований терапии циклоспорином, проведенных у беременных с аутоиммунными заболеваниями или после трансплантации органов, показали, что частота врожденных уродств совпадает с таковой в общей популяции [13, 15].

Нет однозначных выводов и в отношении грудного вскармливания. С одной стороны, описаны исследования, указывающие на то, что циклоспорин и такролимус выделяется с грудным молоком в минимальных количествах, примерно 0,05 % от материнской дозы и безопасен при грудном вскармливании [12, 15]. С другой стороны, имеются сведения о способности этой группы препаратов накапливаться в грудном молоке и подавлять иммунитет ребенка [12, 15].

Антибиотики могут использоваться при ВЗК для подавления размножения анаэробных бактерий в толстой кишке.

Метронидазол потенциально безопасен только короткими курсами (менее 10 дней) у беременных во втором и третьем триместрах (категория «В»). Назначение его в первом триместре связано с повышенной частотой возникновения у плода орофациальных пороков развития: расщелины губы и неба [16]. Не применяется метронидазол и при лактации из-за возникновения у детей диареи, вторичной непереносимости лактозы и кандидоза [2]. А если женщины получили разовую дозу метронидазола, то возобновить грудное вскармливание могут только через 12–24 часа [2].

Ципрофлоксацин отнесен к категории «С» и использование его при беременности не рекомендовано из-за повышенного поглощения препарата костной тканью плода с последующим формированием дефектов развития хрящевой и костной тканей у ребенка [2]. Не доказана безопасность применения ципрофлоксацина и во время грудного вскармливания, а женщинам, получившим однократную дозу ципрофлоксацина, рекомендуется возобновить лактацию только через 48 часов [2].

Рифаксимин является относительно новым лекарственным средством и входит в список препаратов категории «С», поскольку его влияние на плод и передача при грудном вскармливании до сих пор не установлены. Хотя теоре-

тически, рифаксимин — невсасывающийся антибиотик с широким спектром действия и, предположительно, после приема не должен попадать в кровь или грудное молоко. Однако из-за недостаточного количества исследований его также пока нельзя безопасно рекомендовать беременным с ВЗК.

Генно-инженерная биологическая терапия. Появлению генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) при ВЗК способствовал большой прорыв в изучении молекулярных механизмов воспаления. В результате были синтезированы две группы этих препаратов: антитела к фактору некроза опухоли α (анти-ФНО- α) — инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол и антиинтегрины или препараты, блокирующие экспрессию молекул адгезии — ведолизумаб, натализумаб. Однако эффективность препаратов ГИБТ в острый период невысока. Это связано с целенаправленностью (на цитокины или адгезивные детерминанты) их действия, в результате чего противовоспалительный эффект проявляется лишь через недели или даже месяцы.

Ингибиторы ФНО- α — это гуманизированные рекомбинантные моноклональные антитела IgG1, которые с высокой аффинностью нейтрализуют цитокин — ФНО- α , фиксируют комплемент, индуцируют апоптоз Т-клеток, тормозят миграцию лейкоцитов [17]. Инфликсимаб состоит из человеческого и мышинового компонентов, а адалимумаб представлен полностью гуманизированными человеческими антителами [13].

Активный транспорт через плаценту от матери к плоду ингибиторов ФНО- α , как и естественных антител, относящихся к классу IgG1, начинается с 17 недели беременности: причем большая часть переносится в третьем триместре и продолжается вплоть до родов, что способствует наличию неонатального Fc-рецептора на плаценте [1, 2]. В исследованиях показано, что у новорожденных из-за особенностей метаболизма антител уровень ингибитора ФНО- α в крови может значительно превышать материнские за исключением цертолизумаба пэгол [18]. Учитывая значительную трансплацентарную передачу этих препаратов, ранее было категоричное убеждение об отмене применения анти-ФНО терапии во втором-третьем триместрах беременности из-за опасения развития, в первую очередь, неонатальной иммуносупрессии и нарушений в формировании иммунной системы плода. Однако в настоящее время появляется все больше исследований, ставящих под сомнение эти риски [2]. Еще одним аргументом в пользу целесообразности продолжения биологической терапии во время беременности оказались данные о повышении частоты обострений на поздних сроках беременности после ее отмены [2].

