Том 11 • № 3 (36) • 2024

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ВЕСТНИК МЕДСИ

Основан в 2009 г.

Главный редактор
доктор медицинских наук, профессор,
медицинский директор АО «Группа компаний «МЕДСИ»
Семенякин Игорь Владимирович

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Главный редактор
Семенякин Игорь Владимирович, д.м.н., профессор

Научные редакторы
Абрамов Игорь Сергеевич, д.м.н., профессор – хирургия
Резник Елена Владимировна, д.м.н., профессор – терапия

Ученый секретарь
Кира Евгений Федорович, д.м.н., профессор

Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник МЕДСИ» Том 11, № 3 (36), 2024

Журнал основан в 2009 г.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации:
ПИ № ФС 77-34959 от 13.01.2009
ISSN: 2949-4613
Периодичность: 4 номера в год

Редакционная коллегия
Гавриленко А.В., академик РАН, д.м.н., профессор
Переходов С.Н., член-корр. РАН, д.м.н., профессор
Коломбо А., профессор (Италия)
Беленький А., профессор (Израиль)
Стойкович С., профессор (Сербия)
Раймерс Б., профессор (Италия)
Хо Лам, профессор (Китай)
Бартал Г., профессор (Израиль)

Редакционный совет
Терапевтические специальности
Щербаков П.Л., д.м.н., профессор
Охлопков В.А., д.м.н., профессор
Конева Е.С., д.м.н., профессор
Шаповаленко Т.В., д.м.н., профессор
Ледин Е.В., к.м.н.
Мочалова А.С., к.м.н.
Курдина М.И., д.м.н., профессор
Мамаев Х.К., д.м.н., профессор
Шестакова И.В., д.м.н., профессор
Гребнева О.С., к.м.н.
Аникеева О.Ю., д.м.н.
Борисова М.А., д.м.н., профессор

Хирургические специальности
Осиев А.Г., д.м.н., профессор
Котов С.В., д.м.н., профессор
Орлов А.А., д.м.н., профессор
Коссович М.А., д.м.н., профессор
Жуманова Е.Н., д.м.н., профессор
Хвастунов Р.А., д.м.н., профессор
Трубилин А.В., к.м.н.
Лапина И.А., д.м.н., профессор
Плохов В.Н., д.м.н., профессор
Адамян Р.Т., д.м.н., профессор
Волков С.В., к.м.н.
Гаджиев Н.К., д.м.н., профессор
Тян А.Г., к.м.н.
Ветшев Ф.П., д.м.н., профессор
Шиповский В.Н., д.м.н., профессор

Учредитель
Акционерное общество «Группа компаний «Медси»:
123056, г. Москва, Грузинский переулок, д. 3А
Телефон: +7 (495) 182-80-37
Сайт: https://medsi.ru

Редакция журнала доводит до сведения читателей, что в издании соблюдаются принципы международной организации «Комитет по издательской этике» (Committee On Publication Ethics – COPE).

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции. При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Вестник МЕДСИ» обязательна.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Правила для авторов размещены на сайте журнала:
https://vestnik.medsi.ru

Издатель
ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»:
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12
Телефон: +7 (495) 921-39-07
Сайт: https://www.geotar.ru

Все права защищены.
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2024.

Верстка: Килимник А.И.
Корректор: Маурина Е.В.
Выпускающий редактор: Попова О.Г., popova@geotar.ru

Подписано в печать 13.09.2024.
Дата выхода в свет 27.09.2024.
Тираж 150 экземпляров.
Формат 60×90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 8,5.

Отпечатано в ООО «Фотоэксперт»:
109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42.
Заказ №

Цена свободная.

Editor-in-Chief

Igor V. Semenyakin, MD, PhD, Professor

Scientific Editors

Igor S. Abramov, MD, PhD, Professor – Surgery
Elena V. Reznik, MD, PhD, Professor – Therapy

Scientific Secretary

Evgeniy F. Kira, MD, PhD, Professor

Scientific-Practical Peer-Reviewed Journal "MEDSI Bulletin" Vol. 11, No. 3 (36), 2024

The journal was founded in 2009

Mass media registration certificate:
PI FS 77-34959 from 13.01.2009
ISSN: 2949-4613
Periodicity: 4 issues per year

Editorial Board

A.V. Gavrilenko, Academician of RAS, MD, PhD, Professor (Russian Federation)
S.N. Perekhodov, Corresponding Member of RAS, MD, PhD, Professor (Russian Federation)
A. Colombo, Professor (Italy)
A. Belenky, Professor (Israel)
S. Stojkovic, Professor (Serbia)
B. Reimers, Professor (Italy)
Lam Ho, Professor (China)
G. Bartal, Professor (Israel)

Editorial Council

Therapeutic specialties

P.L. Shcherbakov, MD, PhD, Professor
V.A. Okhlopkov, MD, PhD, Professor
E.S. Koneva, MD, PhD, Professor
T.V. Shapovalenko, MD, PhD, Professor
E.V. Ledin, PhD
A.S. Mochalova, PhD
M.I. Kurdina, MD, PhD, Professor
Kh.K. Mamaev, MD, PhD, Professor
I.V. Shestakova, MD, PhD, Professor
O.S. Grebneva, PhD
O.Yu. Anikeeva, MD, PhD
M.A. Borisova, MD, PhD, Professor

Surgical specialties

A.G. Osiev, MD, PhD, Professor
S.V. Kotov, MD, PhD, Professor
A.A. Orlov, MD, PhD, Professor
M.A. Kossovich, MD, PhD, Professor
E.N. Zhumanova, MD, PhD, Professor
R.A. Khvastunov, MD, PhD, Professor
A.V. Trubilin, PhD
I.A. Lapina, MD, PhD, Professor
V.N. Plokhov, MD, PhD, Professor
R.T. Adamyan, MD, PhD, Professor
S.V. Volkov, PhD
N.K. Gadzhiev, MD, PhD, Professor
A.G. Tyan, PhD
F.P. Vetshev, MD, PhD, Professor
V.N. Shipovsky, MD, PhD, Professor

Founder
Joint Stock Company "MEDSI Group of Companies":
Gruzinsky lane, 3A, Moscow, 123056, Russia
Phone: +7 (495) 182-80-37
Website: https://medsi.ru

Journal follows the standards of publication ethics of international organization «Committee On Publication Ethics» (COPE).

No part of the publication can be reproduced without the written consent of editorial office. Any reprint of publications with permission of editorial office should obligatory contain the reference to "MEDSI Bulletin" provided the work is properly cited.

Responsibility for authenticity information contained in the advertisement materials are borne by advertisers.

The rules for authors are available on the website:
https://vestnik.medsi.ru

Publisher
GEOTAR-Media Publishing Group:
Sadovnicheskaya str., 11/12, Moscow, 115035, Russia
Phone: + 7 (495) 921-39-07
Website: https://www.geotar.ru

All rights reserved.
© GEOTAR-Media Publishing Group, 2024.

Layout: A.I. Kilimnik
Proofreader: E.V. Maurina
Desk editor: O.G. Popova, popova@geotar.ru

Signed in print: 13.09.2024.
Publication date 27.09.2024.
Circulation of 150 copies.
Format 60×90 1/8.

Offset printing. Print. sh. 8,5.

Printed in LLC «Photoexpert»:
109316, Moscow, Volgogradsky Prospect, 42.
Order No

Uncontrolled price.

Содержание

ОТ РЕДАКЦИИ 5

Резник Е.В., Панченко А.В., Голухов Г.Н., Арутюнов Г.П. 6

115 лет плодотворной работы: вклад в науку кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета/ пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Плохов В.Н., Косякова А.М., Сбоенко К.В. 15

Роль биопсии сторожевых лимфатических узлов при меланоме кожи

Резник Е.В., Азарова А.Н., Устюжанин Д.В., Остроумов Е.Н., Голухов Г.Н. 24

Миокардит с исходом в воспалительную кардиомиопатию: обзор литературы и клиническое наблюдение

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Аракелян А.С., Баранова А.А., Затейщикова А.А., Резник Е.В. 35

Значение диагностики синдрома апноэ во сне при ведении резистентной артериальной гипертензии и метаболического синдрома: на примере клинического наблюдения

Резник Е.В., Хачирова Э.А., Герасимова Н.О., Воинова В.Ю., Смирнов А.П. 44

Особенности и сложности диагностики синдрома Бругада на примере клинического наблюдения

Резник Е.В., Яровой М.Д., Афанасьева М.А., Сулейманова Ф.А., Григорьевская А.С., Семенякин И.В. 51

Семейная средиземноморская лихорадка: клиническое наблюдение

Манафихи М.А., Орлов А.А. 56

Удаление остеомы лобной области с одномоментным восстановлением костного дефекта рентгеноконтрастным костным цементом полиметилметакрилатом

Резник Е.В., Яровой М.Д., Гурко В.Ю., Маршала С.Н., Семенякин И.В. 60

Гранулематоз с полиангиитом у пациента молодого возраста

ИНФОРМАЦИЯ 67

Contents

EDITORIAL

Reznik E.V., Panchenko A.V., Golukhov G.N., Arutyunov G.P. 6

115 years of rewarding work: contribution to the science of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Faculty of Medicine/ Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Institute of Clinical Medicine of the Pirogov Russian National Research University

ANALYTICAL REVIEWS

Plokhov V.N., Kosyakova A.M., Sboenko K.V. 15

The role of biopsy of sentinel lymph nodes in skin melanoma

Reznik E.V., Azarova A.N., Ustyuzhanin D.V., Ostroumov E.N., Golukhov G.N. 24

Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: a literature review and case report

CLINICAL OBSERVATIONS

Arakelyan A.S., Baranova A.A., Zateyshchikova A.A., Reznik E.V. 35

The clinical significance of the diagnosis of sleep apnea syndrome in the therapeutic department in the treatment of a patient with resistant hypertension and metabolic syndrome

Reznik E.V., Khachirova E.A., Gerasimova N.O., Voinova V.Y., Smirnov A.P. 44

Features of diagnosis of Brugada syndrome using the example of a clinical case

Reznik E.V., Iarovoi M.D., Afanaseva M.A., Suleimanova F.A., Grigorievskaya A.S., Semeniakin I.V. 51

Clinical case: familial mediterranean fever

Manafikhi M.A., Orlov A.A. 56

Removal of osteoma in the forehead area and restoration of the cavity with radiopaque bone cement polymethyl methacrylate

Reznik E.V., Iarovoi M.D., Gurko V.Yu., Marshala S.N., Semenyakin I.V. 60

Granulomatosis with polyangiitis in a young patient

INFORMATION 67

Уважаемые коллеги, сотрудники и друзья!

В этом году кафедра пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины (ранее кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета) Российского национального исследовательского университета имени Н.И. Пирогова отмечает знаменательную дату – 115 лет со дня своего основания. Это важное событие не только для нас, но и для всей медицинской науки и образования в России. От лица ГК «МЕДСИ» искренне поздравляю вас с этим праздником!

В современном мире успешное развитие медицинской науки невозможно без тесной связи между теорией и практикой, а наши совместные проекты – это возможность не только интеграции научных исследований в клиническую практику, но и создания передовых решений для здравоохранения. Мы гордимся тем, что являемся клинической базой для кафедры и видим огромный потенциал в расширении нашего взаимодействия.

Мы уверены, что дальнейшее сотрудничество наших организаций позволит активно развивать новые подходы к обучению врачей, внедрять современные технологии и способствовать развитию медицинской науки. Совместный научный потенциал ГК «МЕДСИ» и кафедры создаст возможности для реализации инновационных проектов, которые будут служить на благо пациентов и медицинского сообщества.

Желаем сотрудникам кафедры дальнейших успехов, научных открытий и надеемся на плодотворное взаимодействие.

С уважением,
Игорь Владимирович Семенякин,
доктор медицинских наук, профессор,
медицинский директор ГК «МЕДСИ»

Резник Е.В.[1–3], Панченко А.В.[1], Голухов Г.Н.[2], Арутюнов Г.П.[1]

115 лет плодотворной работы: вклад в науку кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета/пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация
[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», 119415, г. Москва, Российская Федерация
[3] Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Статья посвящена 115-й годовщине создания кафедры пропедевтики внутренних болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Показана история создания и становления кафедры. Представлены задачи кафедры пропедевтики и ее роль в формировании клинического мышления врача, без которого невозможно обучение на кафедрах терапевтического и хирургического профиля. Дано краткое описание основных научных и научно-педагогических направлений деятельности кафедры. Показана преемственность научных исследований. Приведены основные научные направления деятельности кафедры с начала 80-х годов XX в.: изучение реологических свойств крови при ишемической болезни сердца, дието-медикаментозное лечение ишемической болезни сердца, создание комбинированных средств для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, комбинированных мазевых средств для лечения заболеваний кожи и внутренних органов. Показаны хорошие результаты при лечении мазевыми формами стенокардии, нарушений ритма сердца, гипертонической болезни, заболеваний суставов, онихомикозов, атопического дерматита, рецидивирующего герпеса, синдрома бронхиальной обструкции. Достигнуты результаты в снижении острой заболеваемости при применении местных средств. Проводились работы по внедрению методов низкоинтенсивной лазеротерапии в лечении заболеваний внутренних органов, кожи, ЛОР-органов. Большое внимание всегда уделялось электрокардиографическим исследованиям. С 2020 г. под руководством доктора медицинских наук Е.В. Резник открыты новые научные направления работы кафедры. Изучается патология сердечно-сосудистой системы при редких/орфанных системных инфильтративных заболеваниях, значение биомаркеров и современных инструментальных методов исследования в диагностике и лечении различной кардиологической патологии, исследуются факторы риска и поражения органов-мишеней на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, проблемы кардиоонкологии, кардиоэндокринологии, кардионеврологии, кардиоревматологии, кардиогеронтологии, особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 и ее отдаленные последствия, особенности ведения и профилактики осложнений у пациентов после ангиографических и кардиохирургических вмешательств.

Ключевые слова: история кафедры пропедевтики внутренних болезней; значение пропедевтики внутренних болезней в формировании клинического мышления врача; реологические свойства крови при ишемической болезни сердца (ИБС); чрескожное введение лекарственных средств; диетотерапия при ИБС; внутренняя вязкость эритроцитов; возможности комбинированных трансдермальных средств в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, онихомикозов, бронхообстркутивного синдрома, атопического дерматита, рецидивирующего герпеса

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Резник Е.В., Панченко А.В., Голухов Г.Н., Арутюнов Г.П. 115 лет плодотворной работы: вклад в науку кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета/пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова // Вестник МЕДСИ. 2024. Т. 11, № 3. С. 6–14. DOI: https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-6-14

Статья поступила в редакцию 06.08.2024. **Принята в печать** 06.09.2024.

Reznik E.V.[1–3], Panchenko A.V.[1], Golukhov G.N.[2], Arutyunov G.P.[1]

115 years of rewarding work: contribution to the science of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Faculty of Medicine/Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Institute of Clinical Medicine of the Pirogov Russian National Research University

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation
[2] City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelieva, 119415, Moscow, Russian Federation
[3] JSC MEDSI Group of Companies, 123056, Moscow, Russian Federation

Abstract

The article is devoted to the 115th anniversary of the establishment of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Pirogov Russian National Research University. The history of the creation and formation of the department is shown. The tasks of the Department of Propaedeutics and its role in the formation of clinical thinking of a doctor are shown, without which training in the departments of therapeutic and surgical profile is not possible. A brief description of the main scientific and scientific-pedagogical activities of the department is given. The continuity of scientific research is shown. The main scientific directions of the department's activity since the beginning of the 80s of the 20th century are given. These are the study of the rheological properties of blood in coronary heart disease, dietary and drug treatment of coronary heart disease, the creation of combined drugs for the treatment of diseases of the gastrointestinal tract, combined ointments for the treatment of diseases of the skin and internal organs. Good results have been shown in the treatment of ointment forms of angina pectoris, cardiac arrhythmias, hypertension, joint diseases, onychomycosis, atopic dermatitis, recurrent herpes, bronchial obstruction syndrome. Results have been achieved in reducing acute morbidity with the use of local remedies. Work was carried out on the introduction of low-intensity laser therapy methods in the treatment of diseases of internal organs, skin, and ENT organs. Great attention was constantly paid to electrocardiographic studies. Since 2020, new scientific areas of work of the department have been opened under the leadership of Dr. E.V. Reznik. The pathology of the cardiovascular system in rare/orphan systemic infiltrative diseases is studied, the importance of biomarkers and modern instrumental research methods in the diagnosis and treatment of various cardiological pathologies, risk factors and lesions of target organs at various stages of the cardiovascular continuum, problems of cardio-oncology, cardioendocrinology, cardioneurology, cardiorheumatology, cardiogerontology, features of the new coronavirus infection COVID-19 and its long-term consequences, features of management and prevention of complications in patients after angiographic and cardiac surgery.

Keywords: history of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases; importance of propaedeutics of internal diseases in the formation of a doctor's clinical thinking; rheological properties of blood in coronary heart disease; percutaneous administration of medicines; diet therapy for coronary heart disease; internal viscosity of red blood cells; possibilities of combined transdermal agents in the treatment of diseases of the musculoskeletal system, onychomycosis, bronchopulmonary syndrome, atopic dermatitis, recurrent herpes

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Reznik E.V., Panchenko A.V., Golukhov G.N., Arutyunov G.P. 115 years of rewarding work: contribution to the science of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Faculty of Medicine/Propaedeutics of Internal Diseases No. 2, Institute of Clinical Medicine of the Pirogov Russian National Research University. MEDSI Bulletin. 2024; 11 (2): 6–14. DOI: https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-6-14 (in Russian)

Received 06.08.2024. **Accepted** 06.09.2024.

В 2024 г. исполняется 115 лет с момента основания кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета (с 2024 г. – кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Созданная в 1909 г. на базе медицинского факультета Московских высших женских курсов кафедра пропедевтики внутренних болезней до настоящего времени с успехом выполняет свою главную роль – подготовку врачей по специальности «Лечебное дело». Самой важной задачей кафедры является формирование так называемого «клинического мышления» – умения выявлять основные клинические симптомы заболеваний, оценивать их диагностическое значение, взаимоотношения с другими симптомами и признаками, группировать симптомы в синдромы, на их основании поставить диагноз, подтвердить его данными инструментальных и лабораторных методов исследований. Пропедевтика внутренних болезней – отдельная дисциплина, разрабатывающая и преподающая методику, которой пользуются врачи любой специальности для постановки клинического диагноза. В последние годы на кафедре внедрены самые современные методы обучения, включающие симуляторы различного уровня, VR-тренажеры, интерактивные образовательные продукты и др.

Помимо учебной работы, на протяжении 115 лет существования на кафедре проводились различные исследования в области медицины, актуальность которых определялась уровнем развития медицинской науки в определенный период времени. Преемственность научных направлений кафедры сохраняется и по сей день.

Заслугой первого заведующего кафедрой, профессора В.Е. Предтеченского стала разработка лабораторных методов диагностики различных заболеваний. Затем кафедрой руководили такие выдающиеся клиницисты, как Д.Д. Плетнев, С.И. Ключарев, В.Н. Виноградов, М.М. Невядомский, М.А. Волин. Особый период в развитии кафедры связан с именем ее заведующего профессора А.А. Шелагурова, крупнейшего отечественного специалиста в области панкреатологии, автора популярного учебника для студентов медицинских институтов «Методы исследования в клинике внутренних болезней».

Одним из важных направлений кафедры в конце 70-х – начале 80-х годов XX в. было изучение реологических свойств крови, преимущественно при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Оценивалось значение нарушения различных показателей реологических свойств крови в патогенезе заболеваний внутренних органов. Реологические свойства крови изучались при помощи ротационных вискозиметров, которые изготавливались по индивидуально разработанным чертежам. Большую работу в этом направлении проводил ассистент, затем доцент, в дальнейшем профессор П.Х. Джанашия. Им проводилось изучение реологических свойств крови при приобретенных и врожденных пороках сердца, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН). Он разработал модель агрегометра-вискозиметра (1988), совмещающего достоинства соосно-цилиндрического вискозиметра со свободно плавающим внутренним цилиндром системы В.Н. Захарченко (1965) и агрегометра, регистрирующего кинетику агрегации и дезагрегации эритроцитов (по методике H. Schmid–Schonbein, 1977). Он принимал участие в организации и оснащении реологической лаборатории. Изучалась электофоретическая подвижность эритроцитов. Для этого была изготовлена горизонтальная камера, в которой электрофоретическая подвижность эритроцитов оценивалась методом микроэлектрофореза. В связи с диаметром прекапиллярных сфинктеров 2,75–5 мкм при среднем диаметре эритроцитов 7,5 мкм, прохождение форменных элементов через эти образования сопровождается их вытягиванием и гантелевидной деформацией. В таких условиях для успешного прохождения прекапиллярных сфинктеров имеет значение деформируемость эритроцитов, которая оценивалась по скорости фильтрации через 5-микронные керамические фильтры.

Профессор В.В. Мурашко возглавлял кафедру пропедевтики внутренних болезней с 1974 по 1993 г. Ему принадлежала идея исследования биофизических свойств эритроцитов. Им предложен термин «внутренняя вязкость эритроцитов». Исследование проводилось на основании оценки поглощения ультразвуковых колебаний эритроцитами. Были разработаны и изготовлены прибор, позволяющий оценивать поглощающую способность эритроцитов, и специальная камера для измерения, определен метод стандартизации (ультрацентрифугирование), позволивший приводить все пробы крови к единому гематокриту. Был защищен патент на изобретение «Способ определения внутренней вязкости эритроцитов» SU 1108359. Авторы: В.В. Мурашко, А.В. Панченко, В.А. Панченко, Н.И. Шабашова. Данным методом были обследованы более 5 тыс. пациентов.

Показано, что повышение внутренней вязкости эритроцитов встречается при различных формах ИБС, остром нарушении мозгового кровообращения, аортальных пороках сердца, после операций на сердце с применением аппаратов искусственного кровообращения. Метод показал высокую чувствительность и специфичность. Значительное повышение внутренней вязкости эритроцитов (ВВЭ) отмечалось при всех формах ИБС, даже у пациентов со стенокардией при отсутствии признаков стеноза коронарных артерий на коронароангиографии. Исследование показало большое значение нарушений реологических и биофизических

свойств крови (повышения ВВЭ) в патогенезе приступа стенокардии и ишемии миокарда, помимо сужения коронарных артерий атеросклеротической бляшкой и их спазма. Такие нарушения ухудшают кровоснабжение тканей на уровне микрососудистого русла. На основании этих данных был защищен патент на изобретение: «Способ диагностики ишемической болезни сердца», авторское свидетельство СССР № 694181. SU 1126288. Авторы: В.В. Мурашко, А.В. Панченко, А.В. Струтынский, Н.И. Шабашова.

Была проведена работа по выявлению факторов, повышающих ВВЭ и снижающих этот показатель. Было установлено, что значительное повышение ВВЭ отмечено через 24 ч после липидной нагрузки (употребление концентрированных молочных продуктов, животных жиров). Именно в этот период у больных увеличивалась частота сердечно-сосудистых инцидентов. Ухудшение (повышение) других реологических показателей (кажущаяся вязкость крови, предел текучести, коэффициент агрегации эритроцитов) отмечалось через 2 ч после липидной нагрузки. Нормализация этих показателей происходила через 1 сут. Повышение ВВЭ может провоцироваться физической нагрузкой (велоэргометрическая проба). При этом повышения ВВЭ в результате липидных и физических нагрузок не отмечалось у не страдавших ИБС.

Были найдены способы снижения ВВЭ. Один из них – соблюдение разработанных диетических рекомендаций. Эффект отмечен через 4 мес от начала диетотерапии. Выявлена способность ибупрофена после 10 дней приема снижать некоторые реологические показатели, в том числе ВВЭ. Был защищен патент на изобретение «Средство, ускоряющее нормализацию показателей вязкости крови» SU 1253646, авторское свидетельство СССР № 639550; авторы: В.В. Мурашко, П.Х. Джанашия, А.В. Панченко, Е.Г. Шуганов, Ю.А. Владимиров, М.Ч. Эльдаров, Ш.Л. Алтунян. Эти работы, по-видимому, стали предшественниками дезагрегантной и гиполипидемической терапии, широко используемой в эру доказательной медицины.

По результатам исследований ассистентом А.В. Панченко под руководством профессора В.В. Мурашко защищена кандидатская диссертация на тему «Клинико-диагностическое значение изменения внутренней вязкости эритроцитов при ишемической болезни сердца и пути ее коррекции». Показано значение изменений реологических свойств крови при ИБС в патогенезе развития ишемии миокарда, помимо атеросклероза и спазма коронарных артерий, влияние диетических факторов на показатели вязкости крови и перекисного окисления липидов (ПОЛ), необходимость строгого соблюдения диеты при лечении ИБС, помимо назначения гиполипидемических препаратов.

В.В. Мурашко был разработан метод дието-медикаментозного лечения атеросклероза (термин предложен самим автором). В работе по оценке эффективности метода принимали участие большинство сотрудников кафедры. Проводилось исследование влияния употребления молочных продуктов, животных жиров на течение ИБС. Оценивали клиническую картину заболевания, влияние употребления продуктов на показатели вязкости крови, внутренней вязкости эритроцитов, деформируемость эритроцитов, уровень липидов сыворотки крови, электрофоретическую активность эритроцитов, показатели ПОЛ. Оценку показателей ПОЛ проводил доцент А.К. Журавлев. Было показано негативное влияние концентрированных молочных продуктов и животных жиров на течение ИБС. Употребление молочных продуктов приводило к ухудшению реологических свойств крови, повышало уровень гидроперекисей липидов.