Цертолизумаба пэгол является пегилированным Fab-фрагментом гуманизированного анти-ФНО- α моноклонального антитела [13, 18]. Причем Fab-

фрагмент проникает через плаценту путем пассивной диффузии, поэтому концентрация препарата в пуповинной крови плода оказывается гораздо ниже, в отличие от таковой при применении инфликсимаба, адалимумаба или голиумаба, и препарат не обнаруживается в плазме крови новорожденного [13]. Эти незначительные клинически незначимые концентрации позволяют использовать цертолизумаб пэгол у беременных с ВЗК вплоть до родоразрешения [18].

Ведолизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, которое связывается с интегрином $\alpha 4\beta 7$, экспрессируемых на поверхности Т-клеток, с последующей селективной блокадой миграции лейкоцитов в стенке кишечника и подавлением воспалительного процесса. Аналогично препаратам анти-ФНО- α , ведолизумаб проникает через плаценту, достигая максимум в третьем триместре, с линейным нарастанием концентрации с течением беременности. Однако, несмотря на отсутствие тератогенного действия при исследовании на экспериментальных животных [2, 19, 20], весомых клинических исследований о безопасности ведолизумаба при беременности нет.

Резюмируя вышеизложенное, безопасность препаратов для лечения ВЗК при беременности с учетом FDA показана в таблице.

Безопасность препаратов для лечения ВЗК при беременности (ЕССО rating), 2015 г.

Безопасные	Вероятно, безопасные	Противопоказаны
Оральные 5 АСК (В) (месалазин)	Ифликсимаб (В)	Метотрексат (Х)
Топические 5 АСК (В)	Адалимумаб (В)	Талидомид (Х)
Сульфасалазин (В)	Цертолизумаб Циклоспорин (С)	6-тиогуанин (Х)
Кортикостероиды (С)	Такролимус Будесонид (В)	
Азатиоприн (D)	Метронидазол (В)	
6-меркаптопурин (D)	Ципрофлоксацин (С)	
	Рифаксимин (С)	

Подводя итог, необходимо отметить, что планирование беременности при ВЗК, динамическое наблюдение и своевременная коррекция терапии при высокой активности патологического процесса способствует предотвращению неблагоприятных исходов как со стороны будущей матери, так и со стороны будущего ребенка. Задача врача-гастроэнтеролога — осведомить планирующих свою семью женщину и мужчину, страдающих ВЗК, о разрешенных препаратах на различных этапах планирования беременности, о возможных рисках и о последствиях для будущего поколения. Применение во время беременности препаратов 5-АСК, кортикостероидов, тиопуринов и биологических препаратов безопасно и не сопровождается значительными неблагоприятными исходами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Pregnancy* and inflammatory bowel diseases: current perspectives, risks and patient management / P. Hosseini-Carroll [et al.] // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 6 (4). P. 156–71.
2. *Inflammatory Bowel Disease and Reproductive Health: from fertility to pregnancy — a narrative review* / C. Ronchetti [et al.] // *Nutrients*. 2022. Vol. 14 (8). P. 1591.
3. Ng, S. W. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy / S. W. Ng, U. Mahadevan // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2013. Vol. 9. P. 161–174.
4. Sachdeva, P. Drug use in pregnancy; a point to ponder! / P. Sachdeva, B. G. Patel, B. K. Patel // *Indian J. Pharm. Sci.* 2009. Vol. 71. P. 1–7.
5. *Optimizing* clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid) in inflammatory bowel disease / C. Williams [et al.] // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2011. Vol. 4. P. 237–248.
6. *Pregnancy* outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis / R. Rahimi [et al.] // *Reprod. Toxicol.* 2008. Vol. 25. P. 271–275.
7. *Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies* / R. D. Wilson [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2007. Vol. 29. P. 1003–1026.
8. Tegethoff, M. Effects of intrauterine exposure to synthetic glucocorticoids on fetal, newborn, and infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in humans: a systematic review / M. Tegethoff, C. Pryce, G. Meinschmidt // *Endocr. Rev.* 2009. Vol. 30. P. 753–789.
9. *Budesonide* induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy / D. B. Beaulieu [et al.] // *Infl. amm. Bowel. Dis.* 2009. Vol. 15. P. 25–28.
10. *Pregnancy* outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy / L. H. Goldstein [et al.] // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2007. Vol. 79. P. 696–701.
11. French, A. E. Effect of methotrexate on male fertility / A. E. French, G. Koren // *Can. Fam. Physician.* 2003. Vol. 49. P. 577–578.
12. *Cyclosporine* treatment of severe ulcerative colitis during pregnancy / P. Bertschinger [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* 1995. Vol. 90 (2). P. 330.
13. Гаус, О. В. Возможности применения биологической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника на фоне беременности / О. В. Гаус, В. А. Ахмедов, Т. С. Жаброва // *Лечащий врач*. 2018. № 2. С. 38–40.
14. Stein, D. J. *Inflammatory Bowel Disease. A Point of Care Clinical Guide* / D. J. Stein, R. Shaker // Springer International Publishing Switzerland. 2015. P. 244.
15. *Pregnancy* outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis / Oz. V. Bar [et al.] // *Transplantation*. 2001. Vol. 71 (8). P. 1051–1055.
16. *Воспалительные* заболевания кишечника и беременность: от мирового опыта к собственным наблюдениям / М. И. Скалинская [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 143 (7). С. 184–191.
17. *Do* infant serum levels of biologic agents at birth correlate with risk of adverse outcomes? Results from the PIANO Registry / U. Mahadevan [et al.] // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. S91–S92.