В то же время исключение из рациона питания молочных продуктов (особенно концентрированных), животных жиров приводило к снижению уровня липопротеинов (в течение 3–4 мес), снижению относительной вязкости крови, ВВЭ (в течение 3–4 мес соблюдения диеты). Важно, что после липидной нагрузки у больных и здоровых, имеющих низкий уровень липопротеинов, прирост их уровня был относительно небольшим, но повышение уровня гидроперекисей липидов было очень высоким. В то же время у пациентов с высоким исходным уровнем липопротеинов липидная нагрузка приводила к значительному повышению уровня липидов, но повышение уровня гидроперекисей было минимальным. Можно предположить, что липопротеины в какой-то степени обладают защитным действием, снижая уровень гидроперекисей липидов, обладающих повреждающим действием и играющих важную роль в развитии атеросклероза. Полученные результаты, по-видимому, способствовали производству обезжиренной молочной продукции в нашей стране.

В дополнение к диетическим рекомендациям В.В. Мурашко использовал прописи сложных порошков для приема внутрь для лечения ИБС, в состав которых входили папаверин, дибазол, сальсолидин, амидопирин, теофиллин, магния сульфат, т.е. гипотензивные, седативные, антиагрегантные, антиоксидантные препараты. Это был своеобразный прообраз «полипилл», которые входят в современные клинические рекомендации.

Аспирантом Н.М. Абдуразаковым под руководством профессора В.В. Мурашко защищена кандидатская диссертация на тему «Влияние дибунола на перекисное окисление липидов, реологические свойства крови, пуриновый и пиримидиновый обмен у больных ИБС».

Результатом дието-медикаментозного лечения было улучшение клинического течения ИБС, что проявлялось в уменьшении частоты приступов стенокардии и сопровождалось улучшением показателей липидного обмена, реологических свойств крови. Эта работа сотрудников кафедры внесла значительный вклад в снижение сердечно-сосудистой смертности и увеличение продолжительности жизни населения СССР.

В.В. Мурашко были разработаны прописи сложных порошков для лечения гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки («Гастросил»), колитов («Энтеросил»). Прописи включали компоненты, воздействующие на различные факторы патогенеза заболевания. Порошки изготавливались в производственных отделах аптек. В начале 1980-х годов, когда в научной литературе появились первые предположения о *Campilobacter pylory* как факторе развития язвенной болезни, В.В. Мурашко была разработана и исследовалась пропись порошков, содержащая препарат висмута («Дерматол») для лечения язвенной болезни. Была защищена кандидатская диссертация аспирантом из Венгрии. Эти работы способствовали развитию современной гастроэнтерологии.

В середине 1980-х гг. на кафедре, на базе ГКБ № 5 (Пятой градской больницы) проводились работы по исследованию влияния ультрафиолетового облучения крови при гнойных и воспалительных заболеваниях. Были изготовлены камера из кварцевого стекла, ультрафиолетовый облучатель. Работы проводила ассистент кафедры М.А. Склярова. Особый эффект был отмечен у больных с тяжелым течением инфекций, резистентностью возбудителя к антибактериальным препаратам.

С 1988 г. совместно с сотрудниками НИИ лазерной хирургии Минздрава СССР (в настоящее время ФГБУ «НПЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина» ФМБА России) ассистентом А.В. Панченко проводилась работа по внедрению методов низкоинтенсивной лазеротерапии в лечение заболеваний внутренних органов, кожи, ЛОР-органов и др. Были изготовлены лазерные аппараты с низкоинтенсивным инфракрасным лазерным излучением. Оборудованием была оснащена ГКБ № 5. Также использовались лазерные аппараты красного спектра излучения. В ГКБ № 5, затем и на базе ГКБ № 31, в других медицинских центрах проводилось лечение пациентов с заболеваниями кожи, суставов, воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы, ЛОР-органов, заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Были отработаны методики лечения, позволявшие у ряда пациентов получить быстрый положительный эффект.

С середины 80-х годов XX в. под руководством профессора В.В. Мурашко начата работа по разработке прописей наружных средств для лечения заболеваний внутренних органов. В.В. Мурашко впервые начал использовать термин «трансдермальные терапевтические системы». Работа проводилась совместно с ВНИИ фармации Минздрава СССР. Сотрудниками ВНИИ фармации проводилось изготовление разработанных прописей, подбор компонентов основы мази, оценка стабильности компонентов в процессе хранения.

Трансдермальное введение комбинированных средств имеет преимущества перед энтеральным введением препаратов и другими формами парентерального введения. Комбинация средств позволяет оказывать влияние одновременно на различные звенья патогенеза заболевания, что значительно повышает эффективность препарата. При трансдермальном (парентеральном) способе введения компоненты не оказывают влияния на функцию ЖКТ и не подвергаются разрушающему действию соляной кислоты, пепсина, желчи, панкреатического сока, сразу поступают в большой круг кровообращения, минуя портальную систему. Это многократно повышает эффективность парентерального способа введения. Трансдермальное введение в некоторых случаях имеет преимущества перед способами парентерального введения тем, что не требует стерильных условий при введении и может оказывать преимущественно локальное действие.

Профессором В.В. Мурашко, ассистентом А.В. Панченко, профессором М.М. Астрахановой (ВНИИ фармации Минздрава СССР) была предложена трансдермальная пропись «Коралгин», содержащая в своем составе нитрит натрия и анальгин. Исследования мази проводились на базах ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, ГКБ № 5. Показана возможность у пациентов с ИБС получить значительный положительный клинический эффект, который проявлялся уменьшением интенсивности и частоты болевых приступов. Это сопровождалось увеличением минутного объема с 3,066 до 4,615 л/мин, сердечного индекса с 1,581 до 2,321 л/мин/м^2, ударного объема с 50,6363 до 72,6937 мл, ударного индекса с 26,17 до 36,751 мл/м^2, уменьшением общего периферического сопротивления с 2589,3 до 1680,38 условных единиц. Состояние кровотока на уровне микроциркуляторного русла оценивали по индексу периваскулярных изменений, индексу сосудистых изменений, общему конъюнктивальному индексу, определяемому по балльной шкале при бульбоконъюнктивоскопии. Уже через 3 сут применения мази индекс периваскулярных изменений у обследованных больных снизился на 15%, индекс сосудистых изменений – на 16%, общий конъюнктивальный индекс – на 30%. Наибольшие изменения выявлены при оценке индекса внутрисосудистых изменений. Отмечено его снижение на 51%. Аспирантом из Сирии А.И. Барсик защищена кандидатская диссертация на тему «Транскутанеальное применение нитрита натрия с дезагрегантом-анальгином для лечения больных ишемической болезнью сердца».

Для лечения гипертонической болезни была использована пропись «Клофен», действующие вещества клонидин и ибупрофен в мазевой основе. Преимуществом данной прописи было быстрое снижение артериального давления. Начало гипотензивного эффекта отмечалось уже через 5–10 мин, что не уступало внутримышечному введению препарата. Более длительное по сравнению с пероральным приемом действие можно объяснить депонирующими свойствами кожи. На эту тему защищена кандидатская диссертация.

Для лечения нарушений ритма сердца В.В. Мурашко предложена трансдермальна пропись «Верофен», в состав которой входили верапамил и ибупрофен. По результатам работы защищена кандидатская диссертация.

В настоящее время продолжается разработка рецептур комбинированных наружных средств. Разработку и внедрение рецептур ведет доцент кафедры А.В. Панченко.

Для решения проблемы обезболивания при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы разработана пропись «Цитралгин». Основными проблемами в лечении болевого синдрома при заболеваниях опорно-двигательного аппарата являются побочные влияния нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на сердечно-сосудистую систему при их длительном применении. Прием НПВП связан с высоким риском сердечно-сосудистой, общей смертности у страдающих сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Показано повышение риска развития инфаркта миокарда при длительном применении некоторых НПВП на 135–212%, инсульта – на 176–336%, кардиоваскулярной смертности – на 158–407% и общей смертности – на 150–231%. Кроме того, больные, регулярно принимающие НПВП, погибают от желудочно-кишечных кровотечений и перфораций в 2–3 раза чаще, чем не получавшие НПВП и/или низких доз ацетилсалициловой кислоты.

Согласно клиническим рекомендациям, «не рекомендуется назначать НПВП пациентам с остеоартрозом и очень высоким риском кардиоваскулярных осложне-

ний». В этих условиях перед врачом встают две важнейшие задачи: усилить обезболивающий эффект терапии и уменьшить дозировку применяемых НПВП для уменьшения риска осложнений, связанных с их применением. Путем решения проблемы может быть комплексный подход с одновременным воздействием на различные факторы патогенеза боли. Применение прописи «Цитралгин», разработанной на кафедре пропедевтики внутренних болезней, в комплексной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата позволило усилить обезболивающее действие НПВП, уменьшить их дозировку. Оценка клинической эффективности крема «Цитралгин» показала возможность уменьшения болевого синдрома у 67% больных с ревматоидным артритом, у 88% больных деформирующим остеоартритом и у 85% больных реактивным артритом. Функциональная способность суставов улучшалась в группе ревматоидного артрита – у 32% и в группе деформирующего остеоартрита – у 41%, что повышало качество жизни и способствовало социальной реабилитации больных.

Проведенные исследования показали способность «Цитралгина» уменьшать ПОЛ. Исследование показателей ПОЛ при применении «Цитралгина» оценивала сотрудник кафедры О.Ш. Ойноткинова с коллегами. Показано, что включение в состав комплексной терапии «Цитралгина» способствовало достоверному снижению концентрации малонового диальдегида, перекисьобразования, повышению активности супероксиддисмутазы и каталазы. Использование крема позволило уменьшить дозу НПВП более чем у 50% больных, а 20% больных ревматоидным артритом и 23% больных деформирующим остеоартритом смогли полностью отказаться от приема НПВП.

На кафедре создана пропись для борьбы с поверхностными микозами. Проблема онихомикозов является актуальной не только для дерматологов, но и для врачей других специальностей. Онихомикоз при декомпенсации сахарного диабета, иммунодефицитных состояниях способствует развитию диабетической стопы, хронического рожистого воспаления конечностей, лимфостаза, элефантиаза. При применении цитостатиков, иммунодепрессантов, топических и системных глюкокортикоидов поверхностная форма заболевания может перейти в висцеральную (инвазивную) и стать причиной, например, грибкового остеомиелита. Наличие онихомикоза у больного сахарным диабетом повышает риск развития трофической язвы в 2,8 раза (с 2,2 до 6,2%); гангрены – в 4,7 раза (с 1 до 4,7%); гангрены + язвы – в 2 раза (с 0,6 до 1,2%). Большую опасность несет сочетание онихомикоза с заболеваниями, требующими назначения иммуносупрессивной терапии. Это может способствовать переходу поверхностного микоза в инвазивную форму. Онихомикоз у больных бронхиальной астмой ухудшает течение заболевания.

Несмотря на очевидную необходимость лечения онихомикозов, проблема до сих пор остается нерешенной. Одна из причин – недостаточная эффективность современных антимикотических средств, наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, облитерирующий атеросклероз, варикозная болезнь нижних конечностей, гипотиреоз, ожирение, иммуносупрессивные состояния, нарушения всасывания в кишечнике), при которых применение системных антимикотиков заведомо неэффективно. Помимо этого, до 26,32% пациентов применение системных препаратов противопоказано. Для их лечения можно применять только местные средства. Ранее их эффективность не превышала 50%. Для лечения пациентов с онихомикозами при отсутствии возможности назначения системных антимикотических средств на кафедре разработаны рецептура и методика применения крема «Фундизол». В совместной работе с профессором И.М. Корсунской (ЦТП ФХФ РАН) при топическом применении «Фундизола» в течение 2 мес микологическое исследование показало отсутствие гриба у 100% пациентов, что свидетельствует о высокой эффективности состава и метода применения «Фундизола» у пациентов с онихомикзами при невозможности назначения системных препаратов. Это дает возможность снизить риски осложнений у коморбидных пациентов и улучшить прогноз основного заболевания.

На кафедре ведется разработка местных средств, применяемых при атопическом дерматите. Это заболевание ухудшает качество жизни 8–30% детей и 2–10% взрослых. Несмотря на большое количество местных средств (кремы, мази и др.), назначаемые элиминационные диеты и проведенные аллергологические обследования, пациенты продолжают годами страдать от заболевания. За 35-летний период наблюдений заболеваемость атопическим дерматитом у детей выросла в 5 раз. В соответствии с клиническими рекомендациями пациентам при атопическом дерматите рекомендуется наружная терапия глюкокортикоидами, эмолентами. У пациентов со средней тяжестью и тяжелой формой атопического дерматита к лечению добавляют такролимус, пимекролимус, дупилумаб, циклоспорин, глюкокортикоиды системного действия перорально. Однако использование глюкокортикоидных гормонов имеет противопоказания и ограничение по срокам применения (не более 2 нед). Серьезные осложнения могут развиваться и при применении циклоспорина, генно-инженерных препаратов.

Работы кафедры показали, что лечение сопутствующих заболеваний ЖКТ позволяет оказать положительное влияние на течение атопического дерматита. Причем важно повторять курсы терапии как минимум в течение 6–12 мес; это связано с тем, что воспаление слизистой оболочки различной степени интенсивности может сохраняться на протяжении длительного времени после обострения гастрита, язвенной болезни и др., и проявляется деградацией плотных контактов эпителиальных клеток, что приводит к поступлению в кровоток из кишечника токсинов, обладающих антигенной структурой, вызывающих аллергию и воспаление.

Для местного применения была создана рецептура средства «Глутамол», которое включает γ-L-глутамилгистамин (γ-L-Glu-HA). Синтезирован он на кафедре химии и технологии тонких органических соединений МИТХТ им. М.В. Ломоносова. «Глутамол» уменьшает содержание специфических антител класса IgG у экспериментальных животных, уменьшает антигензависимую секрецию гистамина тучными клетками, увеличивает содержание кортизола и его предшественников в сыворотке крови, индуцирует систему цитохрома Р450 печени. Присутствие цинка пиритионата подавляет гиперпролиферацию эпителиальных клеток. Было показано влияние применения рецептуры у паци-

ентов с аллергодерматозами на все клинические и некоторые лабораторные проявления заболевания (эритема, отек/папулы, корки, мокнутие, экскориации, лихенизация/шелушение, сухость кожи, интенсивность кожного зуда, нарушение сна). Выработан подход к лечению атопического дерматита, включающий применение «Глутамола», поиск аллергенов, применение энтеросорбентов в период обострения, выявление и лечение сопутствующих заболеваний ЖКТ.

Был разработан состав местного средства для неспецифической профилактики острых инфекций верхних дыхательных путей (ОИВДП), которые наносят наибольший экономический ущерб среди всех инфекционных заболеваний. Ежегодно ОИВДП вызывают временную нетрудоспособность у 20% жителей России. В разные годы абсолютное количество заболевших в РФ составляет от 26 до 33 млн человек. Экономический ущерб от этих заболеваний постоянно растет. С начала 2000-х годов уровень вакцинации от гриппа увеличился почти в 4 раза, что снизило заболеваемость гриппом в нашей стране более чем в 7 раз. Но количество заболевших другими респираторно-вирусными инфекциями не уменьшилось. Являясь наиболее эффективным способом борьбы с гриппом, вакцинация не может снизить уровень острой заболеваемости, которая преимущественно вызвана другими (помимо вирусов гриппа) возбудителями.

Перспективным подходом к проблеме снижения острой заболеваемости (помимо мытья рук с антисептическими растворами и мылом, проветривания помещений, обработки воздуха в помещениях ультрафиолетом, своевременной очистки и дезинфекции систем кондиционирования воздуха и вентиляции) является предупреждение внедрения вируса в организм человека при помощи наружных средств. В качестве одного из них разработан состав «Виросепт». Методика его применения заключается в нанесении крема на наружные части носовых ходов. Состав оказывает антисептическое действие, предотвращает внедрение вирусов и бактерий в организм человека при нанесении на наружную часть носовых ходов. Наибольший эффект от применения состава выявлен при регулярном двукратном ежедневном использовании. Показано снижение случаев острых респираторных вирусных инфекций в 3,28 раза, повышение индекса здоровья (на 61,11%), уменьшение средней продолжительности заболевания (на 18,15%). Выявлена противовирусная активность в отношении вирусов гриппа подтипов A(H1N1), A(H3N2) и A(H5N1) в системе *in vitro*. Причиной высокой эффективности метода может являться тот факт, что клетки эпителия верхних отделов респираторного тракта человека содержат в основном рецепторы для гемагглютинина вирусов гриппа А (a2'-6'-сиалозиды). Эпидемические штаммы вируса гриппа, имея a2'-6'-специфичность, легко репродуцируются в верхних отделах респираторного тракта. Поэтому защита этих участков слизистой оболочки дает наибольший эффект.

Рецептура «Виросепт» была с успехом использована при лечении больных с рецидивирующим герпесом. Герпетическая инфекция занимает одно из ведущих мест среди вирусных заболеваний человека. Опыт применения химиотерапевтических средств показал, что их применение не предупреждает рецидивы и не уменьшает частоту обострений герпесвирусной инфекции. В этой связи оказался интересным опыт применения крема «Виросепт» как средства, способного уменьшать частоту рецидивов простого герпеса лабиальной и генитальной локализации.

Антисептические компоненты крема подавляют развитие присоединившейся вторичной инфекции, дополнительные компоненты обладают подсушивающим, регенерирующим эффектом. Изучение динамики местных симптомов (боль, зуд, жжение) на фоне проведения терапии показало, что купирование происходит наиболее эффективно при применении местной терапии кремом «Виросепт» в сочетании с системной терапией в среднем на 39,13% быстрее, чем у пациентов, получавших только ацикловир. Образование корочек также наблюдалось на 25% раньше у пациентов, получавших местную и системную терапию, по сравнению с группой, получавшей терапию ацикловиром. На фоне применения «Виросепта» пациенты отмечали ускорение процесса перехода пузырьковой стадии в стадию образования корочки по сравнению с ранее протекавшими рецидивами. Оценка эффективности «Виросепта» при рецидивирующем генитальном герпесе у женщин показала, что его использование уже в течение 2–3 дней практически полностью устраняло отек (с 33,6 до 1,3 балла) и гиперемию в области высыпаний (с 38,3 до 0,3 балла), сокращая интенсивность боли (с 28,3 до 0,3 балла), зуда (с 35 до 2,3 балла) и жжения (с 37 до 2 баллов).

Быстрое устранение болезненных проявлений, состояния дискомфорта и симптомов воспалительной реакции способствовало не только скорейшему заживлению микротравм, но и существенно улучшало качество жизни женщин. При микробиологическом обследовании влагалища пациенток, участвовавших в исследовании, в процессе применения препарата «Виросепт» отмечалось снижение лейкоцитарной реакции более чем в 5 раз (с 50,15 до 9,85) через 3 мес применения препарата. 3-месячное применение «Виросепта» у 95% пациенток сопровождалось прекращением клинических проявлений рецидива. Уменьшение частоты рецидивов лабиального герпеса в 4,3 раза было отмечено при применении «Виросепта» как средства снижения острой заболеваемости. Таким образом, подавление местных очагов инфекции и предупреждение инфекционных заболеваний могут иметь большое значение для предупреждения рецидивов герпесвирусной инфекции.

На кафедре разработана пропись «Мукофитин» для применения при бронхообструктивных воспалительных заболеваниях. В состав «Мукофитина» входят бронхолитик 1,3 диметилксантин, камфара, пихта, алоэ, обладающие антисептическим действием, йодид калия с муколитическим и антисептическим действием, витамин РР, натрия цитрат, действие которых направлено на улучшение местного кровообращения. Эффективность «Мукофитина» оценена у больных с внебольничной пневмонией, обострением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмой. Оценка динамики показателей функции внешнего дыхания (ФВД) под действием «Мукофитина» показала прирост жизненной емкости легких (ЖЕЛ) на 31,47% (у больных, получавших стандартную терапию, только на 9,12%); резервного объема выдоха – на 91,29% (при стан-

дартной терапии – на 18,95%); функциональной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) – на 25,08% (по сравнению с 17,29% у больных, получавших стандартную терапию). Значительно улучшились и другие показатели ФВД.

Для сравнения эффективности трансдермального и перорального методов введения комбинированных препаратов проведена оценка влияния крема «Мукофитин» и перорального приема препарата «Джосет» (действующие вещества: бромгексин, гвайфенезин, сальбутамол, левоментол) на показатели ФВД. Применение сиропа «Джосет» приводило к достоверному приросту показателей ФВД, однако процент прироста по сравнению с применением «Мукофитина» оказался значительно меньше. Так, прирост ФЖЕЛ на фоне применения «Мукофитина» составил 28,05% («Джосет» – 16%), максимальная скорость форсированного выдоха (МСФВ) при приеме «Мукофитина» увеличилась на 30,82% («Джосет» – 19%), прирост объема формированного выдоха при применении «Мукофитина» – 43,79% («Джосет» – 12%), максимальной объемной скорости (МОС) 25 при применении «Мукофитина» – 60,16% («Джосет» – 15%), МОС 50 при применении «Мукофитина» – 84,54% («Джосет» – 17%), МОС 75 при применении «Мукофитина» вырос на 79,11% («Джосет» – 19%). Это свидетельствует о том, что использование трансдермального метода введения комбинированных препаратов, в частности «Мукофитина», может дать больший эффект по сравнению с пероральным приемом препаратов.

Большое внимание на кафедре пропедевтики внутренних болезней уделялось электрокардиографическим исследованиям. Написаны учебники, монографии. Профессор В.В. Мурашко являлся научным консультантом доцента А.В. Струтынского, написавшего и защитившего докторскую диссертацию на тему «Диагностические возможности моментного, изохронного и интегрального картирования сердца при основных клинико-электрокардиографических синдромах». Профессор А.В. Струтынский – автор более 270 научных работ и более 10 монографий по внутренним болезням, более 5 учебно-методических пособий. Под научным руководством А.В. Струтынского защищено более 20 кандидатских и 3 докторских диссертации. А.В. Струтынский подготовил пять обширных томов руководства «Внутренние болезни», за что в 2010 г. стал лауреатом Премии Правительства Российской Федерации в области образования, лауреатом премии Правительства г. Москвы.

С 2020 г. под руководством доктора медицинских наук Е.В. Резник сотрудники кафедры активно занимаются изучением патологии сердечно-сосудистой и других систем при редких/орфанных системных инфильтративных заболеваниях (в том числе AL-, ATTR- и иных амилоидозах, болезни Фабри, саркоидозе, гемохроматозе, мукополисахаридозах и др.), факторов риска (в том числе курения, наследственной гиперлипопротеин(а)емии, обструктивного апноэ во сне) и поражения органов-мишеней (в том числе кардиоренального, кардиогепатического, кардиоцеребрального и других синдромов) на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, значения биомаркеров и современных инструментальных методов исследования (в том числе длительного амбулаторного мониторирования артериального давления, инновационных ультразвуковых методов диагностики и др.), в диагностике и лечении различной кардиологической патологии (в том числе артериальной гипертензии, дислипидемии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, кардиомиопатий), проблемами кардиоонкологии, кардиоэндокринологии, кардионеврологии, кардиоревматологии, кардиогеронтологии, особенностями новой коронавирусной инфекции COVID-19 и ее отдаленными последствиями, особенностями ведения и профилактики осложнений у пациентов после ангиографических и кардиохирургических вмешательств. На кафедре обучаются 4 аспиранта, работают 9 сотрудников – соискателей ученой степени кандидата медицинских наук и 2 соискателя ученой степени доктора медицинских наук. В марте 2024 г. состоялась защита кандидатской диссертации аспиранта из Вьетнама Т.Л. Нгуена «Диагностика и особенности течения инфильтративных заболеваний сердца».

С сентября 2024 г. кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета вошла в состав Института клинической медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова, возглавляемого доктором медицинских наук, профессором, членом-корреспондентом РАН, главным внештатным терапевтом Департамента здравоохранения г. Москвы, президентом Евразийской ассоциации терапевтов, членом правления Общества специалистов сердечной недостаточности, вице-президентом РНМОТ, заслуженным врачом РФ Г.П. Арутюновым. Планируется активное продолжение и расширение спектра тем научных исследований, проводимых на кафедре.

Заключение

115 лет существования кафедры пропедевтики внутренних болезней показали большую роль дисциплины в образовании и формировании клинического мышления врачей всех специальностей, преемственность поколений руководителей и сотрудников в деле совершенствования методов обучения и в тематике некоторых научных исследований. Научные направления работы кафедры всегда отражали уровень развития медицинской науки и были направлены на решение самых актуальных проблем здоровьесбережения нации.

Желаем кафедре и всем ее сотрудникам поддерживать высокий уровень подготовки студентов, совершенствования педагогического мастерства и успехов в научно-исследовательской работе.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Резник Елена Владимировна (Elena V. Reznik) – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-терапевт, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, врач ультразвуковой диагностики, клинический фармаколог, ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой» ДЗМ; врач-кардиолог Центра персонифицированной медицины «МЕДСИ» на Мичуринском проспекте, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: reznik_ev@rsmu.ru
https://orcid.org/0000-0001-7479-418X

Панченко Алексей Викторович (Aleksey V. Panchenko) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: inpharma@yandex.ru
https://orcid.org/0009-0002-9371-2412
Голухов Георгий Натанович (Georgy N. Golukhov) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы, президент ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой» ДЗМ; заместитель председателя Общественного совета при ДЗМ, Москва, Российская Федерация
E-mail: gkb31@zdrav.mos.ru
https://orcid.org/0000-0002-0161-005X
Арутюнов Григорий Павлович (Grigory P. Arutyunov) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. акад. Н.И. Пирогова Минздрава России; главный внештатный терапевт ДЗМ, президент Евразийской ассоциации терапевтов, заслуженным врач РФ, Москва, Российская Федерация
E-mail: arutyunov_gp@rsmu.ru
https://orcid.org/0000-0002-6645-2515

ЛИТЕРАТУРА

1. Корсунская И.М., Тогоева Л.Ш., Оленич И.В., Аветикян С.С., Сакания Л.Р. Псориатическая онихопатия и микозы. Подход к комплексной терапии // Клиническая дерматология и венерология. 2017. № 4. С. 59–62.
2. Панченко А.В. Клиническое обоснование и механизмы обезболивающего действия мазевой формы «Цитралгин» в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата при стойком болевом синдроме // Современная медицина. 2016. № 1 (1). Неврология/психиатрия. С. 99–103.
3. Панченко А.В. Проблема эффективности обезболивания при лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата. Возможные пути решения // Журнал международной медицины. 2017. № 1 (24). С. 61–68.
4. Алиханова Н.А., Ефремов Н.В., Рыжова О.И., Семенов Д.В., Панченко А.В. Преимущество комбинированных препаратов для лечения кашля при ХОБЛ // Журнал международной медицины. 2016. № 11. С. 65–68.
5. Дешева Ю.А. Панченко А.В. Сравнительная оценка эффективности различных методов специфической и неспецифической профилактики ОРВИ в снижении острой заболеваемости // Журнал международной медицины. Инфекционные болезни. 2017. № 1 (24). С. 15–19.
6. Панченко А.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Кузьмин В.Н. Рецидивирующий герпес как триггерный фактор вагинального дисбиоза. Новый подход к лечению // Медэксперт. 2015. № 1 (1). С. 23–28.
7. Резник Е.В., Герасимова Н.О., Нгуен Т.Л., Вилов В.В., Лауар М.Х.Э., Николаева А.В. и др. Современные научные направления кафедры пропедевтики внутренних болезней НИИ Клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России // Лечебное дело. 2024, в печати.
8. Резник Е.В., Струтынский А.В., Баранов А.П., Банзелюк Е.Н., Вилов В.В., Могутова П.А. 115 лет кафедре пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ // Лечебное дело. 2024, в печати.

Плохов В.Н., Косякова А.М., Сбоенко К.В.

Роль биопсии сторожевых лимфатических узлов при меланоме кожи

Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Исследование биопсии сторожевых лимфатических узлов при меланоме кожи сегодня считается обязательным этапом диагностики этого заболевания. Важными факторами, которые могут указывать на вероятность появления микрометастазов в регионарных лимфатических узлах, являются толщина опухоли по Бреслоу, ее изъязвление, уровень инвазии по Кларку IV–V, а также возраст пациента. Отсутствие или наличие метастазов в этих узлах играет значительную роль в прогнозировании исхода для пациентов с первичной меланомой кожи. Вопрос о целесообразности проведения регионарной лимфодиссекции в случае выявления микрометастазов в сторожевых лимфатических узлах остается нерешенным и требует дальнейших исследований. Важно учитывать, что такие процедуры должны проводиться с осторожностью, с учетом индивидуальных особенностей каждого клинического случая.

Ключевые слова: сторожевой лимфатический узел; лимфосканирование; меланома кожи

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Плохов В.Н., Косякова А.М., Сбоенко К.В. Роль биопсии сторожевых лимфатических узлов при меланоме кожи // Вестник МЕДСИ. 2024. Т. 11, № 3. С. 15–23. DOI: https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-15-23

Статья поступила в редакцию 24.06.2024. **Принята в печать** 26.08.2024.

Plokhov V.N., Kosyakova A.M., Sboenko K.V.

The role of biopsy of sentinel lymph nodes in skin melanoma

JSC MEDSI Group of Companies, 123056, Moscow, Russian Federation

Abstract

A biopsy of the sentinel lymph nodes in skin melanoma is now considered an obligatory stage in the diagnosis of this disease. Important factors that may indicate the likelihood of micrometastases in regional lymph nodes are the thickness of the tumor according to Breslow, its ulceration, the level of invasion according to Clark IV–V, as well as the age of the patient. The absence or presence of metastases in these nodes plays a significant role in predicting the outcome for patients with primary skin melanoma. The question of the expediency of regional lymph dissection in case of detection of micrometastases in the sentinel lymph nodes remains unresolved and requires further research. It is important to keep in mind that such procedures should be carried out with caution, taking into account the individual characteristics of each clinical case.

Keywords: sentinel lymph node; lymphoscanning; skin melanoma

Funding. The authors claim a lack of sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Plokhov V.N., Kosyakova A.M., Sboenko K.V. The role of biopsy of sentinel lymph nodes in skin melanoma. MEDSI Bulletin. 2024; 11 (3): 15–23. DOI: https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-15-23 (in Russian)

Received 24.06.2024. **Accepted** 26.08.2024.

Исторические аспекты биопсии сторожевых лимфатических узлов

В конце XIX в. H. Snow [17] начал хирургическую дискуссию о целесообразности удаления клинически неизмененных регионарных лимфатических узлов при меланоме кожи. Его утверждения о том, что раннее иссечение «инфицированных» лимфатических узлов может предотвратить распространение опухоли и способствовать излечению пациентов, вызвали интерес в медицинском сообществе.

Меланома кожи, характеризующаяся ранним лимфогенным метастазированием, представляет серьезную проблему, поскольку опухоли на туловище могут метастазировать в лимфатические узлы с высокой частотой. Это побудило исследователей к разработке новых методов диагностики и лечения, включая биопсию сторожевых лимфатических узлов (СЛУ), чтобы своевременно выявлять и предотвращать дальнейшее распространение злокачественных клеток.

История внедрения биопсии СЛУ в клиническую практику является важным этапом в борьбе с меланомой кожи. Новые методы диагностики и хирургического вмешательства позволяют более точно определять степень распространения опухоли и улучшают прогнозы для пациентов с меланомой.

Профилактическая регионарная лимфодиссекция – это процедура, которая проводилась во многих онкологических клиниках на протяжении десятилетий. Ее проведение было рекомендовано при толщине меланомы кожи от 1 до 4 мм. Это было обусловлено тем, что при меньшей толщине опухоли выживаемость больных приближалась к 98%, в то время как «толстые» меланомы были связаны с развитием отдаленных гематогенных метастазов. Сторонники профилактической лимфодиссекции настаивали на ее прогностическом значении. Они считали, что от количества пораженных лимфатических узлов зависит общая выживаемость пациентов. В результате ретроспективных исследований было показано, что пациенты, прошедшие профилактическую лимфодиссекцию, имели высокую 5-летнюю выживаемость по сравнению с пациентами, которым проводили отсроченную (терапевтическую) лимфодиссекцию.

Однако с течением времени возникли сомнения в эффективности профилактической лимфодиссекции. Некоторые исследования показали, что эта процедура может быть связана с серьезными осложнениями, такими как лимфедема, боль в конечности, ограничение движений. Поэтому в последние годы подход к проведению профилактической лимфодиссекции стал меняться. Вместо этого акцент ставится на других методах лечения и мониторинге пациентов, чтобы обеспечить наиболее эффективное и безопасное лечение онкологических заболеваний.

В 1994 г. C. Slingluff и соавт. [16] провели ретроспективный анализ хирургического лечения 4682 больных с меланомой кожи. Среди них 911 пациентам провели профилактическую лимфодиссекцию. Результаты показали, что только у 16% из них были обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах сразу после операции, а у 7,8% метастазы появились в отсроченном периоде. Эти данные вызвали дискуссию о необходимости проведения профилактической лимфодиссекции при меланоме кожи.

Противники данного вмешательства отмечают, что в 80% случаев гистологи в удаленных тканях не находили метастазов опухоли; это свидетельствует о том, что объем операции превышал необходимый. Кроме того, регионарная лимфодиссекция сопровождается большим числом осложнений, таких как лимфостаз, боль, парестезии, косметические дефекты.

Изучение эффективности профилактической лимфодиссекции при меланоме кожи приводит к разнообразным выводам. Результаты исследования C. Slingluff и соавт. [16] подчеркивают различия в обнаружении метастазов в регионарных лимфатических узлах после операции, что поднимает вопросы о целесообразности данной процедуры.

За долгие годы дискуссий целесообразность проведения профилактической лимфодиссекции оставалась актуальной. Первоначально в исследованиях 1970–1980-х годов были выявлены преимущества данной процедуры, однако они были основаны на ретроспективных данных и не учитывали важные прогностические факторы. Интересно, что исследования, проведенные в Дьюкском университете в 1983 г. и в Сиднейском отделении по меланоме в 1985 г., изначально указывали на пользу профилактической лимфодиссекции для меланом средней толщины, но спустя 10 лет авторы сами опровергли эти данные [4]. Важно учитывать этот исторический контекст при оценке современных подходов к профилактической лимфодиссекции и их эффективности.

Важно отметить, что в 1990-х годах были проведены 4 рандомизированные исследования, посвященные влиянию профилактической лимфодиссекции на выживаемость больных с меланомами кожи. Эти исследования не выявили явного преимущества выполнения процедуры. Однако стоит обратить внимание на результаты одного из них, известного как WHO-14, где было обнаружено улучшение общей выживаемости у пациентов с метастазами в регионарных лимфоузлах, подвергшихся профилактической лимфодиссекции, по сравнению с теми, кто прошел отсроченную регионарную лимфодиссекцию после появления клинических признаков метастазирования [2].

Эти результаты продемонстрировали потенциальную пользу профилактической лимфодиссекции в определенных случаях и подчеркнули важность дальнейших исследований в этой области. Важно учитывать индивидуальные особенности пациентов и консультировать их о возможных пользах и рисках данной процедуры. Помимо этого, необходимо учитывать последствия и потенциальные осложнения, связанные с профилактической лимфодиссекцией, прежде чем принимать решение о ее выполнении.

Концепция СЛУ, выдвинутая в 1977 г. R.M. Cabanas [1], стала важным методом стадирования меланомы кожи. Исследование данных лимфангиографии и анатомических срезов удаленных регионарных лимфатических узлов у 100 больных раком полового члена позволило выдвинуть гипотезу о существовании «лимфатического центра», откуда осуществляется отток

лимфы из определенных участков ткани. Эти данные поддерживают идею о потенциальном влиянии регионарной лимфодиссекции на общую выживаемость больных с метастазами в сторожевых СЛУ [2].

Таким образом, концепция СЛУ, выдвинутая R.M. Cabanas, стала важной основой для методов стадирования и лечения меланомы кожи [1].

В 1977 г. публикация E. Holmes и соавт. [9] оказала значительное влияние на диагностику меланомы кожи. Их исследование о применении предоперационной лимфосцинтиграфии выявило новые перспективы в идентификации регионарных лимфоузлов у пациентов. Этот метод дал возможность выявить СЛУ, где накапливался изотоп во время исследования.

К сожалению, метод лимфангиографии, разработанный R.M. Cabanas, не стал широко распространенным из-за своей высокой стоимости, технической сложности и недостаточной информативности. Однако благодаря работе группы исследователей в 1977 г. новый метод лимфосцинтиграфии стал важным шагом в диагностике меланомы кожи и идентификации регионарных лимфатических узлов.

Исследователи обнаружили, что лимфосцинтиграфия позволяет не только обнаружить лимфатические узлы, но и выделить особенно важные СЛУ, которые могут быть ключевыми для дальнейшего лечения и прогнозирования заболевания.

В 1990 г. D. Morton поразил общество хирургов-онкологов своими новыми методами исследования в области лимфатических узлов. Он представил первые результаты клинических исследований, в которых для визуализации СЛУ использовался специальный лимфотропный краситель Isosulfan blue due. Это открытие значительно повлияло на понимание процессов распространения опухолевых клеток в организме [12].

Было предположено, что СЛУ играет ключевую роль в проникновении опухолевых клеток из первичной опухоли в лимфатическую систему. Этот узел является первым регионарным лимфоузлом, принимающим лимфу, и его биопсия позволяет оценить поражение всего регионарного лимфоколлектора. Таким образом, исследования в области СЛУ имеют огромное значение для диагностики и лечения опухолей.

Изучение методов диагностики и лечения меланомы кожи остается актуальной проблемой в современной медицине. Один из перспективных методов – использование техники окрашивания СЛУ перед операцией. Проведенное исследование, включающее 23 пациента с диагнозом меланомы кожи, позволило выявить 194 таких узла. После биопсии СЛУ все пациенты подверглись регионарной лимфодиссекции.

У 21% пациентов обнаружены метастазы опухоли, причем в 38 случаях они были обнаружены именно в СЛУ. Эти результаты подтверждают эффективность использования предложенного метода для выявления и дальнейшего лечения меланомы кожи. Важно отметить: окрашивание СЛУ через 30–60 мин после введения препарата обеспечивает возможность точной локализации участков с метастазами перед операцией, что повышает шансы на их успешное удаление.

Для определения СЛУ в настоящее время широко используется радиологический метод, как в отдельности, так и в сочетании с применением красителя. Отмечено, что использование красителя позволяет выявить такие узлы в 82–87% случаев, а совместное применение красителя и радиоизотопа – в 99% [13]. Эти данные говорят о высокой эффективности комбинированного метода в определении СЛУ.

Важными критериями для проведения биопсии СЛУ у пациентов с первично-локализованной меланомой кожи являются несколько факторов. Среди них – толщина опухоли по Бреслоу, наличие изъязвления, уровень инвазии по Кларку IV–V, а также возраст пациента [5, 15]. Учитывая прогностическое значение этих факторов, необходимо внимательно подходить к выбору кандидатов для процедуры биопсии СЛУ.

Таким образом, правильный подход к определению и биопсии СЛУ позволяет улучшить прогноз и эффективность лечения пациентов с первичной меланомой кожи.

Показания к биопсии сторожевых лимфатических узлов

Метастазы в СЛУ выявляются в разных процентах у пациентов с меланомой кожи в зависимости от ее толщины. При толщине меланомы от 1 до 2 мм метастазы обнаруживаются в 12–19,7% случаев, при толщине 2–4 мм – в 28–33,2%, а при толщине более 4 мм – в 28–44%. Однако у пациентов с меланомой кожи толщиной менее 1 мм метастазы в СЛУ определяются только в 0,94–5,5% случаев.

Важно отметить, что существуют прогностические факторы, которые связаны с появлением метастазов при «тонких» меланомах. Эти факторы включают в себя толщину опухоли по Бреслоу, ее изъязвление, уровень инвазии по Кларку, молодой возраст, митотический индекс, наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, пол пациента и регрессию первичной опухоли. В случае «тонких» меланом частота обнаружения клинически определяемых метастазов выше, чем частота выявления метастазов в СЛУ.

Риск развития регионарных метастазов при меланоме зависит не только от толщины опухоли, но и от возраста пациента. У пациентов старше 50 лет частота поражения регионарных лимфатических узлов, включая СЛУ, снижается по сравнению с молодыми пациентами. Однако при этом увеличивается риск возникновения отдаленных метастазов, что связано с ухудшением общей выживаемости. Кроме того, исследования показали, что при толщине опухоли менее 0,75 мм, поражение СЛУ составляет 2,3%, а при толщине от 0,75 до 1,00 мм – уже 5,5% [10]. Таким образом, толщина опухоли и возраст являются важными факторами, которые необходимо учитывать при прогнозировании риска регионарных метастазов и выборе оптимальной стратегии лечения рака кожи.

Существует длительный спор относительно возможности проведения биопсии СЛУ у пациентов, подвергшихся предшествующему широкому иссечению опухоли. Большинство специалистов в области онкологии рекомендуют проводить лимфосцинтиграфию до широкого иссечения опухоли, чтобы избежать нарушения лимфатического оттока. Однако исследование D.L. Morton, включающее ретроспективную оценку

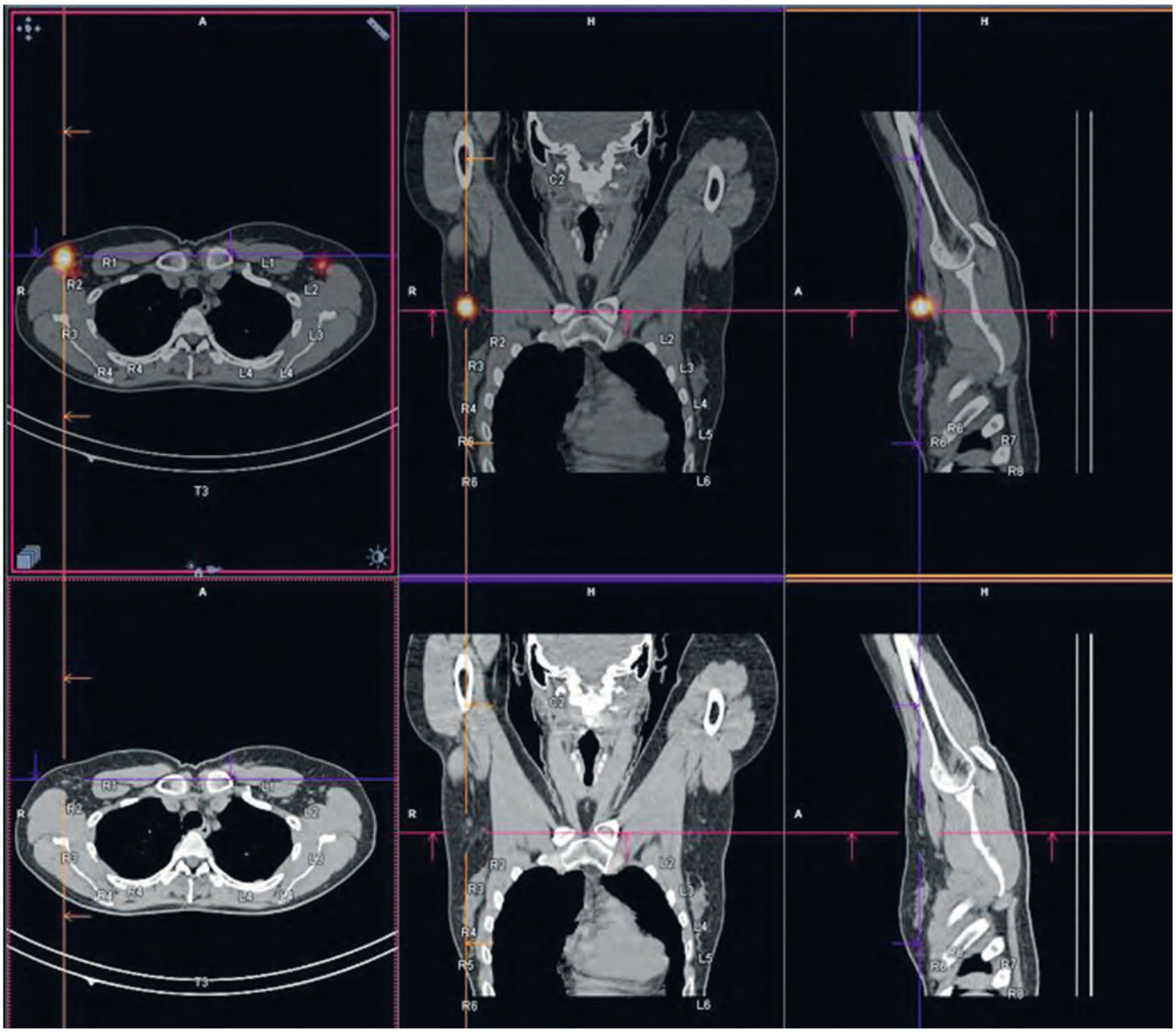


Рис. 1. Визуализация 2 групп сторожевых лимфатических (СЛУ), полученная при проведении сцинтиграфии СЛУ

47 пациентов, показало, что возможно проведение биопсии СЛУ после предшествующего широкого иссечения меланомы кожи при условии, что края резекции не превышали 2 см и первичная опухоль не находилась в зоне «сомнительного» лимфооттока [12].

Это исследование предлагает новый взгляд на возможность проведения биопсии СЛУ у пациентов после предшествующего широкого иссечения опухоли. Подробный анализ характеристик пациентов, подвергшихся данной процедуре, позволяет сделать выводы о ее эффективности и безопасности в определенных случаях.

Таким образом, несмотря на общепринятые рекомендации проводить биопсию до широкого иссечения опухоли, исследование D.L. Morton открывает новые перспективы в данной области медицины и предлагает возможность расширения практики проведения биопсии СЛУ.

При анализе данных другого ретроспективного исследования, включающего 142 пациента, было выявлено, что предшествующее широкое иссечение опухоли не оказывает влияния на точность обнаружения СЛУ в случае, если не проводилась пластика перемещенным лоскутом [6]. Это поднимает важный вопрос о необходимости более детального изучения методов диагностики и лечения меланомы.

Особенности биопсии СЛУ при локализации меланомы на коже головы и шеи обусловлены близким расположением первичной опухоли и регионарного лимфоколлектора, а также значительным анатомическим разнообразием путей лимфоотока и малым размером узлов. Этот фактор требует более тщательного изучения и разработки индивидуализированных методов диагностики и лечения для пациентов с подобной локализацией заболевания.

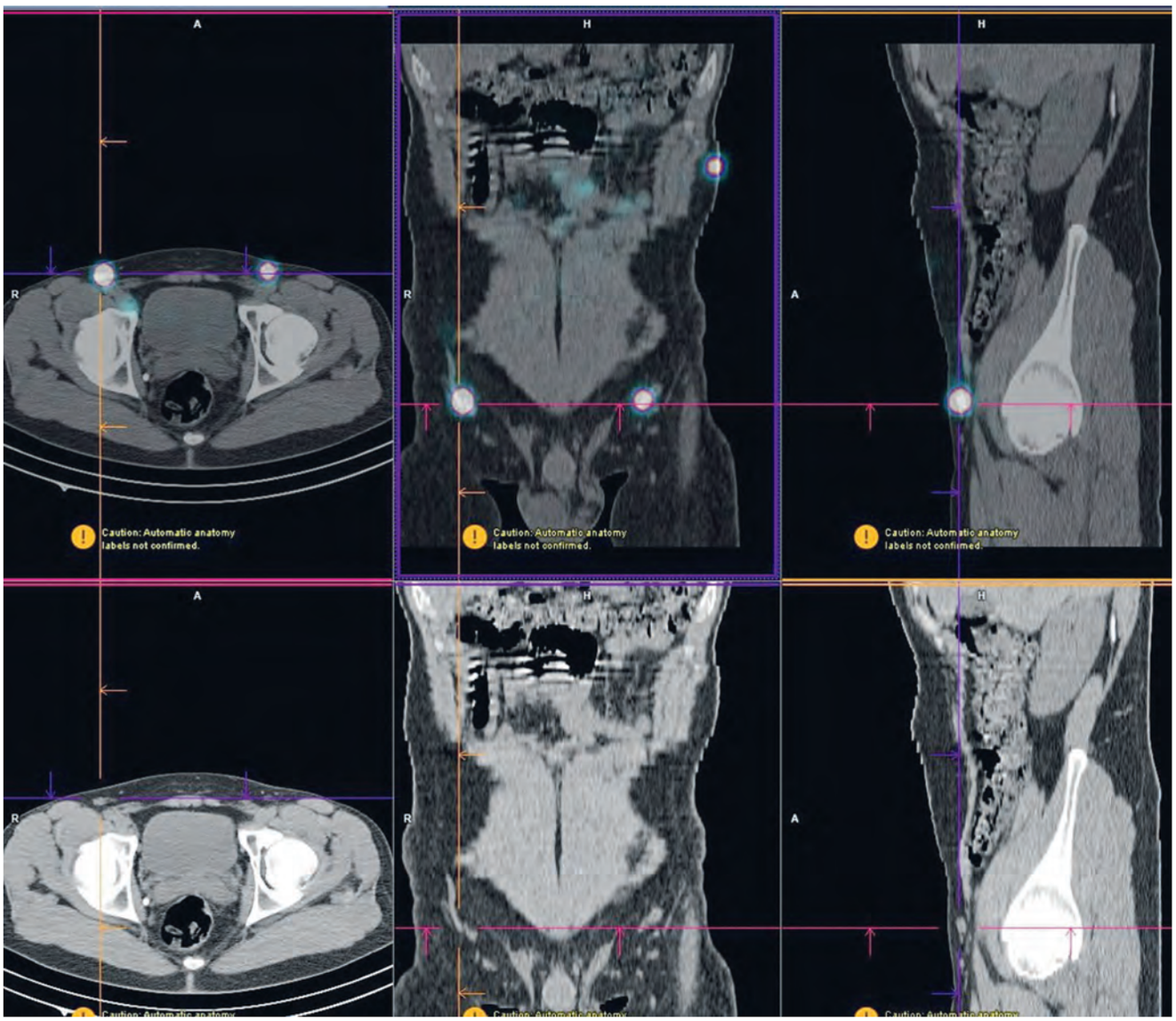


Рис. 2. Визуализация 3 групп сторожевых лимфатических (СЛУ), полученная при проведении сцинтиграфии СЛУ

Технические особенности биопсии сторожевых лимфатических узлов

Техника выполнения биопсии СЛУ является важной процедурой в онкологии. Метод позволяет определить степень распространения злокачественного процесса и выбрать наиболее эффективное лечение. Однако при этом необходимо учитывать особенности локализации и определения этих узлов.

Среднее число СЛУ составляет 3,8, что говорит об их значимости для определения степени метастазирования. Половина СЛУ определяется вне зоны ближайшего лимфоколлектора, что представляет сложности для точной биопсии.

Как результат проведение биопсии СЛУ требует высокой квалификации и опыта со стороны врачей, чтобы минимизировать риски и обеспечить точность диагностики.

Предоперационная лимфосцинтиграфия с использованием ^{99m}Tc является неотъемлемой частью процедуры биопсии СЛУ при первично-локализованной меланоме кожи. Этот изотоп вводится интрадермально вокруг опухоли для определения регионарного лимфоколлектора и примерного местоположения СЛУ внутри него. Когда коллоид изотопа попадает внутрь лимфатического узла, он фагоцитируется макрофагами, что позволяет его задерживать в дренирующем узле и предотвращать дальнейшее передвижение по лимфатическим путям. Таким образом, предоперационная лимфосцинтиграфия существенно упрощает процедуру биопсии СЛУ узлов и повышает ее эффективность.