18. *Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study* / X. Mariette [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2018. Vol. 77 (2). P. 228–233.

19. *Letter: vedolizumab drug levels in cord and maternal blood in women with inflammatory bowel disease-authors' reply* / U. Mahadevan [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018. Vol. 48. P. 388–9.

20. *Czech IBD Working Group. Safety of ustekinumab and vedolizumab during pregnancy — pregnancy, neonatal and infant outcome: a prospective multicenter study* / K. Mitrova [et al.] // *J. Crohns. Colitis.* 2022. jjac086. Epub ahead of print.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Борис А. М., Савченко М. А. Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек	3
Сорока Н. Ф. Иммуноглобулин G4-связанное заболевание: клинические проявления, диагностика, лечение	10
Сорока Н. Ф., Иваишков Е. В. Бессимптомная гиперурикемия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца	24
Трисветова Е. Л. Причины хронического кашля и лекарственно-индуцированный кашель	36
Ягур В. Е., Достанко Н. Ю., Апанасович В. Г. Диагностические возможности и преимущества оценки минеральной плотности костной ткани у ревматологических больных в рамках анализа композиционного состава тела методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии	45
Ягур В. Е., Достанко Н. Ю., Зыбалова Т. С. Анализ композиционного состава тела у ревматологических больных с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии	50
Апанасович В. Г. Кожный синдром при системном склерозе	59
Григорчук И. П. Аортопатии при ревматических заболеваниях	64
Кошелев В. К., Милькаманович В. К., Хидченко С. В. Парапротеинемические гемобластозы в практике терапевта	74
Курченкова В. И., Капралов Н. В., Шоломицкая-Гулевич И. А. Изучение пищевого анамнеза при энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения. Диета FODMAP	79
Курченкова В. И., Капралов Н. В., Шоломицкая-Гулевич И. А. Классификация расстройств, связанных с глутеном. Диагностические возможности	88
Паторская О. А. Сеть Chiari у лиц с наследственными нарушениями соединительной ткани	104
Сиденко В. М., Полянская А. В. Основные диагностические симптомы и признаки воспалительного поражения аорты при ревматических заболеваниях	112
Полянская А. В., Сиденко В. М. К вопросу о венозных тромбозах у беременных	118
Сирош О. П. Дифференциальная диагностика при миопатическом синдроме	132
Тушина А. К. Анти CD19 CAR-T клеточная терапия у пациентов с системной красной волчанкой	139
Федорович С. Е. Системные проявления анкилозирующего спондилита	146
Хидченко С. В. Проявления постковидного синдрома в практике ревматолога	150
Чижев К. А. Принципы ведения пациентов с волчаночным нефритом	155
Чижев К. А. Современные терапевтические схемы при различных морфологических вариантах волчаночного нефрита	166
Шоломицкая-Гулевич И. А., Капралов Н. В., Курченкова В. И. Беременность и лечение воспалительных заболеваний кишечника: взгляд гастроэнтеролога	176
Литература	187

ISBN 978-985-21-1322-9



9 789852 113229