Лимфосцинтиграфия – это метод, который позволяет визуализировать лимфатическую систему тела. Выполняется непосредственно после введения изотопа и через 2 ч. Однако динамическая лимфосцинтиграфия может предоставить еще более подробную информацию о состоянии лимфатической системы:

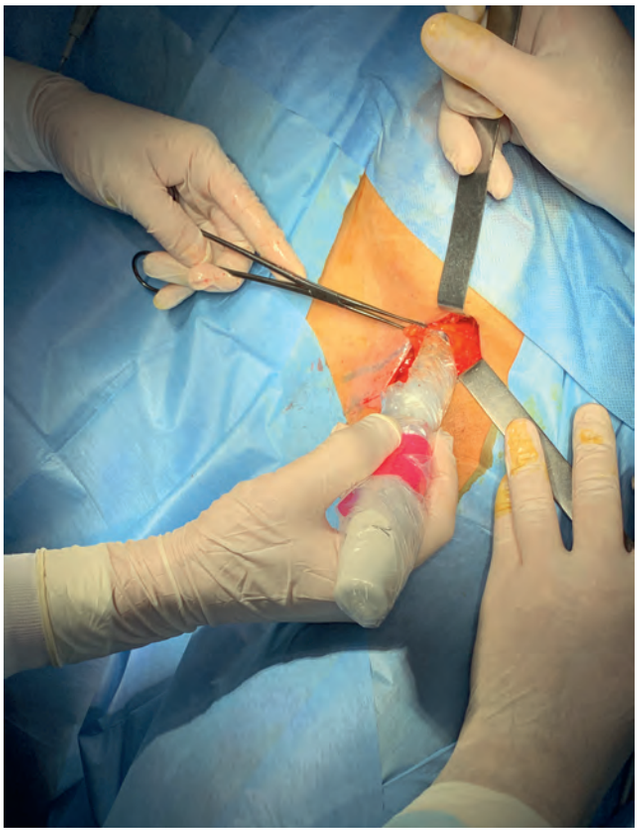


Рис. 3. Интраоперационное сканирование гамма-датчиком сторожевых лимфатических узлов

помогает отличить истинные СЛУ, являющиеся первыми узлами, в которые происходит дренаж лимфы от опухоли, от несторожевых лимфатических узлов, находящихся поблизости.

Предоперационная лимфосцинтиграфия также может выявить эктопические лимфатические узлы, которые обычно встречаются в определенных случаях. Например, при локализации меланомы на коже конечностей такие узлы выявляются примерно в 5–10% случаев, при локализации на коже туловища – в 30–32% случаев, а при меланоме кожи головы и шеи – в 60%. Таким образом, лимфосцинтиграфия становится важным методом для определения границ дренажа лимфы и выявления дополнительных узлов.

Кроме того, лимфосцинтиграфия может помочь выявить пациентов, у которых лимфа оттекает в двух лимфоколлекторах (рис. 1, 2). Это также важная информация, которая может повлиять на выбор метода лечения и прогноз пациента. Таким образом, лимфосцинтиграфия является неотъемлемым инструментом в диагностике и планировании лечения рака лимфатической системы.

Изображение лимфатических узлов имеет огромное значение для диагностики многих заболеваний. Однако выбор радиофармпрепарата (РФП) играет важную роль в этом процессе. Например, ^{99m}Tc-серный коллоид имеет размер частиц от 100 до 4000 нм, что усложняет динамическую лимфосцинтиграфию из-за медленной миграции от места введения. Вместе с тем ^{99m}Tc-коллоид альбумин и ^{99m}Tc-человеческий сывороточный альбумин обладают своими преимуществами. Они быстрее достигают СЛУ и сохраняются в них на протяжении 24 ч, не распространяясь далее. Эти свойства делают их более предпочтительными для определения лимфатических узлов.

Кроме того, ^{99m}Tc-человеческий сывороточный альбумин отличается от других РФП тем, что быстрее распространяется от места инъекции и лучше определяется в путях лимфооттока. В то же время другие РФП дольше сохраняются в лимфоузлах и визуализируются в отсроченный период в большем количестве лимфоузлов, чем непосредственно после введения РФП. Таким образом, при выборе РФП для визуализации лимфатических узлов важно учитывать их свойства и характеристики, чтобы достичь наилучших результатов в диагностике заболеваний.

Перед проведением операции хирург должен определить местонахождение СЛУ, которое обычно отмечается радиологом на коже пациента с помощью маркера. Однако на операционном столе из-за положения больного фактическое расположение узлов может не совпадать с меткой на коже. Для точного определения локализации узлов во время операции хирург использует портативный гамма-сканер (рис. 3).

Кроме того, непосредственно перед операцией пациенту интрадермально вводят 1,0 мл красителя вокруг первичной опухоли. Для этой цели обычно используют Patent blue V и Isosulfan blue, так как они являются наиболее эффективными. Однако применение Methylene blue следует ограничить, так как он может вызывать некроз мягких тканей [19]. В своей реальной клинической практике мы широко используем индоцианин зеленый (рис. 4, 5).

Таким образом, использование маркера на коже и интрадермальное введение красителя значительно облегчают работу хирурга и позволяют более точно определить местоположение СЛУ во время операции. Это важный шаг в оперативном лечении меланомы, который позволяет обнаружить и удалить только затронутые лимфатические узлы, минимизируя при этом повреждение окружающих тканей и улучшая прогноз пациента.

Важным этапом операции по удалению меланомы кожи является иссечение СЛУ с последующим проведением биопсии. Оптимальным методом в данном случае считается применение красителя и радиоизотопа. Краситель облегчает выделение окрашенных СЛУ, а радиоизотоп помогает идентифицировать даже те узлы, которые не покрасились. Важно отметить, что пока не установлен точный уровень радиоактивности в сторожевых и несторожевых лимфатических узлах. Некоторые исследователи полагают, что уровень радиоактивности в СЛУ должен быть в 2 раза выше фона, в то время как другие считают, что разница должна составлять 10%.

K.M. McMasters и соавт. провели обзор данных, которые свидетельствуют о том, что удаление всех окрашенных лимфатических узлов и всех узлов с уровнем радиоактивности, превышающим 10%, приводит всего к 0,4% ложноположительных результатов [11]. Однако стоит учитывать, что только 1% введенной дозы радиоактивного фармпрепарата достигает СЛУ. Это может создавать проблемы при использовании гамма-

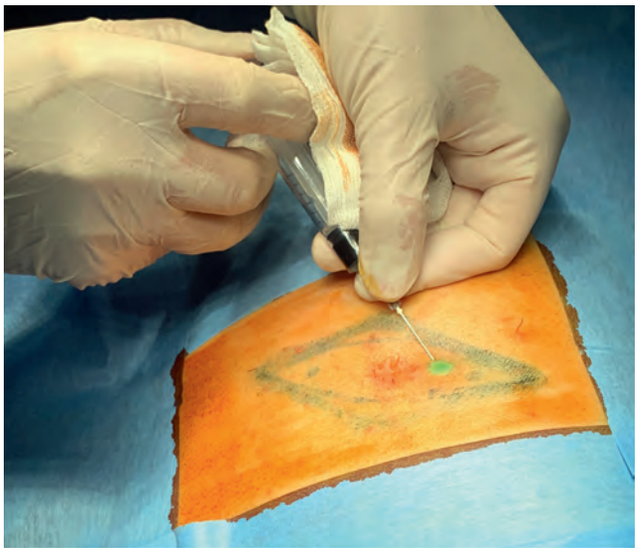


Рис. 4. Интраоперационное подкожное введение индоцианина зеленого

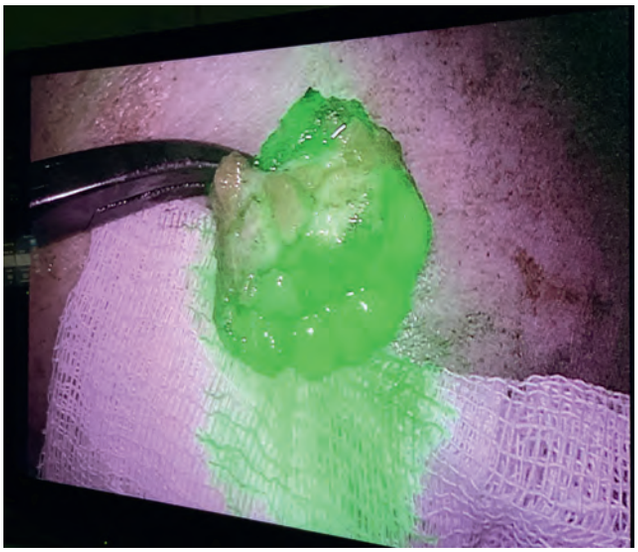


Рис. 5. Интраоперационная визуализация сторожевых лимфатических узлов с применением индоцианина зеленого

сканера, особенно если первичная опухоль и регионарный лимфоколлектор находятся близко друг к другу. В таких случаях эффективность использования гамма-сканера может быть снижена, даже если первичная опухоль уже удалена.

Исследования показывают, что меланома в области головы и шеи является особенно сложной в диагностике из-за близкого расположения первичной опухоли и лимфоузлов. Это создает сложности в определении уровня радиоактивности лимфоузла до его удаления, поскольку *ex vivo* уровень радиоактивности может значительно отличаться от *in vivo* [14].

Кроме того, после удаления СЛУ необходимо провести дополнительное исследование раны с помощью гамма-датчика, чтобы убедиться в полной эффективности удаления метастазов.

Однако, несмотря на высокую чувствительность и специфичность биопсии СЛУ, все же существует риск развития метастазов в регионарных узлах у небольшого процента пациентов в течение 2 лет. Важно помнить о необходимости постоянного мониторинга состояния пациентов и проведения регулярных обследований.

Биопсия СЛУ – это одна из методик, которая позволяет обнаружить и изучить микрометастазы в ранних стадиях меланомы. В среднем у пациентов обнаруживают 1 или 2 СЛУ, хотя есть и случаи, когда найдено больше.

Согласно данным разных авторов, микрометастазы в СЛУ обнаруживаются в 15–26% случаев. Это говорит о том, что они являются важным показателем распространения рака. Среднее количество таких узлов варьирует от 1,3 до 1,8, что может указывать на различные характеристики опухоли и ее метастазов.

Однако, несмотря на значимость биопсии СЛУ, она может вызвать некоторые осложнения. У некоторых пациентов могут развиться серомы или гематомы, что является самым распространенным осложнением. Кроме того, есть риск инфицирования раны, образования лимфостаза, а также окрашивания мочи и длительного татуажа в месте введения красителя. Хотя такие осложнения редки, они все же могут возникнуть.

Важно отметить, что реакция на краситель, используемый при биопсии СЛУ, очень редка. Тем не менее врачи должны быть готовы к возможности аллергической реакции и предпринять соответствующие меры для обеспечения безопасности пациента. В целом, несмотря на риск осложнений, биопсия СЛУ остается важным инструментом в диагностике и лечении меланомы.

Важным вопросом, который занимает умы многих специалистов в области онкологии, является влияние биопсии СЛУ на развитие транзитных метастазов. Научное исследование 2006 г., опубликованное с результатами проспективного рандомизированного исследования, проливает свет на этот вопрос и опровергает ранее существовавшие предположения о связи между биопсией и развитием метастазов [20].

Интересный факт заключается в том, что из 769 пациентов, которым проводили биопсию СЛУ вместе с иссечением опухоли, лишь у 54 (7,0%) человек были обнаружены транзитные метастазы. Эти данные свидетельствуют о том, что проведение биопсии не оказывает значительного влияния на развитие метастазов вопреки предыдущим представлениям.

Итак, научные выводы подтверждают, что результаты исследования опровергли гипотезу о связи между биопсией СЛУ и развитием транзитных метастазов. Это может пролить свет на дальнейшие методы диагностики и лечения раковых заболеваний.

Морфологические особенности исследования сторожевых лимфатических узлов

Гистологическая интерпретация данных – важный этап в исследовании удаленных лимфатических узлов.

Однако при использовании свежезамороженных срезов возникает риск ложноотрицательных результатов, а также возможная потеря материала в процессе замораживания [18]. Для получения достоверных данных лимфатические узлы можно рассекать различными методами: через центральную часть или в виде параллельных срезов с интервалом в 2 мм [3]. Эти методы позволяют получить разнообразные образцы для более точного анализа.

После получения гистологических препаратов их окрашивают гематоксилином и эозином для визуального анализа. В случае отрицательного результата проводится иммуногистохимическое исследование с использованием меланоцитарных маркеров (S-100, HMB-45, Melan A). Это позволяет более точно выявить наличие или отсутствие определенных клеток и структур в образце, что важно для правильной интерпретации данных и постановки диагноза.

Исследование J.E. Gershenwald и соавт. [8] ярко подчеркивает важность иммуногистохимического метода в диагностике меланом. Однако, несмотря на то что 90% случаев меланом сопровождаются положительным окрашиванием S-100, это не всегда является исключительным маркером, поскольку S-100 также окрашивает нейроны, меланоциты и дендритные клетки. Более специфичным, хотя и менее чувствительным (70%), является HMB-45. Для подтверждения диагноза используется Melan A. Наивысшей чувствительностью и специфичностью обладает коктейль из антител, включающий S-100, HMB-45, Melan A и тирозиназу [PanMel+ (Biocare Medical, USA)], однако стоимость и сложность данной методики могут оказаться значительными [7].

Недавние исследования, проведенные J.E. Gershenwald [8], обнаружили интересные данные по поводу скрытых микрометастазов в СЛУ у пациентов с гистологически негативными результатами рутинного окрашивания гематоксилином и эозином. В исследовании приняли участие 243 пациента, из которых у 27 (11%) в отсроченный период развились местные, транзитные, регионарные и отдаленные метастазы, а у 10 (4,1%) – метастазы в зоне предшествующей биопсии СЛУ. Дополнительный пересмотр гистопрепаратов с использованием иммуногистохимического окрашивания S-100 и HMB-45 выявил наличие скрытых микрометастазов в СЛУ у этих больных. Эти результаты подчеркивают важность более детального изучения СЛУ для выявления скрытых метастазов и определения дальнейшей тактики лечения у пациентов с подобными показателями.

Важным аспектом при оценке прогноза заболевания является наличие метастазов в СЛУ. В 2002 г. специалисты American Joint Committee on Cancer (AJCC) внесли изменения в классификацию меланомы кожи, вводя понятия регионарных микрометастазов (обозначаемые буквой a) и макрометастазов (обозначаемые буквой b). Макрометастазы представляют собой метастазы в регионарных лимфатических узлах, которые могут быть обнаружены клинически или радиологически и подтверждены гистологически после проведения терапевтической лимфодиссекции.

Имея в виду важность выявления и дальнейшего лечения метастазов, необходимо уделить особое внимание раннему обнаружению и точной классификации их типа. Регионарные метастазы могут оказать значительное влияние на выбор методов лечения и прогноз заболевания. Поэтому современные методы диагностики и лечения метастазов являются ключевыми в борьбе с меланомой кожи. Важно помнить, что раннее выявление и адекватное лечение метастазов могут повысить выживаемость и качество жизни пациентов.

Микрометастазы, которые являются неизмененными лимфатическими узлами, могут быть подтверждены гистологически после биопсии СЛУ или профилактической регионарной лимфодиссекции. Они могут быть выявлены с помощью иммуногистохимического метода, согласно классификации AJCC 2009 г. В этой классификации микрометастазы в одном СЛУ относятся к категории N1a, а в двух или трех узлах – к N2a.

Однако, несмотря на это, в настоящее время все больше исследований говорят о том, что микрометастазы могут иметь важное клиническое значение и требуют большей внимательности и детального изучения. Стандартное определение микрометастазов как неизмененных узлов может быть недостаточным для полного понимания их роли в прогнозе и лечении меланомы. Поэтому развитие новых методов и технологий для выявления и характеризации микрометастазов является актуальной задачей для медицинской науки.

Одним из перспективных направлений исследований является использование молекулярных маркеров для определения микрометастазов. Это позволяет более точно и надежно выявлять их наличие, а также получать дополнительную информацию об их генетических и молекулярных характеристиках. Такой подход может способствовать более эффективному выбору методов лечения и прогнозированию результатов у пациентов с микрометастазами.

Заключение

В целом изучение микрометастазов является важным шагом в понимании и борьбе с меланомой. Более глубокое исследование их роли и характеристик может привести к разработке новых терапевтических подходов и повышению выживаемости пациентов. Таким образом, продолжение исследований и развитие новых методов диагностики и лечения микрометастазов являются важными задачами для онкологии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Плохов Владимир Николаевич (Vladimir N. Plokhov) – доктор медицинских наук, заведующий отделением опухолей молочной железы и кожи Клинической больницы № 2 «МЕДСИ» в Боткинском проезде, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: plohov64@mail.ru
https://orcid.org/0009-0001-7459-3588

Косякова Анастасия Михайловна (Anastasiya M. Kosyakova) – врач-онколог Клинической больницы № 2 «МЕДСИ» в Боткинском проезде, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: anastasiahomenko40@gmail.com

Сбоенко Кирилл Вячеславович (Kirill V. Sboenko) – врач-хирург, врач-онколог Клинической больницы № 2 «МЕДСИ» в Боткинском проезде, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: Kvsboenko@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma // Cancer. 1977. Vol. 39. P. 456–465.
2. Cascinelli N., Morabito A., Santinami M. et al. Immediate or delayed dissection of regional nodes in patients with melanoma of the trunk: a randomised trial. WHO Melanoma Programme // Lancet. 1998. Vol. 351. P. 793–796.
3. Cook M.G., Palma S.D. Pathology of sentinel lymph nodes for melanoma // J. Clin. Pathol. 2008. Vol. 61. P. 897–902.
4. de Vita V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer Health, 2011. 3035 p.
5. Ellis M.S., Weerasinghe R., Corless C. Sentinel lymph node staging of cutaneous melanoma: predictors and outcomes // Am. J. Surg. 2010. Vo. 199, N 5. P. 663–668.
6. Gannon C.J., Rousseau D.L., Ross M.I. et al. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma // Cancer. 2006. Vol. 107, N 11. P. 2647–2652.
7. Garbe C., Eigentler T.K., Bauer J. et al. Histopathological diagnostics of malignant melanoma in accordance with the recent AJCC classification 2009: review of the literature and recommendations for general practice // J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2011. Vol. 9. P. 690– 699.
8. Gershenwald J.E., Colome M.I., Lee J.E. Patterns of recurrence following a negative sentinel lymph node biopsy in 243 patients with stage I or II melanoma // J. Clin. Oncol. 1998. Vol. 16, N 6. P. 2253–2260.
9. Holmes E.C., Moseley H.S., Morton D.L. et al. A rational approach to the surgical management of melanoma // Ann. Surg. 1977. Vol. 186. P. 481–490.
10. Karakousis G.C., Gimotty P.A., Botbyl J.D. et al. Predictors of regional nodal disease in patients with thin melanomas // Ann. Surg. Oncol. 2006. Vol. 13, N 4. P. 533–541.
11. McMasters K.M., Reintgen D.S., Ross M.I. et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? // Ann. Surg. Oncol. 2001. Vol. 8, N 3. P. 192–197.
12. Morton D.L., Hoon D.S., Cochran A.J. et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: therapeutic utility and implications of nodal microanatomy and molecular staging for improving the accuracy of detection of nodal micrometastases // Ann. Surg. 2003. Vol. 238, N 4. P. 538–549.
13. Morton D.L., Thompson J.F., Essner R.H. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group // Ann. Surg. 1999. Vol. 230, N 4. P. 453–463.
14. Rigel D.S., Robinson J.K., Ross M. et al. Cancer of the Skin. 2nd ed. Elsevier, 2011. 698 p.
15. Rousseau D.L., Ross M.I., Johnson M.M. et al. Revised American Joint Committee on Cancer staging criteria accurately predict sentinel lymph node positivity in clinically node-negative melanoma patients // Ann. Surg. Oncol. 2003. Vol. 10, N 5. P. 569–574.
16. Slingluff L.J., Stidham K.R., Ricci W.M. et al. Surgical management of regional lymph nodes in patients with melanoma. Experience with 4682 patients // Ann. Surg. Oncol. 1994. Vol. 219, N 2. P. 120–130.
17. Snow H. Melanotic cancerous disease // Lancet. 1892. Vol. 2. P. 872.
18. Stojadinovic A., Allen P.J., Clary B.M. et al. Value of frozen-section analysis of sentinel lymph nodes for primary cutaneous malignant melanoma // Ann. Surg. 2002. Vol. 235, N 1. P. 92–98.
19. Stradling B., Aranha G., Gabram S. et al. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization // Am. J. Surg. 2002. Vol. 184. P. 350–352.
20. van Poll D., Thompson J.F., Colman M.H. et al. A sentinel node biopsy does not increase the incidence of in-transit metastasis in patients with primary cutaneous melanoma // Ann. Surg. Oncol. 2005. Vol. 12, N 8. P. 597–608.

Резник Е.В.[1–3], Азарова А.Н.[1], Устюжанин Д.В.[4], Остроумов Е.Н.[5], Голухов Г.Н.[3]

Миокардит с исходом в воспалительную кардиомиопатию: обзор литературы и клиническое наблюдение

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация
[2] Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация
[3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», 119415, г. Москва, Российская Федерация
[4] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, г. Москва, Российская Федерация
[5] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научный исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», 129090, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Миокардит – это воспаление миокарда инфекционной, токсической (в том числе лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, проходящих самостоятельно, до сердечной недостаточности (СН), кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти. У 6–30% пациентов, перенесших миокардит, может развиться дилатационная кардиомиопатия (ДКМП). Такая КМП называется воспалительной.

Пациент, 24 года, в 2015 г. после острой респираторной вирусной инфекции был госпитализирован с жалобами на общую слабость, одышку в покое, усиливающуюся при минимальной физической нагрузке, и застойными явлениями по большому и малому кругу кровообращения. Диагностирован миокардит вирусной этиологии. Несмотря на проводимую многокомпонентную терапию, сохранялась симптоматика тяжелой сердечной недостаточности, была предложена трансплантация сердца, от которой пациент отказался. Подобрана терапия, на фоне которой достигнута компенсация, стабилизация течения хронической сердечной недостаточности в течение 9 лет.

Таким образом, миокардит вирусной этиологии может приводить к развитию воспалительной кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности. Своевременная диагностика и комплексная терапия в соответствии с современными рекомендациями позволяют улучшить качество и продолжительность жизни пациентов.

Ключевые слова: вирусный миокардит; воспалительная кардиомиопатия; дилатационная кардиомиопатия; сердечная недостаточность

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Резник Е.В.; наблюдение пациента – Резник Е.В.; предоставление материалов обследований – Устюжанин Д.В., Остроумов Е.Н., Голухов Г.Н.; описание клинического случая – Резник Е.В., Азарова А.Н.; описание результатов исследования – Устюжанин Д.В., Остроумов Е.Н.; обзор литературы – Азарова А.Н.; организация работы и руководство – Резник Е.В., Голухов Г.Н.; редактирование – Голухов Г.Н., Резник Е.В.

Для цитирования: Резник Е.В., Азарова А.Н., Устюжанин Д.В., Остроумов Е.Н., Голухов Г.Н. Миокардит с исходом в воспалительную кардиомиопатию: обзор литературы и клиническое наблюдение // Вестник МЕДСИ. 2024. Т. 11, № 3. С. 24–34. DOI: https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-24-34

Статья поступила в редакцию 02.07.2024. **Принята в печать** 30.08.2024.

Reznik E.V.[1–3], Azarova A.N.[1], Ustyuzhanin D.V.[4], Ostroumov E.N.[5], Golukhov G.N.[3]

Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: a literature review and case report

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation
[2] JSC MEDSI Group of Companies, 123056, Moscow, Russian Federation
[3] City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelieva, 119415, Moscow, Russian Federation
[4] National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, 121552, Moscow, Russian Federation
[5] Scientific Research Institute of Emergency Care named after N.V. Sklifosovsky, 129090, Moscow, Russian Federation

Abstract

Myocarditis is an inflammation of myocardium of infective, toxic (including medicinal), allergic, autoimmune or unclear etiology, with a wide range of clinical symptoms: from an asymptomatic course, mild dyspnea and unexpressed chest pain that resolves on its own to heart failure (HF), cardiogenic shock, life-threatening arrhythmias, and sudden cardiac death. Dilated cardiomyopathy may develop in 6–30% of patients who have had myocarditis. It is an inflammatory cardiomyopathy.

A 24-year-old patient in 2015 after an acute respiratory viral infection was hospitalized with complaints of general weakness, shortness of breath at rest, aggravated by any physical exertion, and congestion in both circles of blood circulation. Myocarditis of viral etiology was diagnosed. Despite the ongoing therapy, the patient remained symptomatic of severe heart failure, a heart transplant was offered, which the patient refused. An therapy was selected, against which compensation was achieved, stabilization of the course of CHF for 9 years.

Thus, viral myocarditis can lead to the development of inflammatory cardiomyopathy and chronic heart failure. Timely diagnostics, complex therapy in accordance with modern recommendations can improve the quality and life expectancy of patients.

Keywords: viral myocarditis; inflammatory cardiomyopathy; dilated cardiomyopathy; heart failure

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. The concept and design of the study – Reznik E.V.; case management – Reznik E.V.; provision of examination materials – Ustyuzhanin D.V., Ostroumov E.N., Golukhov G.N.; case description – Reznik E.V., Azarova A.N.; description of the research results – Ustyuzhanin D.V., Ostroumov E.N.; literature review – Azarova A.N.; work organization and leadership – Reznik E.V., Golukhov G.N.; edition – Golukhov G.N., Reznik E.V.

For citation: Reznik E.V., Azarova A.N., Ustyuzhanin D.V., Ostroumov E.N., Golukhov G.N. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: a literature review and case report. MEDSI Bulletin. 2024; 11 (3): 24–34. DOI: https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-24-34 (in Russian)

Received 02.07.2024. **Accepted** 30.08.2024.

Введение

Миокардит – это воспаление миокарда инфекционной, токсической (в том числе лекарственной), аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии, с широким спектром клинических симптомов: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, проходящих самостоятельно, до сердечной недостаточности (СН), кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти [1].

Острый миокардит (ОМ) подразумевает короткое время, прошедшее с момента появления симптомов и постановки диагноза (обычно <1 мес). Хроническая воспалительная кардиомиопатия (КМП) указывает на воспаление миокарда с дилатационным или гипокинетическим недилатационным фенотипом, как правило, с большей продолжительностью симптомов (>1 мес) [2].

Воспалительная КМП – это форма дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), при которой гистологические и иммуногистохимические критерии идентичны таковым при миокардите. Для ее диагностики необходимо наличие систолической и/или диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [1]. Тщательное обследование может исключить альтернативные причины дилатации и дисфункции ЛЖ, определить этиологию, которая может требовать специфической терапии, провести семейный скрининг [3].

Эпидемиология

Реальную заболеваемость миокардитом трудно определить из-за сложностей диагностики в повседневной клинической практике. У 2–42% молодых людей, умерших внезапно, при аутопсии был обнаружен

миокардит. При использовании Далласских критериев у 9–16% взрослых пациентов с ДКМП при биопсии подтверждается миокардит, который считается наиболее частой причиной ДКМП [4].

Этиологические варианты миокардита

1) Вирусные [Коксаки (A, B), аденовирус, вирус гриппа (A, B), простого герпеса, цитомегаловирус, *varicella zoster*, вирус Эпштейна–Барр, эпидемического паротита, краснухи, коровьей оспы, бешенства, корона-вирусы, в том числе SARS-CoV-2, вирус гепатита B, иммунодефицита человека] [5].

2) Бактериальные (различные виды, *Corynebacterium diphtheria*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus A*, *Chlamydia*) [6].

3) Лекарственные (бензодиазепины, азитромицин, фенитоин, доксорубицин и др.).

4) Аутоиммунные – миокардиты при системных заболеваниях соединительной ткани с иммунными нарушениями (системные васкулиты, системная красная волчанка, дерматомиозит, полимиозит, системная склеродермия, ревматоидный артрит и др.).

5) Миокардит при гиперэозинофильном синдроме [6].

У пациентов с недавно развившейся ДКМП выявление миокардита имеет важное клиническое значение из-за высокого потенциала восстановления ЛЖ [3].

Патогенез миокардита и воспалительной кардиомиопатии

В патогенезе вирусной воспалительной КМП можно выделить три фазы:

1) острая фаза проникновения вируса в клетку и активация врожденного иммунного ответа (может длиться 1–7 дней);

2) подострая фаза с активацией адаптивного иммунного ответа (может длиться 1–4 нед);

3) хроническая фаза, при которой происходит персистенция вируса в миокарде с хроническим воспалением и ремоделированием сердца с развитием картины ДКМП (может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет) [7].

В патогенезе вирусных заболеваний сердца большую роль играют как иммунные, так и прямые вирусные цитотоксические механизмы повреждения миокарда [5].

Иммунные механизмы повреждения миокарда

Иммунный ответ, стимулируемый вирусными белками, ограничивает репликацию вируса, в результате чего у большинства пациентов вирус элиминируется из организма-хозяина. Однако сам иммунный ответ может вызвать повреждение миокарда, в связи с чем баланс между положительными и отрицательными эффектами этого ответа определяет степень деструкции кардиомиоцитов [5].

После проникновения вируса в миокард сначала происходит инфильтрация естественными киллерами (NK-клетками). Считается, что NK-клетки обладают кардиопротективным действием, ограничивающим репликацию вируса. Инфильтрация NK-клетами сопровождается выработкой различных цитокинов, включая интерлейкин-1β, фактор некроза опухоли α, интерферон γ. Эти цитокины могут оказывать как положительное, так и отрицательное воздействие на функцию миокарда [5].

В то же время существуют также NK-подобные клетки, которые, в отличие от NK-клеток, вызывают повреждение миокарда путем высвобождения молекул перфорина. Они образуют круглые пористые образования на поверхности мембран кардиомиоцитов и способствуют разрушению цитоскелета миокарда [5].

Вторая волна инфильтрации миокарда представлена Т-лимфоцитами, максимальная концентрация которых наблюдается на 7–14-й день после заражения вирусом, что совпадает с наиболее тяжелой фазой повреждения миокарда. Считается, что Т-клетки играют важную роль как в вирусном клиренсе, так и в иммуноопосредованном повреждении миокарда. Показано, что Т-клетки способны разрушать инфицированные вирусом кардимиоциты *in vitro*. В связи с этим высказано предположение о том, что данные клетки могут повреждать инфицированные вирусом миоциты из-за молекулярной мимикрии. Сами продукты разрушения кардиомиоцитов могут затем стимулировать дальнейший лизис Т-клетками [5].

Роль оксида азота в патогенезе миокардита

В здоровом сердце оксид азота, выделяемый из эндотелиальных клеток, стимулирует расслабление миокарда, способствует работе механизма Франка–Старлинга, повышает энергетическую эффективность. Оксид азота также может влиять на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и реакцию β-адренорецепторов [5].

Чрезмерное производство оксида азота, особенно при активации оксидативного стресса, может иметь негативное влияние – способствовать апоптозу и некрозу кардиомиоцитов [5].

Вирусные механизмы повреждения миокарда

Прямое действие вируса на миокард приводит к очаговому некрозу кардиомиоцитов с последующей инфильтрацией очага воспалительными клетками в течение 3 дней после инфицирования [5].

Если первоначальный иммунный ответ неэффективен и вирус не уничтожен, может развиться хронический миокардит с возможным развитием ДКМП [5].

Несмотря на лечение, воспалительная КМП с дисфункцией ЛЖ, СН и/или нарушениями ритма и проводимости связана с неблагоприятным прогнозом. Причина,

по которой одни пациенты полностью выздоравливают, а у других развивается ДКМП, в настоящее время не ясна. Обсуждается вклад патогена, генетической предрасположенности пациента и факторов окружающей среды в прогрессирование и излечение от заболевания [7].

Очаги повреждения и/или некроза кардиомиоцитов замещаются фиброзной тканью. Это называется очаговым «репаративным» рубцеванием. Оно развивается у трети пациентов с ДКМП, связано с развитием СН, является субстратом для желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти.

Степень дилатации и систолической дисфункции ЛЖ при ДКМП является основным фактором, определяющим неблагоприятные исходы. Обратное ремоделирование ЛЖ является основной терапевтической задачей. Другими предикторами неблагоприятного прогноза при ДКМП являются функциональная митральная регургитация (МР), фиброз миокарда, диссинхрония желудочков и увеличение других камер сердца. Эти параметры могут иметь значение для выбора тактики ведения пациентов [3].

Клиническая картина миокардита и воспалительной кардиомиопатии

Миокардит может иметь постепенное начало и невыраженную симптоматику, но также возможны быстропрогрессирующие варианты течения, исходом которых является кардиогенный шок, при котором жизнеспасающей терапией бывает имплантация устройства для механической поддержки кровообращения или трансплантация сердца. Этот сценарий типичен для фульминантного миокардита. Если пациент переживет острую фазу, через несколько недель может произойти значительное улучшение или даже полная нормализация систолической функции ЛЖ с хорошим долгосрочным прогнозом. Это характерно для всех типов миокардита с систолической дисфункцией и СН в дебюте, затем функция ЛЖ спонтанно или после стандартной терапии в половине случаев улучшается. Поэтому целесообразно отложить радикальные терапевтические решения (например, имплантацию устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора или без нее, трансплантацию сердца) на период 3–6 мес после острой фазы (если позволяет клиническая ситуация) [4].

60% пациентов с миокардитом имеют предшествующие гриппоподобные симптомы. У 10% пациентов с гриппом были обнаружены отклонения электрокардиограммы (ЭКГ) от нормы [3].

Боль в груди также является частым проявлением миокардита. У некоторых пациентов может быть клиническая картина острого инфаркта миокарда с изменениями на ЭКГ и нарушением локальной сократимости ЛЖ при интактных коронарных артериях [5].

Иногда миокардит проявляется системной или легочной тромбоэмболией. Механизм гиперкоагуляции не совсем ясен, у 15% пациентов с миокардитом при трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) выявляется внутрижелудочковый тромбоз [3].

Кроме того, миокардит может проявляться обмороками, сердцебиением, внезапной смертью от фатальных нарушений ритма и проводимости [5].

Методы диагностики миокардита и воспалительной кардиомиопатии

Серологические исследования для диагностики миокардита, как правило, бесполезны из-за высокой фоновой серопозитивности [3].

Клинический анализ крови

В общем анализе крови может быть повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и увеличение количества лейкоцитов (на 25%) [5].

Биохимический анализ крови

В биохимическом анализе крови у 80–95% больных выявляют повышение маркеров воспаления – уровня С-реактивного белка (на 60%). У 12% пациентов может наблюдаться повышение уровня общей креатинфосфокиназы, в том числе МВ-фракции, что осложняет проведение дифференциальной диагностики между миокардитом и острым инфарктом миокарда [5]. Также выявляют повышение биомаркеров некроза миокарда (высокочувствительных тропонинов), хотя корреляция между высвобождением тропонина и тяжестью сердечной дисфункции слабая [2].

Исследование уровня NT-proBNP

Уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) коррелирует с наличием СН.

Изменения на ЭКГ при миокардите:

1. Синусовая тахикардия.
2. Диффузные изменения *ST–T*.
3. Удлинение интервала *QT*.
4. Блокады ножек пучка Гиса (блокада левой ножки у 20% пациентов).
5. Картина острого инфаркта миокарда.
6. Полная поперечная блокада сердца.
7. Наджелудочковые тахиаритмии.
8. Желудочковые тахиаритмии [5].

Эхокардиография

У пациентов с миокардитом часто наблюдается систолическая дисфункция ЛЖ, которая отражается снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Могут быть нарушения локальной сократимости, которые отражают очаговую природу воспалительного процесса. Размеры ЛЖ обычно в острой фазе миокардита не увеличиваются. Часто наблюдается тромбоз ЛЖ. Редко при значительном воспалении на ранних этапах заболевания может быть обнаружен трабекулярный паттерн утолщения стенки желудочка [5].

Даже при нормальной ФВ ЛЖ наличие увеличенной толщины стенок, умеренной сегментарной гипокинезии, диастолической дисфункции, нарушений при тканевой допплерографии, легкой дисфункции правого желудочка, перикардиального выпота и аномальной эхогенности миокарда может свидетельствовать о миокардите. В ранней фазе размеры ЛЖ, как правило, нормальные, даже когда ФВ ЛЖ низкая или очень низкая.

ФВ ЛЖ является мощным прогностическим маркером. Сердечная функция может быстро меняться при миокардите спонтанно или после лечения [2].

Эндомиокардиальная биопсия

Эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) остается «золотым стандартом» диагностики миокардита, а современные иммуногистохимические методы повышают чувствительность по сравнению с традиционными гистопатологическими Далласскими критериями. Результаты биопсии имеют значение для выбора терапии при гигантоклеточном, эозинофильном миокардите, саркоидозе; соответственно ЭМБ показана таким пациентам [3]. Однако ЭМБ сопряжена с сердечными осложнениями у 1–2% пациентов в экспертных центрах, у 8,9% – в центрах с небольшим опытом [2].

Магнитно-резонансная томография

Самый важный неинвазивный метод диагностики миокардита – магнитно-резонансная томография (МРТ), которая в настоящее время является широкодоступной и позволяет оценить как морфологические (гиперемию, отек, некроз и фиброз миокарда, наличие перикардиального выпота), так и функциональные (нарушения сократимости) патологические изменения миокарда.

В 2009 г. опубликованы МРТ-критерии диагностики острого миокардита («критерии озера Луизы», «Lake-Louise Criteria»), которые включают 3 признака воспаления миокарда: (1) гиперемия – интенсивное раннее контрастирование миокарда, превышающее усиление сигнала от скелетной мышцы более чем в 4 раза; (2) отек – повышение интенсивности сигнала от миокарда на Т2-взвешенных томограммах, более чем в 2 раза превышающее сигнал от скелетной мышцы; (3) отсроченное контрастирование миокарда – соответствует участкам повреждения кардиомиоцитов или развития фиброза. Если 2 из этих 3 критериев положительны, ОМ может быть диагностирован с чувствительностью 74% и специфичностью 86%. В последнее время предложены методики Т2-картирования для более точной оценки отека и Т1-картирования с определением внеклеточного объема для диагностики поражения интерстиция. Использование обновленных критериев с добавлением картирования позволяет улучшить чувствительность до 87,5%, специфичность – до 96,2% [2].

Лечение миокардита и воспалительной кардиомиопатии

Особенности терапии вирусного миокардита с исходом в ДКМП следующие:

- нет данных о регулярном применении иммунодепрессантов;
- может быть эффективен иммуноглобулин;
- лечение СН в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [5]: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), бета-блокаторы и антагонисты альдостерона [4]. Ангиотензиновые рецепторы и неприлизина ингибитор (АРНИ) и ингибиторы SGLT2 в лечении миокардита изучены недостаточно.

В большинстве случаев выздоровление происходит спонтанно через несколько недель, поэтому целесообразно отложить принятие важных терапевтических решений на 3–6 мес после начала лечения.

Представляем клиническое наблюдение трансформации вирусного миокардита в воспалительную КМП, динамику клинических и гемодинамических проявлений на фоне подобранной консервативной терапии, которая помогла избежать трансплантации сердца и способствовала стабилизации состояния пациента и улучшению его качества жизни.

Клиническое наблюдение

В 2015 г. *пациент*, 24 года, перенес острую респираторную вирусную инфекцию. Через 1 мес после перенесенного заболевания госпитализирован в районную больницу с жалобами на общую слабость, одышку, усиливающуюся при небольшой физической нагрузке. При проведении рентгенографии органов грудной клетки выявлено увеличение тени сердца, диагностирован миокардит. Несмотря на проводимую многокомпонентную терапию (в том числе диуретиками, глюкокортикоидами), сохранялась выраженная клиническая симптоматика (IV функциональный класс СН), в связи с чем пациенту была предложена трансплантация сердца, от которой он категорически отказался, после чего был переведен в ГКБ г. Москвы.

При объективном обследовании выявлены признаки застоя по большому и малому кругу кровообращения. Над поверхностью легких выслушивалось умеренное количество влажных мелкопузырчатых хрипов в нижних отделах обоих легких. Частота дыхания составляла 22 в минуту, ЧСС – 66 в минуту, уровень артериального давления – 120/70 мм рт.ст. Печень при пальпации выступала из-под края реберной дуги на 2 см.

В общем анализе крови отмечалось повышение гемоглобина до 187 г/л (N – 130–160 г/л), эритроцитов до $6{,}59\times10^{12}$/л (N – 4,5–5,1$\times10^{12}$/л, лейкоцитов до $20{,}0\times10^{9}$/л (N – 4–9$\times10^{9}$/л).

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение аспартатаминотрансферазы – 77 МЕ/л (N – 38 МЕ/л), аланинаминотрансферазы – 204 МЕ/л (N – 46 МЕ/л), лактатдегидрогеназы общей – 580 МЕ/л (N – 250 МЕ/л), гамма-глутамилтранспептидазы – 500 МЕ/л (N – 55 МЕ/л), С-реактивного белка – 15,5 (N – 0–5), D-димера – 9520 нг/мл (N – до 500 нг/мл).

На ЭКГ регистрировались синусовый ритм с ЧСС 80 в минуту, отклонение электрической оси сердца влево, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, отрицательный зубец *Т* в отведениях I, AVL, V_5–V_6.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ: основной ритм – синусовый со средней ЧСС 92 в минуту, пауз не выявлено, 3 наджелудочковые экстрасистолы, 27 желудочковых экстрасистол.

По данным ЭхоКГ выявлена выраженная дилатация: конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ – 391,7 мл, конечный систолический объем ЛЖ – 252,6 мл, систолическая дисфункция ЛЖ – ФВ ЛЖ составила 35,5%, нарушение локальной сократимости ЛЖ – акинез в области верхушки, апикального отдела боковой и задней стенки, объем левого предсердия (ЛП) – 56,3 мл,

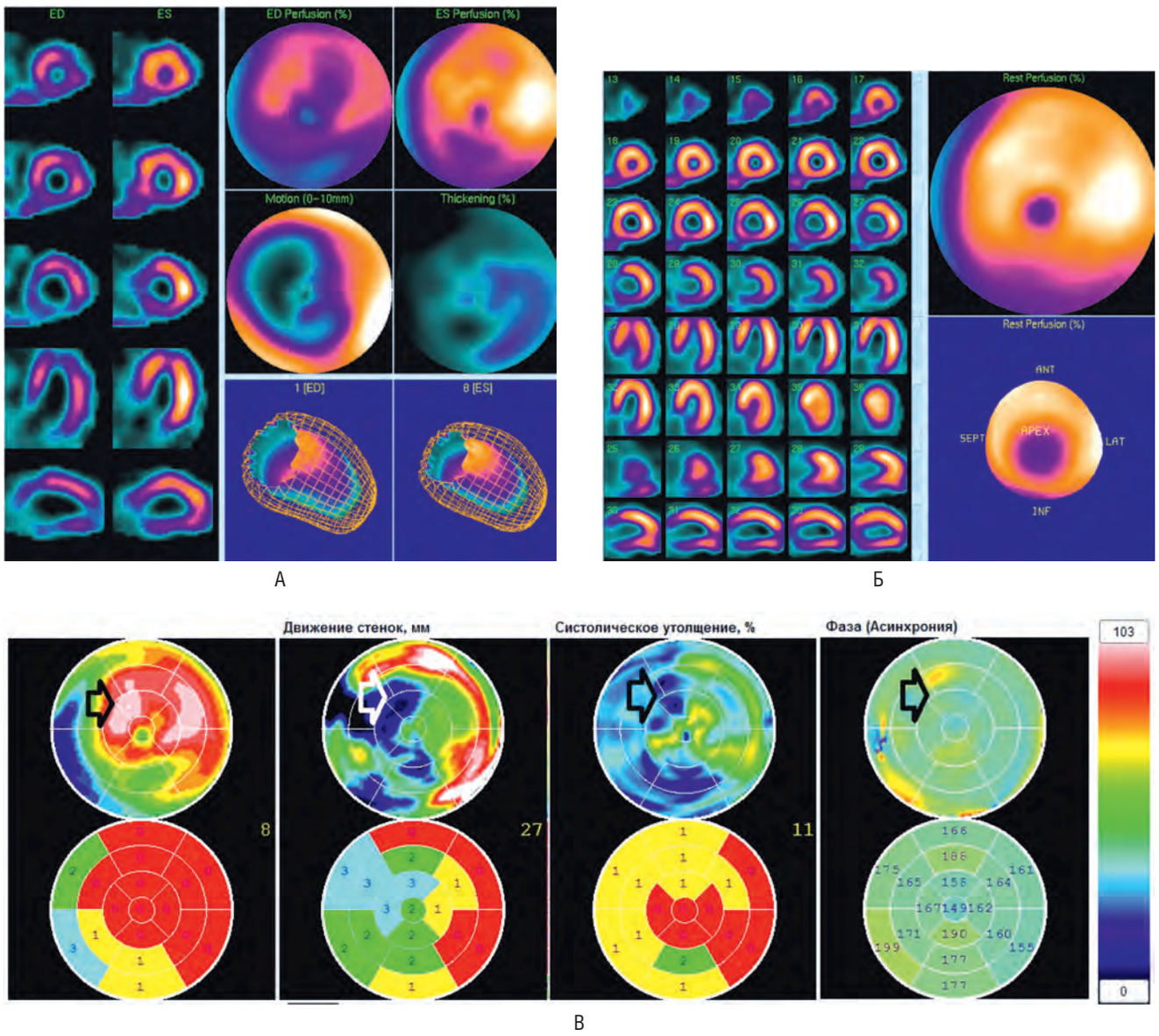


Рис. 1. Перфузионная томосцинтиграфия миокарда с ^{99m}Тс-тетрофосмином (2015): А, Б – на томосцинтиграммах визуализируется миокард увеличенного ЛЖ с точечным умеренным снижением перфузии на верхушке и гипокинезом межжелудочковой перегородки с переходом на переднюю и заднюю стенки. Диастолическая дисфункция со снижением параметров раннего и позднего наполнения; В – после дополнительной обработки программой КАРФИ; размеры ПЖ также увеличены значительно. Межжелудочковая асинхрония 50 мс, первый – левый (вероятно, признак легочной гипертензии). ЛЖ – выраженная внутрижелудочковая патологическая асинхрония (до 110 мс по 17 сегментам) в виде диссоциированных очагов. Один из них, отмеченный стрелкой и топографически соответствующий максимальной перфузии в зоне акинеза, – признак текущего воспаления в миокарде

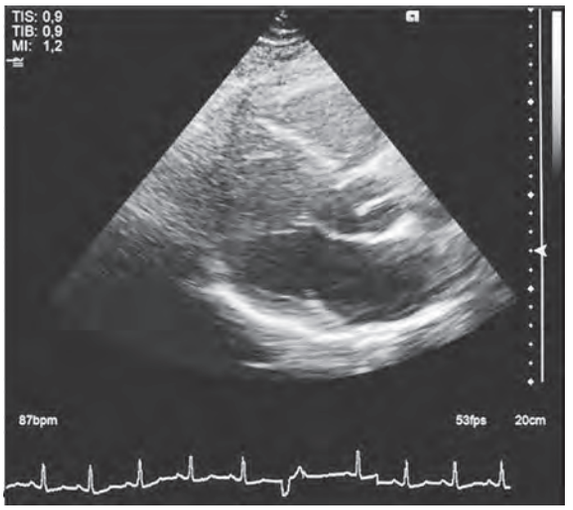
объем правого предсердия (ПП) – 74 мл. В области верхушки сердца выявлено изоэхогенное образование 5,3×3,95 см с флотирующим фрагментом 3,36×1,16 см.

При коронароангиографии – интактные коронарные артерии.

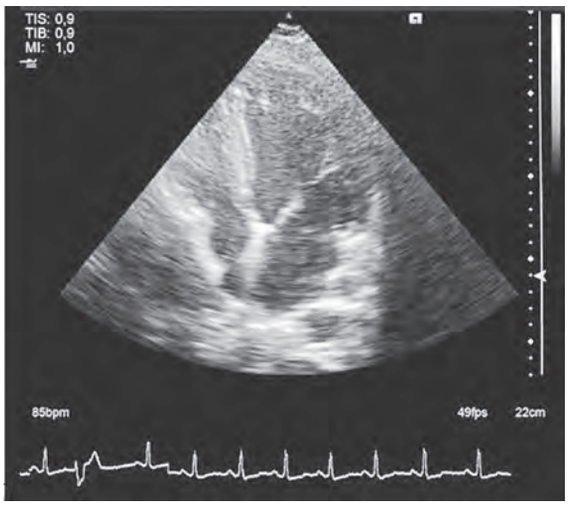
По данным УЗИ органов брюшной полости выявлена спленомегалия (13,83×7,11×10,8 см).

В динамике выполнена сцинтиграфия миокарда (рис. 1). На томосцинтиграммах визуализировался миокард увеличенного ЛЖ (КДО ЛЖ 280 мл) с точечным умеренным снижением перфузии верхушки и гипокинезом межжелудочковой перегородки с переходом на переднюю и заднюю стенки. Также выявлена диастолическая дисфункция со снижением параметров раннего и позднего наполнения. ФВ ЛЖ 39%. Топографически в зонах дисфункции перфузия миокарда сохранена, что не позволило исключить текущий воспалительный процесс.

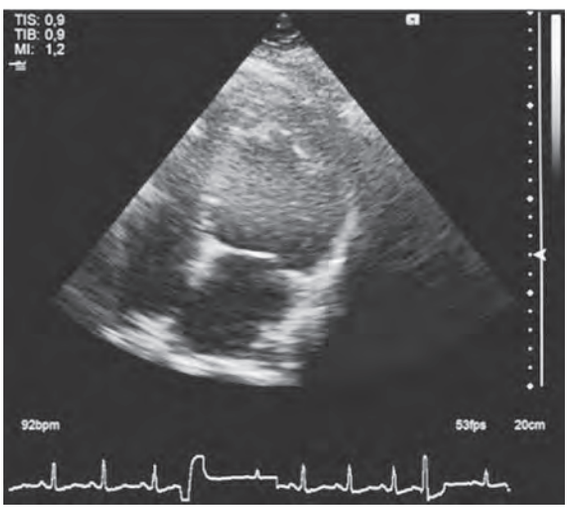
В связи с повышением уровня гемоглобина, эритроцитозом, лейкоцитозом, повышением уровня D-димера, внутрисердечным тромбозом, увеличением селезенки были исследованы мутации гена *BCR-abl* и гена *Jak-2* киназы для дифференциальной диагностики с истинной полицитемией. Мутации не выявлены. Наличие хронического миелопролиферативного заболевания исключено, эритроцитоз обусловлен массивной диуретической терапией в первом лечебном учреждении.



А



Б



В

Рис. 2. Эхокардиография (2018): А – парастернальная позиция по длинной оси, В-режим. Визуализируется дилатированный левый желудочек (ЛЖ) с нормальной толщиной межжелудочковой перегородки задней стенки, дилатация левого предсердия; Б, В – апикальная четырехкамерная позиция, В-режим. Визуализируется дилатированный ЛЖ и образование в области верхушки (тромб)

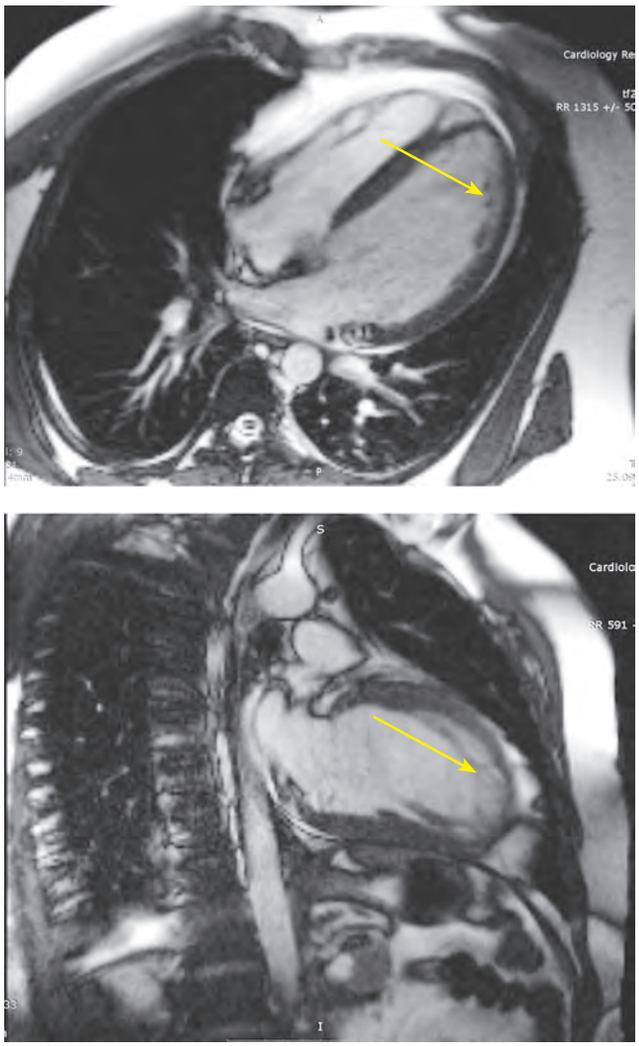


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма сердца (2018). Стрелками отмечена повышенная трабекулярность миокарда передней, боковой и нижней стенок ЛЖ в апикальном сегменте и верхушке, не достигающая критерия некомпактного миокарда

Пациенту был поставлен диагноз: острый миокардит. Осложнение: тромбоз полости левого желудочка. Хроническая СН IIБ стадии, II функциональный класс. Проведено лечение диуретиком (фуросемид 200 мг 1 раз в сутки), ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ – периндоприл 2,5 мг 1 раз в сутки), бета-адреноблокатором (бисопролол 7,5 мг 1 раз в сутки), антикоагулянтом прямого действия (эноксапарин натрия 40 мг 1 раз в сутки) с переводом на антикоагулянт непрямого действия (варфарин, титрация дозы под контролем международного нормализованного отношения). Выписан из стационара с улучшением состояния, с рекомендациями амбулаторного продолжения антикоагулянтной и поддерживающей терапии СН, динамического контроля анализа крови и ЭхоКГ.

В 2018 г. пациент обратился в клинику с целью контроля динамики состояния. При осмотре симптомов и признаков СН в покое нет. По данным общего, биохимического анализов крови – патологии не выявлено.

При ЭхоКГ (рис. 2) выявлены дилатация, нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ, снижение

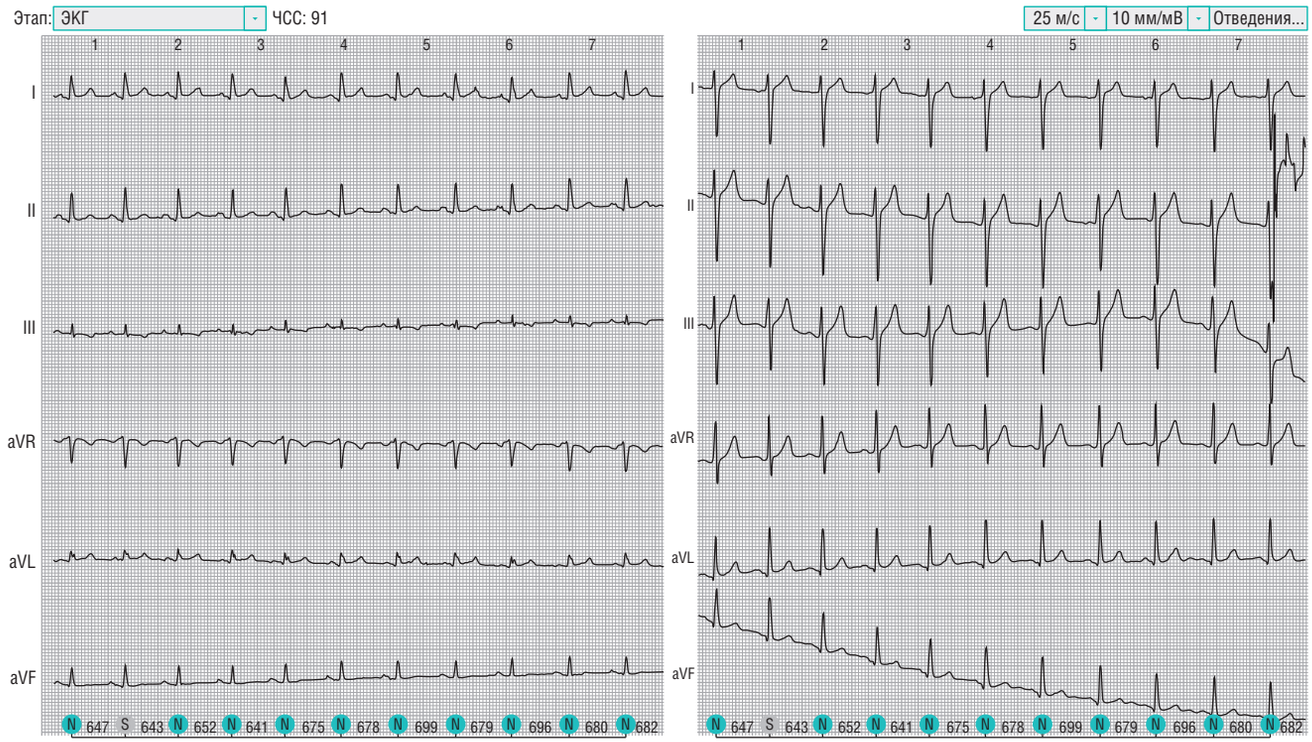


Рис. 4. Электрокардиограмма пациента (2020): ритм синусовый, правильный, электрическая ось сердца отклонена влево, ЧСС 91 в минуту; неспецифические изменения нижней стенки левого желудочка

его систолической функции, дилатация ПЖ, ЛП. ФВ ЛЖ 51,5%. Объем ЛП – 99,64 мл, объем ПП – 35,62 мл, КДО ЛЖ – 237,5 мл, конечный систолический объем ЛЖ – 117 мл, т.е. выявлено улучшение систолической функции, отсутствие тромба в полости ЛЖ.

Проведена МРТ сердца (рис. 3): данных за дополнительные образования и тромбы в полостях сердца не получено. Очагового поражения миокарда желудочков ишемического или воспалительного характера не выявлено. Умеренное расширение левых отделов сердца. ФВ ЛЖ 40%. Выявлена повышенная трабекулярность миокарда передней, боковой и нижней стенок ЛЖ в апикальном сегменте и верхушке.

Проведена коррекция терапии: варфарин заменен на прямой ингибитор тромбина (дабигатрана этексилат 110 мг 2 раза в сутки), рекомендовано продолжение приема периндоприла 2,5 мг 1 раз в сутки, бисопролола 7,5 мг 1 раз в сутки.

В 2020 г. при плановом осмотре жалоб не предъявляет, симптомов и признаков СН нет, ЭКГ – без отрицательной динамики (рис. 4).

При ЭхоКГ (рис. 5) выявлено: КДО ЛЖ – 206,3 мл, ФВ ЛЖ – 49,6%, нарушение диастолической функции ЛЖ (1-й тип), митральная, трикуспидальная, легочная регургитация I степени.

Выявлено снижение уровня NTproBNP <60 пг/мл.

С целью исключения генетической природы кардиомиопатии проведено полное секвенирование генома. Генетических вариантов, имеющих отношение к КМП, не обнаружено.

Результаты клинического и биохимического анализов крови, клинического анализа мочи в норме.

Проведена коррекция терапии: в связи с разрешением тромбоза уменьшена доза прямого ингибитора тромбина (дабигатрана этексилат 75 мг 2 раза в сутки), через 36 ч после отмены периндоприла переведен на антагонист рецепторов ангиотензина II и ингибитор неприлизина (АРНИ) (валсартан/сакубитрил 25 мг 2 раза в сутки). На фоне проводимой терапии компенсирован на уровне I ФК, ведет активный образ жизни, работает преподавателем физической культуры в вузе.

Обсуждение

У пациента, 24 года, после острой респираторной вирусной инфекции был установлен диагноз миокардита на основании жалоб, анамнеза, физикального осмотра, лабораторных (биохимического и клинического анализов крови, уровня предшественника натрийуретического пептида), инструментальных (рентгенографии органов грудной клетки, ЭКГ, трансторакального ЭхоКГ, коронароангиографии, перфузионной томосцинтиграфии миокарда с ^{99m}Tc-тетрофосмином, МРТ) методов исследования. Эндомиокардиальная биопсия не проводилась в связи с тяжелым состоянием пациента и отсутствием технической возможности.

В попытке задокументировать морфологическое прогрессирование острого идиопатического миокардита до терминальной ДКМП в Стэндфордском медицинском центре были обследованы 20 пациентов (возраст варьировал от 6 мес до 62 лет) с диагнозом «миокардит», которым проводились серийные эндомиокардиальные биопсии с интервалом от 1 мес до 2 лет. 15 из 20 пациентов получали иммунодепрессанты по поводу миокардита. У 10 из 15 пациентов, прошедших лечение, насту-

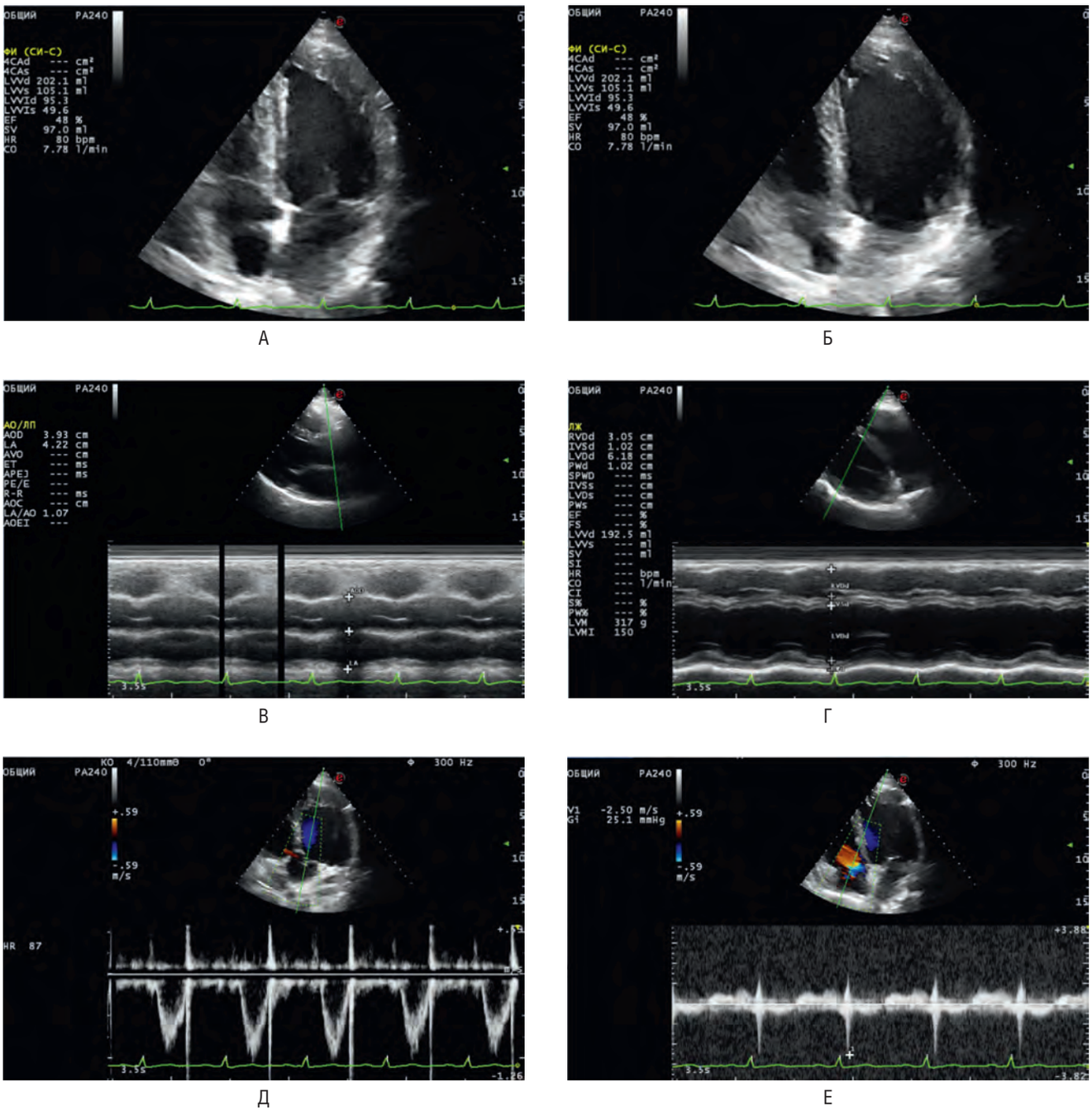


Рис. 5. Эхокардиография (2020): А, Б – апикальная четырехкамерная позиция, В-режим, систола и диастола. Визуализируется дилатированный левый желудочек с нормальной толщиной межжелудочковой перегородки задней стенки, дилатация левого предсердия; В – парастернальная позиция по длинной оси, М-режим, на уровне корня аорты; Г – парастернальная позиция по длинной оси, М-режим, на уровне середины ЛЖ. Визуализируется нормальная толщина межжелудочковой перегородки; Д – импульсная допплерография; Е – постоянноволновая допплерография

пила клиническая стабилизация. В остальных 5 случаях отмечено ухудшение течения СН, что у 1 пациента потребовало трансплантации сердца. Из 5 пациентов, которые не получали иммуносупрессию, 2 стабилизировались спонтанно, у 3 развилась СН, 2 из которых впоследствии выполнена трансплантация сердца [8].

В ходе данного исследования были найдены некоторые доказательства того, что ДКМП может быть конечным результатом острого миокардита. Однако не все случаи острого миокардита прогрессируют до ДКМП, и лечение стероидами не обязательно предотвращает прогрессирование миокардита [9].

Хотя количество включенных в данное исследование пациентов слишком мало, чтобы делать выводы, похоже, что в некоторых случаях миокардит может разрешаться спонтанно, а в других – прогрессировать до ДКМП независимо от того, получает ли пациент иммуносупрессию [9].

В другой публикации не подтверждена эффективность лечения миокардита иммунодепрессантами. Функция желудочков улучшилась независимо от того, получали ли пациенты иммуносупрессивную терапию [8].

Проанализированы результаты 9 исследований, в которые были включены 342 пациента, получавших иммуносупрессию, и 267 пациентов, получавших обычную терапию. Показано, что иммуносупрессивная терапия не влияет на смертность или потребность в трансплантации сердца, но способствует улучшению систолической функции ЛЖ и может рассматриваться как дополнение к традиционному лечению при его неэффективности [4].

Описанный нами пациент в 2015 г. в районной больнице получал глюкокортикоиды в течение 3 нед без существенного эффекта.

Для исключения генетической природы ДКМП и повышенной трабекуляризации ЛЖ пациенту проведено полное секвенирование генома, не обнаружившее генетических вариантов, имеющих отношение к кардиомиопатиям.

В настоящее время генетический этиологический фактор распознается почти у 50% пациентов с ДКМП. На сегодняшний день идентифицировано более 50 генов, кодирующих белки, ответственные за несколько клеточных структур, вероятно участвующих в патогенезе. Несмотря на это, до 20% ДКМП являются идиопатическими. Возможно, подавляющее большинство из них связано с еще не идентифицированными генетическими мутациями или с хроническими воспалительными процессами [10].

До настоящего времени не совсем понятно, почему только у небольшой части пациентов с инфекциями развивается миокардит, и только у части из них в исходе формируется воспалительная КМП, что подчеркивает роль возможной генетической предрасположенности [10]. Возможно, структурные генетические модификации способствуют сохранению и прогрессированию миокардита. До сих пор не ясно, влияет вирусная инфекция непосредственно на развитие ДКМП или она представляет собой триггер для проявления генетически детерминированной ДКМП. Для понимания механизмов, ведущих к развитию воспалительной ДКМП, и улучшения стратификации риска пациентов требуется взаимодействие клинических и фундаментальных исследований [10]. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения взаимосвязи миокардита и воспалительной КМП и понимания их патогенетических основ [2].

Представленному пациенту проведена терапия диуретиком, ИАПФ, бета-адреноблокатором, антикоагулянтом прямого действия с переводом на антикоагулянт непрямого действия, затем перевод на прямой ингибитор тромбина, замена ИАПФ на АРНИ, что соответствует клиническим рекомендациям по ведению миокардита и СН [11–13].

Идеальная продолжительность фармакотерапии после восстановления функции ЛЖ не определена [14]. Приблизительно у трети пациентов с ДКМП может наблюдаться частичное или полное выздоровление при медикаментозном лечении, что связано с благоприятным прогнозом. Имеются данные, что пациенты должны получать по крайней мере в течение 3 мес оптимальную медикаментозноую терапию, но функциональное восстановление ЛЖ может быть длительным [3]. Представленный пациент получает лечение в течение 9 лет наблюдения.

Показано, что празозин, доксазозин, верапамил, каптоприл эффективны при лечении вирусного миокардита и ДКМП. Это может быть обусловлено участием микрососудистого спазма в переходе вирусного миокардита в ДКМП и его частичным устранением на фоне терапии данными препаратами [15].

В работе «Viral heart disease – treatment» поднят вопрос об эффективности стандартной терапии СН при ДКМП в исходе вирусного миокардита. В ряде случаев каптоприл, олмесартан и лозартан эффективно снижали воспаление, фиброз и некроз кардиомиоцитов. В модели на крысах торасемид задерживал прогрессирование миокардита до ДКМП, развитие фиброза, гипертрофии кардиомиоцитов. Карведилол, в отличие от метопролола и пропранолола, оказывал иммунодепрессивное и антиоксидантное воздействие. Стоит отметить, что в модели мышей эплеренон ингибировал протеазы тучных клеток, тем самым уменьшал фиброз [14].

Данные показывают, что ранняя блокада минералокортикоидных рецепторов эплереноном оказывает плейотропное действие, в том числе иммуномодулирующее, антиоксидантное и антиапоптотическое, и предотвращает неблагоприятное ремоделирование и дисфункцию сердца, не влияя на вирусную нагрузку в сердце в модели персистирующего вирусного миокардита у мышей. Это свидетельствует о том, что эплеренон является идеальным препаратом для лечения острого миокардита с СН. Однако современные рекомендации не рассматривают терапию антагонистами альдостерона при остром миокардите, что указывает на необходимость проверки этой новой терапевтической концепции в клинических испытаниях [7]. Антагонист альдостерона и ингибитор SGLT2 представленному пациенту не были назначены в связи со стойкой компенсацией без соответствующих препаратов.

При миокардите посредством активации врожденной и адаптивной иммунной системы развиваются систолическая дисфункция, микрососудистая ишемия и фиброз, что приводит к механическому стрессу с точки зрения напряжения стенки, напряжения сдвига и объемной нагрузки. Механический стресс, в свою очередь, индуцирует пути механотрансдукции с участием интегринов и родственных интегринам белков, которые стимулируют выработку хемокинов и активируют иммунные клетки, дополнительно усиливая воспалительный процесс. Следовательно, механическая разгрузка может быть еще одной новой стратегией лечения миокардита [16].

Заключение

Таким образом, данное клиническое наблюдение показывает, что при своевременной диагностике и подборе оптимальной терапии возможно благоприятное течение воспалительной КМП и достижение хорошего качества жизни пациента даже при отсутствии эффекта от иммуносупрессивной терапии и изначальных показаниях к трансплантации сердца.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Резник Елена Владимировна (Elena V. Reznik) – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-терапевт, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, врач ультразвуковой диагностики, клинический фармаколог, ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой» ДЗМ; врач-кардиолог Центра персонифицированной медицины «МЕДСИ» на Мичуринском проспекте, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: reznik_ev@rsmu.ru
https://orcid.org/0000-0001-7479-418X
Азарова Александра Николаевна (Aleksandra N. Azarova) – ординатор 2-го года кафедры факультетской терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: azarova.280@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-5496-8568
Устюжанин Дмитрий Владимирович (Dmitry V. Ustyuzhanin) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела томографии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: DVUstyuzhanin@Cardio.ru
https://orcid.org/0000-0003-4374-1063
Остроумов Евгений Николаевич (Evgeny N. Ostroumov) – доктор медицинских наук, профессор, старший преподаватель учебного отдела, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, Москва, Российская Федерация
E-mail: oenmagadan@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-8915-5388
Голухов Георгий Натанович (Georgy N. Golukhov) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы, президент ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой» ДЗМ; заместитель председателя Общественного совета при ДЗМ, Москва, Российская Федерация
E-mail: gkb31@zdrav.mos.ru
https://orcid.org/0000-0002-0161-005X

ЛИТЕРАТУРА

1. Imanaka-Yoshida K. Inflammation in myocardial disease: from myocarditis to dilated cardiomyopathy // Pathol. Int. 2020. Vol. 70, N 1. P. 1–11. DOI: https://doi.org/10.1111/pin.12868 Epub 2019 Nov 5. PMID: 31691489.
2. Ammirati E., Frigerio M., Adler E.D., Basso C., Birnie D.H., Brambatti M. et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document // Circ. Heart Fail. 2020. Vol. 13, N 11. Article ID e007405. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405 Epub 2020 Nov 12. PMID: 33176455; PMCID: PMC7673642.
3. Japp A.G., Gulati A., Cook S.A., Cowie M.R., Prasad S.K. The diagnosis and evaluation of dilated cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. 2016. Vol. 67, N 25. P. 2996–3010. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.590
4. Krejci J., Mlejnek D., Sochorova D., Nemec P. Inflammatory cardiomyopathy: a current view on the pathophysiology, diagnosis, and treatment // Biomed. Res. Int. 2016. Vol. 2016. Article ID 4087632. DOI: https://doi.org/10.1155/2016/4087632 Epub 2016 Jun 12. PMID: 27382566; PMCID: PMC4921131.
5. Kearney M.T., Cotton J.M., Richardson P.J., Shah A.M. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management // Postgrad. Med. J. 2001. Vol. 77, N 903. P. 4–10. DOI: https://doi.org/10.1136/pmj.77.903.4 PMID: 11123385; PMCID: PMC1741887.
6. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М. и др. Клинические рекомендации МЗ РФ. Миокардиты. Минздрав РФ, 2020 [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/153_1#doc_a1 (дата обращения 04.12.2021)
7. Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B., Caforio A.L.P., Cooper L.T., Felix S.B. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions // Nat. Rev. Cardiol. 2021. Vol. 18, N 3. P. 169–193. DOI: https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x Epub 2020 Oct 12. PMID: 33046850; PMCID: PMC7548534.
8. Mason J.W., O'Connell J.B., Herskowitz A., Rose N.R., McManus B.M., Billingham M.E. et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333, N 5. P. 269–275. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJM199508033330501 PMID: 7596370.
9. Billingham M.E., Tazelaar H.D. The morphological progression of viral myocarditis // Postgrad. Med. J. 1986. Vol. 62, N 728. P. 581–584. DOI: https://doi.org/10.1136/pgmj.62.728.581 PMID: 3774698; PMCID: PMC2418781.
10. Cannata' A., Artico J., Gentile P., Merlo M., Sinagra G. Myocarditis evolving in cardiomyopathy: when genetics and offending causes work together // Eur. Heart J. Suppl. 2019. Vol. 21, suppl. B. P. B90–B95. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz033 Epub 2019 Mar 29. PMID: 30948961; PMCID: PMC6439912.
11. Nicolas D., Kerndt C.C., Reed M. Sacubitril/Valsartan. StatPearls Publishing, 2022.
13. Książczyk M., Lelonek M. Angiotensin receptor/neprilysin inhibitor-a breakthrough in chronic heart failure therapy: summary of subanalysis on PARADIGM-HF trial findings // Heart Fail. Rev. 2020. Vol. 25, N 3. P. 393–402. DOI: https://doi.org/10.1007/s10741-019-09879-x PMID: 31713710; PMCID: PMC7181555.
14. Pawlak A., Gil K.E., Dörr M. Viral heart disease – treatment // Kardiol. Pol. 2017. Vol. 75, N 12. P. 1300–1306. DOI: https://doi.org/10.5603/KP.a2017.0141 Epub 2017 Jul 17. PMID: 28715067.
15. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future // Circulation. 1999. Vol. 99, N 8. P. 1091–1100. DOI: https://doi.org/10.1161/01.cir.99.8.1091 PMID: 10051305.
16. Tschöpe C., Cooper L.T., Torre-Amione G., Van Linthout S. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults // Circ. Res. 2019. Vol. 124, N 11. P. 1568–1583. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313578

Аракелян А.С.[1, 2], Баранова А.А.[1, 3], Затейщикова А.А.[4], Резник Е.В.[1, 5, 6]

Значение диагностики синдрома апноэ во сне при ведении резистентной артериальной гипертензии и метаболического синдрома: на примере клинического наблюдения

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация
[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Поликлиника “Троицкая”» Департамента здравоохранения города Москвы», 108840, г. Троицк, Российская Федерация
[3] Автономная некоммерческая организация «Центральная клиническая больница Святителя Алексия», 119071, г. Москва, Российская Федерация
[4] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Истринская клиническая больница», 143530, г. Истра, Российская Федерация
[5] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», 119415, г. Москва, Российская Федерация
[6] Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Россий ская Федерация

Резюме

Высокая распространенность и недостаточная выявляемость апноэ во сне, его тесная связь с заболеваниями, которые часто встречаются в практике врача-терапевта, диктуют необходимость широкого применения методов его диагностики. Скрининговым методом диагностики апноэ во сне является респираторный мониторинг. Его преимущества создают возможности быстрого внедрения метода даже в больницах с умеренной материально-технической базой. Ранняя диагностика нарушений дыхания во сне обеспечивает своевременное персонализированное и комплексное лечение пациентов. В данной статье мы представили случай диагностики апноэ во сне при помощи респираторного мониторинга у пациентки с метаболическим синдромом и резистентной артериальной гипертензией, а также результаты CPAP-терапии в составе комплексного лечения.

Ключевые слова: апноэ во сне; респираторный мониторинг; кардиореспираторный мониторинг; полисомнография; CPAP; метаболический синдром; обструктивное апноэ во сне

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция статьи – Баранова А.А., Затейщикова А.А., Аракелян А.С.; сбор и обработка материала – Аракелян А.С., Баранова А.А.; анализ материала – Аракелян А.С., Баранова А.А., Затейщикова А.А.; обзор литературы – Аракелян А.С., Баранова А.А.; перевод на английский язык – Аракелян А.С.; написание текста – Аракелян А.С., Баранова А.А., Затейщикова А.А.; редактирование – Баранова А.А., Затейщикова А.А., Резник Е.В.; утверждение окончательного варианта – Резник Е.В., Баранова А.А., Затейщикова А.А.

Благодарности. Авторы выражают благодарность главному врачу АНО «ЦКБ Святителя Алексия» А.Ю. Зарову и заведующему отделением кардиологии АНО «ЦКБ Святителя Алексия», врачу кардиологу-аритмологу А.М. Сизову за научную консультацию и исправления в процессе написания рукописи.

Для цитирования: Аракелян А.С., Баранова А.А., Затейщикова А.А., Резник Е.В. Значение диагностики синдрома апноэ во сне при ведении резистентной артериальной гипертензии и метаболического синдрома: на примере клинического наблюдения // Вестник МЕДСИ. 2024. Т. 11, № 3. С. 35–43. DOI: https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-35-43

Статья поступила в редакцию 02.07.2024. **Принята в печать** 30.08.2024.

Arakelyan A.S.[1, 2], Baranova A.A.[1, 3], Zateyshchikova A.A.[4], Reznik E.V.[1, 5, 6]

The clinical significance of the diagnosis of sleep apnea syndrome in the therapeutic department in the treatment of a patient with resistant hypertension and metabolic syndrome

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation
[2] Polyclinic “Troitskaya”, 108840, Troitsk, Russian Federation
[3] Central Clinical Hospital of St. Alexius, 119071, Moscow, Russian Federation
[4] Istra Clinical Hospital, 143530, Istra, Russian Federation
[5] City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelieva, 119415, Moscow, Russian Federation
[6] JSC MEDSI Group of Companies, 123056, Moscow, Russian Federation

Abstract

The high prevalence and insufficient detection of sleep apnea, its close connection with diseases that are often found in the practice of a general practitioner, dictate the need for widespread use of diagnostic methods. Cardiorespiratory monitoring is a screening method for the diagnosis of sleep apnea. Its advantages create opportunities for rapid implementation of the method even in hospitals with a moderate material and technical base. Early diagnosis of sleep breathing disorders ensures timely, personalized and comprehensive treatment of patients. In this article, we presented a case of sleep apnea diagnosis using cardiorespiratory monitoring in a patient with metabolic syndrome and resistant hypertension and the results of CPAP therapy as part of a comprehensive treatment.

Keywords: sleep apnea; cardiorespiratory monitoring; polysomnography; CPAP; metabolic syndrome; obstructive sleep apnea

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. The concept of the article – Baranova A.A., Zateyshchikova A.A., Arakelyan A.S.; collection and processing of the material – Arakelyan A.S., Baranova A.A.; analysis of the material – Arakelyan A.S., Baranova A.A., Zateyshchikova A.A.; literature review – Arakelyan A.S., Baranova A.A.; translated into English – Arakelyan A.S.; writing the text – Arakeyan A.S., Baranova A.A., Zateyshchikova A.A.; editing – Baranova A.A., Zateyshchikova A.A., Reznik E.V.; approval of the final version – Reznik E.V., Baranova A.A., Zateyshchikova A.A.

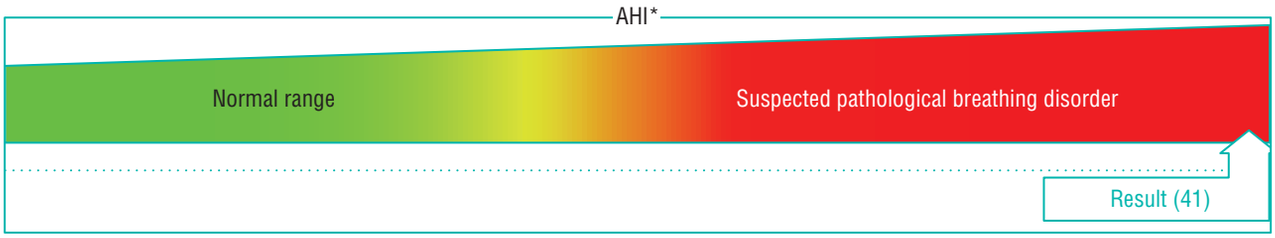
Acknowledgements. The authors express their gratitude to the head of the St. Alexius Hospital A.Y. Zarov and to the head of the cardiology department of the St. Alexius Hospital, cardiologist-arrhythmologist A.M. Sizov for scientific advice and corrections in the process of writing the manuscript.

For citation: Arakelyan A.S., Baranova A.A., Zateyshchikova A.A., Reznik E.V. The clinical significance of the diagnosis of sleep apnea syndrome in the therapeutic department in the treatment of a patient with resistant hypertension and metabolic syndrome. MEDSI Bulletin. 2024; 11 (3): 35–43. DOI: https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-35-43 (in Russian)

Received 02.07.2024. **Accepted** 30.08.2024.

Введение

Апноэ во сне является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний в мире, которое затрагивает почти 1 млрд человек [1]. В настоящее время апноэ во сне признано независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и таких метаболических нарушений, как ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, которые входят в понятие метаболического синдрома. Апноэ во сне повышает распространенность и частоту возникновения артериальной гипертензии (АГ), инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и фибрилляции предсердий (ФП) [1–7]. Более половины пациентов с апноэ во сне страдают АГ [3, 4]. Апноэ во сне является наиболее распространенным состоянием, связанным с резистентной АГ [8]. АГ является резистентной в 20–30% случаев. Резистентную АГ определяют как неконтролируемые показатели артериального дав-



* See Clinical Guide for abbreviations and ResMed standard parameters

Analysis (Flow evaluation period: 8 h 53 min / SpO_2 evaluation period: 10 h 9 min)

Indices		**Normal**
AHI*:	41	<5/h
Ri*:	42	<5
Apnea index	13	<5/h
Hypopnea index:	28	<5/h
% Flow lim. Br. without Sn (FL):	10	< Approx. 60
% Flow lim. Br. with Sn (FS):	1	<Approx. 40
ODI Oxygen Desaturation Index*:	43	<5/h
Average saturation:	88	94–98%
Lowest desaturation:	51	–
Lowest saturation:	51	90–98%
Baseline Saturation:	97	%
Minimum pulse:	47	>40 bpm
Maximum pulse:	101	<90 bpm
Average pulse:	63	bpm
Proportion of probable CS epochs:	0	0%

Analysis status: Edited manually

Result	
Average breaths per minute [bpm]:	13,00
Breaths:	6926
Apneas:	117
Hypopneas:	251
Flow lim. Br. without Sn (FL):	721
Flow lim. Br. with Sn (FS):	91
Snoring events:	1155
No. of desaturations:	441
Saturation ≤90%:	372 min (61%)
Saturation ≤85%	83 min (14%)
Saturation ≤80%:	51 min (8%)
Saturation ≤88%:	237 min (39%)

Analysis parameters used (Default)
Apnea [20%; 10s; 80s; 1,0s]; Hypopnea [70%; 10s; 100s; 1,0s]; Snoring [6,0%; 0,3s; 3,5s; 0,5s]; Desaturation [4,0%]; CSR [0,50]

Рис. 1. Результаты респираторного мониторинга представлены в виде схематического отображения индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ, apnea-hypopnea index – AHI) и количественных результатов: общее количество эпизодов апноэ (apnea), гипопноэ (hypopnea), количество эпизодов храпа (snoring events), количество десатураций (No. of desaturations), средняя сатурация в течение времени исследования (average saturation), минимальная сатурация (lowest saturation), базовая сатурация (baseline saturation), ИАГ, индекс десатурации (ODI, oxygen desaturation index) и др.

ления (АД), несмотря на одновременное применение 3 антигипертензивных средств, включая диуретик, или потребность более чем в 3 лекарствах для контроля АД. Пациенты с резистентной АГ представляют особую группу риска, поскольку они подвергаются повышенному риску развития поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с пациентами с контролируемой АГ [3, 8].

Лечение апноэ во сне зачастую направлено на улучшение дневных симптомов и качества жизни, качества сна и снижение кардиометаболического риска, результатом лечения является нормализация индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) и ночной десатурации [9]. Выбор терапии должен учитывать конкретные характеристики апноэ во сне, возможности организации лечения, данные о приверженности пациента к лечению. Создание положительного давления в дыхательных путях остается стандартным методом лечения как центрального, так и обструктивного апноэ, которое может проводиться в виде непрерывного положительного давления в дыхательных путях (Constant Positive Airway Pressure, CPAP), двухуровнего положительного давления в дыхательных путях (Biphasic Positive Airway Pressure, BPAP) и адаптивной сервовентиляции. CPAP является одним из основных методов лечения апноэ во сне.

Индивидуальный подход к диагностике апноэ во сне у пациентов терапевтического профиля открывает возможности для проведения персонализированной терапии, в том числе коррекции скрытых причин заболеваний, контроля резистентных и коморбидных состояний. Несмотря на длительную историю изучения проблем нарушений дыхания во сне, наличия множества приборов для их диагностики на рынке медицинских изделий, осведомленность терапевтов о проблеме остается низкой, а сама диагностика апноэ во сне не входит в профессиональные стандарты врачей-терапевтов и проводится не в каждом стационаре.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 67 лет, поступила в терапевтическое отделение с жалобами на повышение АД до 220/110 мм рт.ст., головокружения, головную боль в затылочной области, одышку при физической нагрузке, отеки нижних конечностей, приступы учащенного сердцебиения.

Из анамнеза известно, что пациентка более 10 лет страдает АГ с частыми эпизодами повышения АД до

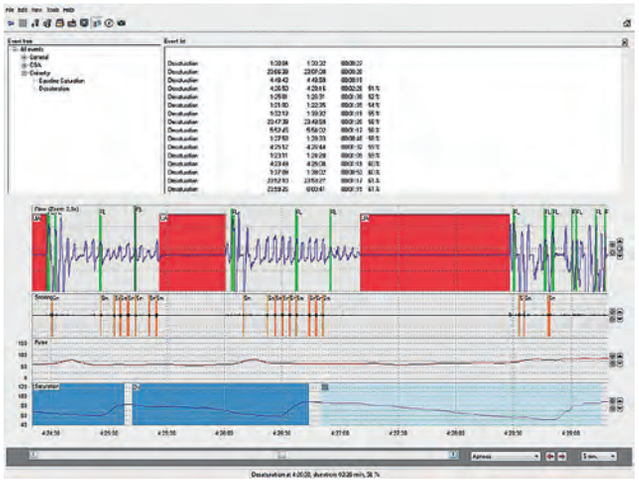


Рис. 2. Эпизод минимального значения сатурации [фрагмент графика сатурации (saturation), выделенный светло-голубым], зарегистрированный на фоне эпизода апноэ [фрагменты графика потока (flow), выделенные красным]

Значение минимальной сатурации 51% длительностью 2 мин 26 с [см. список эпизодов десатурации (desaturation) в верхней части рисунка]

190/110–200/110 мм рт.ст., на этом фоне отмечаются головокружение, боли в грудной клетке, одышка, тахикардия. Адаптирована к АД 140/90 мм рт.ст., отмечает постоянное повышение систолического АД в утренние часы до 150 мм рт.ст. Особый дискомфорт пациентке доставляет нарушение качества сна в связи с частыми пробуждениями для мочеиспускания (до 6–8 раз за ночь). Также обращает внимание наличие экзогенно-конституционального ожирения II степени, сахарного диабета 2-го типа, гиперурикемии, гиперхолестеринемии. Пациентка постоянно принимает амлодипин 5 мг 2 раза в день, рамиприл 5 мг 2 раза в день, карведилол 12,5 мг 1 раз в день утром, спиронолактон 25 мг 1 раз в день утром.

На фоне скорректированной антигипертензивной терапии: амлодипин 10 мг/сут, рамиприл 10 мг/сут, карведилол 12,5 мг 2 раза в сутки утром и вечером, индапамид 2,5 мг 1 раз в день утром – в стационаре у пациентки в течение 5 сут сохранялась АГ с уровнем АД более 150/90 мм рт.ст.

В связи с жалобами на храп по ночам, пробуждения от ощущения остановки дыхания во сне, никтурию, жалобы на сонливость в дневные часы пациентке был проведен респираторный мониторинг, по результатам которого была выявлена тяжелая степень апноэ во сне – ИАГ 41 в час, индекс десатурации 43 в час, зарегистрированы эпизоды апноэ длительностью до 1 мин 17 с, которые сопровождались снижением сатурации (SpO_2) до 51% (рис. 1, 2).

Пациентке на основании жалоб, анамнеза, данных лабораторно-инструментальных обследований был поставлен следующий диагноз. *Основное заболевание:* гипертоническая болезнь III стадии, неконтролируемая, риск ССО очень высокий.

Фоновое заболевание: ожирение II степени [индекс массы тела (ИМТ) 37,8 кг/м^2)]. Сахарный диабет 2-го типа, целевой уровень гликированного гемоглобина <7%. Гиперурикемия (мочевая кислота – 477 мкмоль/л). Дислипидемия. Синдром апноэ во сне тяжелой степени.

Осложнения: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) IIБ стадии, III функционального класса (ФК). Хроническая болезнь почек (ХБП) С2 [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI 68 мл/мин/1,73 м^2].

Пациентке было рекомендовано проведение неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) в ночные часы в режиме CPAP с первичным установленным рабочим давлением 7,5 см вод.ст., которое удалось повысить после привыкания к прибору до 8 см вод.ст.

На фоне проводимой CPAP-терапии в течение 6 ночей, по данным контрольного респираторного мониторинга (с оценкой сатурации, без оценки показателей носового потока), было выявлено снижение индекса десатурации до 7 в час, минимальная сатурация за период исследования увеличилась до 68% (рис. 3, 4).

В связи с возникшей на фоне CPAP-терапии гипотензией была скорректирована антигипертензивная терапия: лозартан 100 мг/сут, торасемид 5 мг/сут с учетом отеков нижних конечностей, спиронолактон 50 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут.

Таким образом, на фоне комплексной терапии удалось снизить дозы части препаратов или заменить их на препараты в средней терапевтической дозе. За время пребывания в стационаре после диагностики синдрома апноэ во сне и начала его лечения не отмечалось эпизодов неконтролируемого АД, уровень мочевой кислоты значимо снизился до 373 мкмоль/л без сопутствующей уратснижающей терапии, отмечалось субъективное улучшение качества сна, отсутствие эпизодов выраженного храпа и эпизодов остановки дыхания по ночам, отметилось уменьшение эпизодов никтурии.

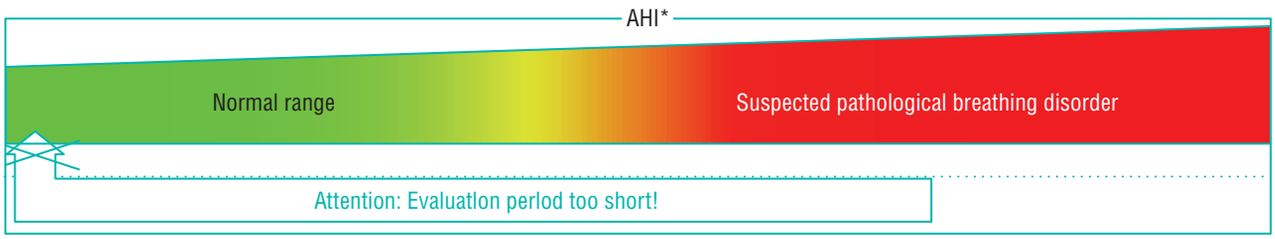
При выписке пациентке было рекомендовано продолжение проводимой комплексной терапии, в составе которой продолжение CPAP-терапии. Также выдана памятка со списком организаций для обеспечения персональным аппаратом для CPAP-терапии, рекомендована дата следующей госпитализации с персональным аппаратом для оценки эффективности терапии и возможной коррекции параметров вентиляции (рис. 5).

Обсуждение

Понятие о синдроме нарушения дыхания во сне

Основными типами нарушения дыхания во сне являются апноэ, гипопноэ и патологические паттерны дыхания (чаще всего – дыхание Чейна–Стокса). Апноэ – это отсутствие потока воздуха при вдохе в течение как минимум 10 с (рис. 6). Гипопноэ – уменьшение воздушного потока в течение 10 с или дольше, сопровождающееся снижением сатурации на 3% (рис. 7). Апноэ и гипопноэ во сне классифицируются как обструктивные, центральные и смешанные.

В этиологии апноэ и гипопноэ сна наиболее важными аспектами являются анатомические особенности черепно-лицевого строения, ожирение, изменения мышечного тонуса во время сна, особенности структуры сна (например, низкий порог пробуждения) и дру-



* See Clinical Guide for abbreviations and ResMed standard parameters

Analysis (Flow evaluation period: 0 h 0 min / SpO_2 evaluation period: 6 h 13 min)

Indices		**Normal**	**Result**	
AHI*:	0	<5/h	Average breaths per minute [bpm]:	0,00
Ri*:	0	<5	Breaths:	0
Apnea index	0	<5/h	Apneas:	0
Hypopnea index:	0	<5/h	Hypopneas:	0
% Flow lim. Br. without Sn (FL):	0	< Approx. 60	Flow lim. Br. without Sn (FL):	0
% Flow lim. Br. with Sn (FS):	0	<Approx. 40	Flow lim. Br. with Sn (FS):	0
			Snoring events:	0
ODI Oxygen Desaturation Index*:	7	<5/h	No. of desaturations:	45
Average saturation:	92	94–98%	Saturation ≤90%:	197 min (53%)
Lowest desaturation:	68	–	Saturation ≤85%	20 min (5%)
Lowest saturation:	68	90–98%	Saturation ≤80%:	6 min (2%)
Baseline Saturation:	97	%		
			Saturation ≤88%:	86 min (23%)
Minimum pulse:	48	>40 bpm		
Maximum pulse:	86	<90 bpm		
Average pulse:	58	bpm		
Proportion of probable CS epochs:	0	0%		

Analysis status: Evaluation period too short/Edited manually

Analysis parameters used (Default)
Apnea [20%; 10s; 80s; 1,0s]; Hypopnea [70%; 10s; 100s; 1,0s]; Snoring [6,0%; 0,3s; 3,5s; 0,5s]; Desaturation [4,0%]; CSR [0,50]

Рис. 3. Результаты контрольного респираторного мониторинга на фоне проводимой CPAP-терапии

Носовой поток с оценкой эпизодов апноэ и гипопноэ не регистрировался в связи с использованием прибора для CPAP-терапии, отражены расчеты показателей сатурации, полученные по каналу пульсоксиметрии. Индекс десатурации – 7 эпизодов в час (снизился по сравнению с 43 эпизодами в час до применения CPAP-терапии; см. рис. 1), сатурация ниже 90% зарегистрирована в течение 197 мин или 53% времени исследования [снижение показателей по сравнению с аналогичными показателями до применения CPAP-терапии: 372 мин или 61% времени исследования (см. рис. 1)].

гие причины [1, 2, 9–14]. Апноэ во сне оказывает влияние на деятельность сердечно-сосудистой системы, негативно влияет на регуляцию АД, ухудшает течение сердечной недостаточности, приводит к нарушениям ритма и проводимости. Также известно негативное влияние апноэ во сне на метаболизм, что проявляется ожирением, нарушением основного и липидного обменов. Обструктивное и центральное апноэ во сне представляют собой две различные по патофизиологии формы [11, 13, 15, 16]. Апноэ и гипопноэ во сне приводят к изменениям внутригрудного давления и сопровождаются периодическими десатурациями – снижением насыщения артериальной крови кислородом, ночными пробуждениями и фрагментированным сном [4]. Такая фрагментация сна является основной причиной чрезмерной сонливости у людей с апноэ [14].

У мужчин апноэ во сне встречается в 3 раза чаще, чем у женщин [4]. Ожирение является одним из основных факторов риска синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) [2, 5, 13]. Около 70% людей с апноэ во сне страдают ожирением. Масса тела, ИМТ и распределе-

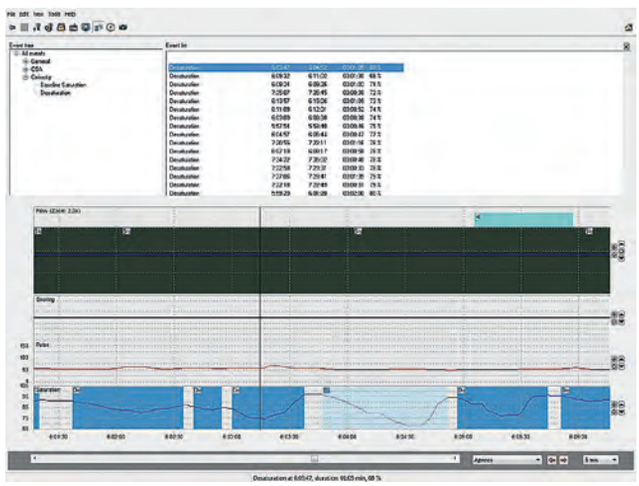


Рис. 4. Эпизод минимального значения сатурации [фрагмент графика сатурации (saturation), выделенный светло-голубым]. Значение минимальной сатурации 68% длительностью 1 мин 05 с [см. список эпизодов десатурации (desaturation) в верхней части рисунка]

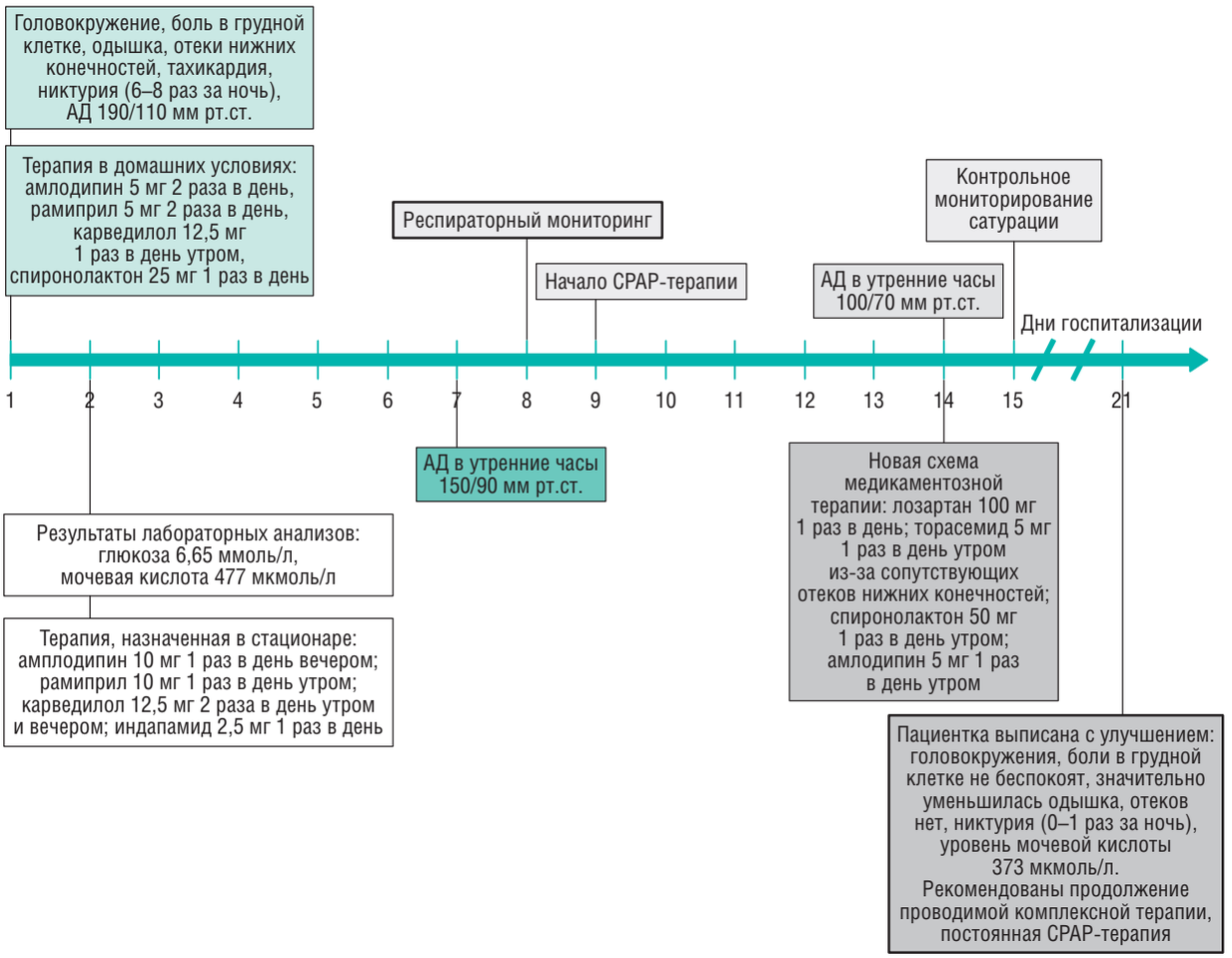


Рис. 5. Место респираторного мониторинга в схеме ведения пациентки с артериальной гипертензией в терапевтическом отделении

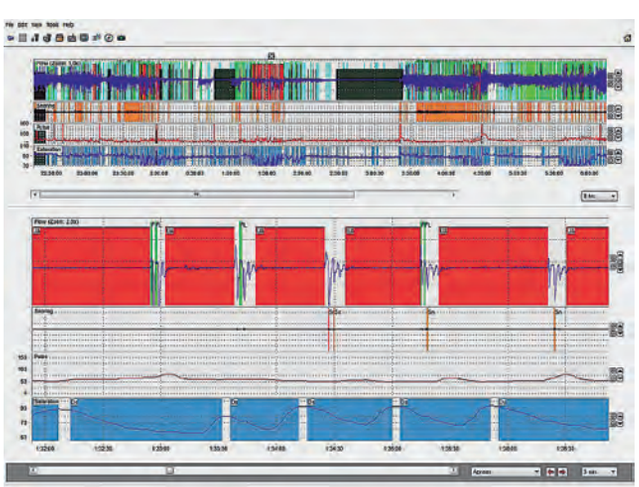


Рис. 6. Пример эпизодов апноэ [канал носового потока (flow), эпизоды выделены красным] у пациентки с храпом [канал храпа (snoring), эпизоды выделены оранжевым]

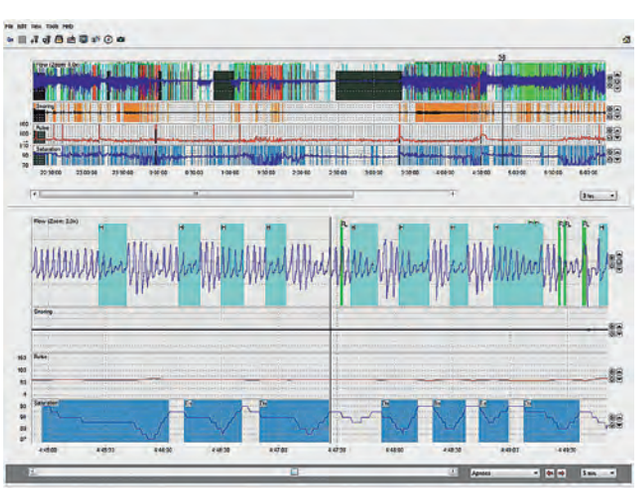


Рис. 7. Пример эпизодов гипопноэ [канал носового потока (flow), эпизоды выделены бирюзовым], сопровождающиеся эпизодами десатурации [канал сатурации (saturation), эпизоды выделены голубым]

ние жировой ткани коррелируют с вероятностью наличия СОАС. Риск развития СОАС увеличивается в 2 раза с повышением массы тела на каждые 10 кг, а увеличение окружности талии или бедер на каждые 13–15 см повышает риск СОАС примерно в 4 раза [2]. До четверти пациентов с ХСН страдают нарушениями дыхания во сне. Наличие апноэ во сне тесно связано с повышенной смертностью у пациентов с ХСН [1]. Апноэ во сне повышает риск развития инсульта примерно в 2 раза, а его выявление после инсульта является негативным

прогностическим маркером [6]. Известна связь апноэ во сне с нарушениями ритма сердца, в том числе в ночные часы. ФП является наиболее распространенной аритмией, ассоциированной с СОАС [4]. Распространенность ФП у пациентов с диагностированным СОАС составляет 5%. Помимо того что апноэ во сне может спровоцировать возникновение ФП, оно также способствует ее персистированию, а тяжесть СОАС коррелирует с более высокой частотой развития ФП и может быть предиктором рецидива ФП после процедур кардиоверсии и/или абляции. Эффективность антиаритмической терапии у пациентов с тяжелым течением СОАС ограничена [3].

Наиболее частыми симптомами апноэ во сне являются дневная сонливость, утомляемость, усталость или недостаток энергии. Частыми симптомами апноэ во сне могут быть никтурия и хроническая утренняя головная боль [12, 14, 17]. Для выявления групп пациентов с признаками нарушения дыхания во сне разработаны подходы к оценке наличия предрасполагающих факторов по шкалам. Наиболее просты и эффективны в использовании шкала STOP-BANG [18], которая позволяет оценить риск развития средней и тяжелой степени ночного апноэ у пациентов, и шкала оценки дневной сонливости Эпворта [19].

Принципы диагностики нарушений дыхания во сне

Основным показателем для диагностики синдрома апноэ во сне является ИАГ – это среднее число эпизодов апноэ и гипопноэ в течение 1 ч сна. ИАГ является наиболее изученным показателем тяжести апноэ во сне, который разделяется на отсутствие значимого апноэ (<5), легкую степень (5–14), умеренную степень (15–29), тяжелую степень апноэ во сне (≥30) [11, 17].

«Золотым стандартом» диагностики апноэ во сне является стационарная полисомнография (ПСГ), которая проводится под контролем медицинского персонала в условиях «лаборатории сна» [10, 11, 14]. Полисомнография может проводиться с использованием портативных устройств без наблюдения медицинского персонала как в сомнологическом центре, так и амбулаторно. ПСГ включает в себя одновременную регистрацию таких параметров, как электроэнцефалограмма (ЭЭГ), электроокулограмма, подбородочная электромиограмма (ЭМГ), назальный (при помощи носовых канюль) и ороназальный (при помощи термистора) воздушный поток, торакоабдоминальные дыхательные усилия, электрокардиограмма (ЭКГ), насыщение крови кислородом, положение тела, ЭМГ с нижних конечностей [11]. Также исследование нарушений дыхания во сне можно провести с помощью мониторирования основных параметров, таких как носовой поток в сочетании с записью изменения сатурации (респираторный мониторинг) или те же параметры в сочетании с записью канала ЭКГ (кардиореспираторный мониторинг) [11].

Широкая распространенность нарушений дыхания во сне и отсутствие возможности обследования всех нуждающихся обусловливает необходимость проведения относительно простых и доступных методов диагностики, таких как респираторный мониторинг [11]. Внедрение ПСГ в работу терапевтического стационара является сложной задачей и требует больших материальных и кадровых ресурсов, а проведение респираторного мониторинга вполне подходит для диагностики апноэ во сне и может быть при необходимости дополнено ПСГ путем направления «сложных» пациентов в лаборатории сна для дальнейшего уточнения диагноза.

Особенности первичной организации респираторного мониторинга в отделении терапии

Первичная организация проведения респираторного мониторинга в терапевтическом отделении требует разработки стандартной операционной процедуры, в которой среди прочего требуется оценить показания для выполнения мониторинга и критерии отбора пациентов. Необходима закупка аппарата для респираторного мониторинга, программного обеспечения (ПО), расходных материалов.

На основании анализа научной литературы [2, 3, 5, 9–12, 14, 16, 19, 20] и особенностей оказания медицинской помощи в терапевтическом отделении мы отобрали несколько критериев для проведения у пациентов респираторного мониторинга:

- патологическая сонливость в дневные часы (>7 баллов по шкале Эпворта);
- наличие храпа;
- ожирение II–III степени (ИМТ >35 кг/м^2);
- резистентная АГ (неконтролируемая АГ на фоне приема 3 препаратов из различных групп антигипертензивных препаратов и более в максимально переносимых дозах);
- легочная гипертензия неясной этиологии;
- нарушение суточного профиля АД;
- брадиаритмии, особенно в ночные часы.

Оснащение для проведения респираторного мониторинга в терапевтическом отделении включает:

- аппарат для кардиореспираторного мониторинга (в комплекте аппарат, ремешок, провод с многоразовым датчиком пульсоксиметрии, опционально датчик дыхательных усилий);
- персональный компьютер (ПК) с программным обеспечением для первичного программирования аппарата, дальнейшего анализа, интерпретации и хранения данных;
- интерфейсный провод для подключения аппарата к ПК;
- многоразовые аккумуляторы и станция для их зарядки;
- одноразовые назальные канюли.

Для первичного программирования, анализа и интерпретации данных с написанием заключения должен быть выделен ПК (может быть использован имеющийся). Аппарат респираторного мониторинга подключается через интерфейсный кабель к ПК. Проводится первичное программирование врачом функциональной диагностики (ФД). К аппарату респираторного мониторинга подключаются датчик пульсоксиметрии, одноразовый контур назальных канюль, ремень для крепления аппарата к грудной клетке. Проводится инструктаж пациента перед сном и крепление аппарата к телу пациента. Аппарат включается перед непосредственным засыпанием пациента. Все эпизоды пробуждения пациента фиксируются им в дневнике для дальнейшей корректировки анализа по длительности сна. Следует учесть, что

для получения валидных результатов при исследовании требуется обеспечение пациенту возможности полноценного сна в комфортных условиях. После утреннего пробуждения аппарат респираторного мониторинга отключается, отсоединяется от пациента. Далее аппарат респираторного мониторинга повторно подключается через интерфейсный кабель к ПК для анализа данных и их интерпретации. Результатом исследования является заключение врача ФД с оценкой степени и вида апноэ во сне, получение расшифровки занимает около 25 мин.

Преимущества организации диагностики синдрома апноэ во сне в терапевтическом отделении многопрофильной больницы

Известно, что болезни, состояния и факторы риска, включенные в понятие метаболического синдрома, могут взаимно утяжелять течение друг друга. Диагностика его отдельных составляющих и их коррекция могут принести существенную пользу клиницисту в вопросе подбора наиболее эффективной терапии. В рутинной практической деятельности врачей-терапевтов такая возможность часто упускается, однако внедрение в работу терапевтического отделения метода респираторного мониторинга позволит выявлять таких пациентов и своевременно устанавливать диагноз синдрома апноэ во сне, а в некоторых случаях начинать терапию в рамках госпитализации и оценивать ее эффективность, приверженность пациента.

Несмотря на то что в задачи терапевтического отделения не входит оказание медицинской помощи пациентам с нарушениями дыхания во сне, проведение скрининговой диагностики при помощи наиболее простого и доступного метода респираторного мониторинга, информирование лечащих врачей и самих пациентов о наличии этой проблемы может существенно улучшить качество оказания медицинской помощи и обеспечить персонализированный подход к коморбидным пациентам. Участие врача ФД в процессе инструментальной диагностики синдрома апноэ во сне создает предпосылки для формирования мультидисциплинарной команды для оптимизации подходов к ведению этих пациентов, сочетанию медикаментозных, аппаратных (различные виды НИВЛ) и немедикаментозных, в том числе хирургических, методов лечения. Вероятно, командный подход позволит (как и при многих других хронических заболеваниях) улучшить и приверженность пациента, и суммарный эффект лечения.

Выводы

1. Высокая распространенность апноэ во сне и его тесная связь с заболеваниями, которые часто встречаются в практике врача-терапевта стационара (метаболический синдром, АГ, ХСН, нарушения ритма и др.), диктуют необходимость широкого применения методов его диагностики, в том числе в условиях терапевтического отделения многопрофильного стационара.

2. Относительная доступность аппарата для респираторного мониторинга и расходных материалов к нему, простота его применения создают возможность быстрого внедрения метода даже в больницах с умеренной материально-технической базой.

3. Метод респираторного мониторинга позволяет выявить пациентов с тяжелой формой синдрома апноэ во сне и назначить лечение этого синдрома в условиях неспециализированного (терапевтического) отделения.

4. Ранняя диагностика нарушений дыхания во сне обеспечивает своевременное, персонализированное и комплексное лечение пациентов, тем самым повышая качество медицинской помощи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аракелян Арсен Самвелович (Arsen S. Arakelyan) – врач-кардиолог, врач-терапевт, ГБУЗ «Поликлиника “Троицкая”» ДЗМ, Троицк, Российская Федерация
E-mail: arsenarakelyan@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-4404-7911

Баранова Анна Анатольевна (Anna A. Baranova) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач функциональной диагностики, АНО ЦКБ Святителя Алексия, Москва, Российская Федерация
E-mail: baranova_aa@rsmu.ru

Затейщикова Анна Анатольевна (Anna A. Zateshchikova) – кандидат медицинских наук, врач-терапевт, врач-пульмонолог, врач-кардиолог, заведующий терапевтическим отделением № 2, ГБУЗ МО «Истринская клиническая больница», Истра, Российская Федерация
E-mail: a.zateyshchikova@bk.ru
https://orcid.org/0000-0003-2563-6083

Резник Елена Владимировна (Elena V. Reznik) – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-терапевт, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, врач ультразвуковой диагностики, клинический фармаколог, ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой» ДЗМ; врач-кардиолог Центра персонифицированной медицины «МЕДСИ» на Мичуринском проспекте, Москва, Российская Федерация
E-mail: reznik_ev@rsmu.ru
https://orcid.org/0000-0001-7479-418X

ЛИТЕРАТУРА

1. Arnaud C., Bochaton T., Pépin J.L. et al. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: pathophysiological mechanisms // Arch. Cardiovasc. Dis. 2020. Vol. 113, N 5. P. 350–358. DOI: https://doi.org/10.1016/J.ACVD.2020.01.003
2. Gami A.S., Caples S.M., Somers V.K. Obesity and obstructive sleep apnea // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2003. Vol. 32, N 4. P. 869–894. DOI: https://doi.org/10.1016/S0889-8529(03)00069-0

3. Abbasi A., Gupta S.S., Sabharwal N., Meghrajani V., Sharma S., Kamholz S. et al. A comprehensive review of obstructive sleep apnea // Sleep Sci. 2021. Vol. 14, N 2. P. 142–154. DOI: https://doi.org/10.5935/1984-0063.20200056
4. Mehra R. Sleep apnea and the heart // Cleve. Clin. J. Med. 2019. Vol. 86, N 9, suppl. 1. P. 10–18. DOI: https://doi.org/10.3949/ccjm.86.s1.03
5. Meurling I.J., Shea D.O., Garvey J.F. Obesity and sleep: a growing concern // Curr. Opin. Pulm. Med. 2019. Vol. 25, N 6. P. 602–608. DOI: https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000627
6. McDermott M., Brown D.L. Sleep apnea and stroke // Curr. Opin. Neurol. 2020. Vol. 33, N 1. P. 4–9. DOI: https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000781
7. Humer E., Pieh C., Brandmayr G. Metabolomics in sleep, insomnia and sleep apnea // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21, N 19. P. 1–17. DOI: https://doi.org/10.3390/IJMS21197244
8. Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F., Dempsey J.A., Khayat R., Malhotra A., et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences // J. Am. Coll. Cardiol. 2017. Vol. 69, N 7. P. 841–858. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.069
9. Qaseem A., Dallas P., Owens D.K. et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // Ann. Intern. Med. 2014. Vol. 161, N 3. P. 210–220. DOI: https://doi.org/10.7326/M12-3187
10. Бузунов Р.В. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов (РОС). 2018.
11. Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S. et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline // J. Clin. Sleep Med. 2017. Vol. 13, N 3. P. 479–504. DOI: https://doi.org/10.5664/JCSM.6506
12. Gottlieb D.J., Punjabi N.M. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review // JAMA. 2020. Vol. 323, N 14. P. 1389–1400. DOI: https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.3514
13. Ramar K., Dort L.C., Katz S.G., Lettieri C.J., Harrod C.G., Thomas S.M. et al. Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015: an American Academy of Sleep Medicine and American Academy of Dental Sleep Medicine Clinical Practice Guideline // J. Clin. Sleep Med. 2015. Vol. 11, N 7. P. 773–827. DOI: https://doi.org/10.5664/JCSM.4858
14. Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications // Chest. 2014. Vol. 146, N 5. P. 1387–1394. DOI: https://doi.org/10.1378/CHEST.14-0970
15. Rana A.M., Sankari A. Central Sleep Apnea. StatPearls, June 2023 [Electronic resource]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578199/ (date of access October 05, 2023).
16. Сурикова Н.А. Синдром обструктивного апноэ сна: обзор литературы [Электронный ресурс]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-obstruktivnogo-apnoe-sna-obzor-literatury/viewer (дата обращения: 12.09.2023).
17. Guimarães C., Martins M.V., Rodrigues L.V., Teixeira F., Moutinho J., Santos S. Escala de sonolência de Epworth na síndroma de apneia obstrutiva do sono: uma subjetividade subestimada // Rev. Port. Pneumol. 2012. Vol. 18, N 6. P. 267–271. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.04.009
18. Агальцов М.В. Полисомнография или кардиореспираторное мониторирование — что выбрать для оптимальной диагностики нарушений дыхания во сне? [Электронный ресурс]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/polisomnografiya-ili-kardiorespiratornoe-monitorirovanie-chto-vybrat-dlya-optimalnoy-diagnostiki-narusheniy-dyhaniya-vo-sne/viewer (дата обращения: 12.09.2023).
19. Mohammadieh A., Sutherland K., Cistulli P.A. Sleep disordered breathing: management update // Intern. Med. J. 2017. Vol. 47, N 11. P. 1241–1247. DOI: https://doi.org/10.1111/IMJ.13606
20. ResMed Product Support. Find support for ApneaLinkTM [Electronic resource]. URL: https://support.resmed.com/en-us/diagnostics-and-titration/apnealink/#for-healthcare-professionals (date of access October 12, 2023).

Резник Е.В.[1–3], Хачирова Э.А.[1], Герасимова Н.О.[1], Воинова В.Ю.[1], Смирнов А.П.[1]

Особенности и сложности диагностики синдрома Бругада на примере клинического наблюдения

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация
[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», 119415, г. Москва, Российская Федерация
[3] Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Введение. Ежегодно внезапная сердечная смерть (ВСС) уносит жизни сотен тысяч людей. Одной из ее причин является синдром Бругада (СБ), который относится к так называемым первичным электрическим заболеваниям сердца, или сердечным каналопатиям.

СБ – первичная болезнь аритмогенеза, характеризующаяся наличием типичного клинико-электрокардиографического симптомокомплекса, включающего особую форму блокады правой ножки пучка Гиса с подъемом сегмента *ST* в одном или нескольких правых грудных отведениях на электрокардиограмме (ЭКГ) в отсутствие структурной патологии сердца, а также жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями, которые приводят к резкому повышению риска ВСС.

Цель работы – представить краткий обзор литературы и обсудить на примере клинического наблюдения особенности диагностики синдрома Бругада.

Материал и методы. Проанализированы отечественная и зарубежная литература, клинические рекомендации по диагностике и ведению синдрома Бругада, медицинская документация пациента, результаты его генетического тестирования, поставлены вопросы диагностики.

Результаты. Пациент, 24 года, обратился за медицинской помощью в связи с болями в области сердца неангинозного характера. В течение 10 лет до обращения отмечались пресинкопальные состояния в душном помещении. Проанализированы результаты ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, электрофизиологического, генетического исследований и возможность наличия у пациента СБ 2-го типа, синдрома J-волны.

Заключение. Несмотря на редкую встречаемость СБ в популяции, необходима настороженность клиницистов в его отношении. При этом необходимо учитывать, что результаты генетического исследования не являются основополагающими для диагностики, так как схожие мутации описаны у пациентов с различными фенотипами и могут являться вариантами неизвестной значимости. Важно основательно разбираться в каждом подобном клиническом наблюдении для своевременной диагностики СБ и других первичных электрических заболеваний сердца и назначения комплекса мероприятий для профилактики ВСС.

Ключевые слова: синдром Бругада; синкопальные состояния; генетическое исследование; первичные электрические заболевания сердца; синдром J-волны

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Резник Е.В., Хачирова Э.А., Герасимова Н.О., Воинова В.Ю., Смирнов А.П. Особенности и сложности диагностики синдрома Бругада на примере клинического наблюдения // Вестник МЕДСИ. 2024. Т. 11, № 3. С. 44–50. DOI: https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-44-50

Статья поступила в редакцию 07.08.2024. **Принята в печать** 06.09.2024.

Reznik E.V.[1–3], Khachirova E.A.[1], Gerasimova N.O.[1], Voinova V.Yu.[1], Smirnov A.P.[1]

Features of diagnosis of Brugada syndrome using the example of a clinical case

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation
[2] City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelieva, 119415, Moscow, Russian Federation
[3] JSC MEDSI Group of Companies, 123056, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Sudden cardiac death (SCD) kills hundreds of thousands of people every year. One of its causes is Brugada syndrome (BS), which belongs to the so-called primary electrical heart diseases, or cardiac channelopathies.

Brugada syndrome is a primary disease of arrhythmogenesis, characterized by the typical clinical and electrocardiographic pattern, including a special form of right bundle branch block with *ST* segment elevation in one or more right precordial leads on the electrocardiogram (ECG), the absence of structural heart pathology and various life-threatening ventricular arrhythmias, which lead to increasing of the risk of SCD.

Aim of the work: present a brief review of the literature and discuss, using a clinical case as an example, the features of diagnosing Brugada syndrome.

Material and methods. Domestic and foreign literature, clinical recommendations for the diagnosis and management of Brugada syndrome, the patient's medical documentation, the results of his genetic testing were analyzed, and diagnostic questions were raised.

Results. A 24-year-old patient sought medical help due to stabbing pain in the heart area unrelated to physical activity. 10 years before treatment, presyncopal states were noted in a stuffy room. The results of ECG, Holter ECG monitoring, electrophysiological and genetic studies and the possibility of the patient having type 2 Brugada syndrome and J-wave syndrome were analyzed.

Conclusion. Despite the rare occurrence of Brugada syndrome in the population, clinicians must be wary of it. It should be taken into account that the results of genetic research are not fundamental for diagnosis, because similar mutations have been described in patients with different phenotypes and may be variants of unknown significance. It is important to thoroughly understand each of clinical cases for timely diagnosis Brugada syndrome and primary electrical heart diseases and prescribing a set of measures to prevent SCD.

Keywords: Brugada syndrome; syncope; genetic research; primary electrical heart diseases; J-wave syndrome

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Reznik E.V., Khachirova E.A., Gerasimova N.O., Voinova V.Yu., Smirnov A.P. Features of diagnosis of Brugada syndrome using the example of a clinical case. MEDSI Bulletin. 2024; 11 (3): 44–50. DOI: https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-44-50 (in Russian)

Received 07.08.2024. **Accepted** 06.09.2024.

Список сокращений

ВСС – внезапная сердечная смерть
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
СБ – синдром Бругада
СРР – синдром ранней реполяризации желудочков
ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭФИ – электрофизиологическое исследование

Введение

Ежегодно 13–32 из 1 млн человек до 35 лет умирают внезапно [4–6]. Большинство случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) у молодых людей обусловлено наследственными заболеваниями сердца, включая первичные электрические заболевания, аритмогенную, гипертрофическую и дилатационную кардиомиопатию [9]. Основной причиной ВСС после 35 лет является ишемическая болезнь сердца [35].

Чаще всего ВСС у молодых обусловлена развитием внезапных фатальных аритмий [29]. Эти аритмии могут быть генетически обусловлены, не сопровождаются структурными изменениями со стороны сердца и связаны с первичными электрическими заболеваниями [18]. К ним относятся синдромы Бругада (СБ), удлиненного интервала *QT*, укороченного интервала *QT*, синдрома ранней реполяризации желудочков (СРР), катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия (ЖТ), «идиопатическая» фибрилляция желудочков (ФЖ) [6, 8, 25, 37]. Было высказано предположение, что эти синдромы имеют схожие нарушения процессов реполяризации, что приводит к развитию полиморфной ЖТ и ФЖ [14]. Триггерами ВСС могут быть лихорадка, экзогенная гипертермия, алкоголь, переедание, сон, физическая нагрузка, резкое пробуждение и т.д., но в большинстве случаев установить их сложно.

Распространенность первичных электрических заболеваний сердца составляет примерно 1:2000 новорожденных [21, 34]. До сих пор не до конца изучены

Таблица 1. Клинико-электрокардиографические формы синдрома Бругада (СБ)

Форма СБ	Характеристика
Полная	Типичная электрокардиографическая картина (Бругада-паттерн 1-го типа на ЭКГ) с развитием синкопе, пресинкопе, случаями клинической смерти или ВСС вследствие полиморфной ЖТ/ФЖ
Неполная	Типичная ЭКГ-картина при отсутствии симптомов, без семейной истории ВСС или СБ
	Типичная ЭКГ-картина при отсутствии симптомов заболевания у пациентов с полной формой СБ у членов семьи
	Типичная ЭКГ-картина после проведения фармакологических тестов при отсутствии симптомов заболевания у пациентов с полной формой СБ у членов семьи
	Типичная ЭКГ-картина после проведения фармакологических тестов у больных с повторными синкопе или идиопатической фибрилляцией предсердий

Здесь и в табл. 2: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

и ясны этиология и патогенез данных состояний, что, возможно, объясняется сложной диагностикой, с одной стороны, и редкой встречаемостью, с другой.

Среди перечисленных патологических состояний, ассоциированных с высоким риском ВСС у молодых, особый интерес представляет СБ, так как является сложным для диагностики, имеет полиморфную клиническую манифестацию, не до конца ясный этиопатогенез и большой риск ВСС [25].

СБ впервые описан в 1992 г. братьями P. и J. Brugada, которые проанализировали случаи внезапной смерти среди мужчин молодого возраста, произошедшие в странах Юго-Восточной Азии. Во всех описанных случаях развивалась фибрилляция желудочков на фоне подъема сегмента *ST* в правых грудных отведениях и блокады правой ножки пучка Гиса при отсутствии структурной патологии со стороны сердца [4].

СБ встречается практически во всех странах, частота в странах Европы и в России составляет от 1:10 000 до 5:10 000 населения [4, 24], в странах Юго-Восточной Азии встречается чаще.

Практически в половине случаев СБ выявляют у нескольких членов семьи, тип наследования – аутосомно-доминантный. Чаще всего (примерно 15–30%) в основе лежит мутация в гене *SCN5A*, который ответствен за кодирование структуры α-субъединицы белка натриевых каналов. Эта мутация влечет изменение натриевого тока в субэпикардиальных отделах правого желудочка, что вызывает снижение плотности натриевого потока, приводит к развитию преждевременной реполяризации и гетерогенности рефрактерных периодов. Эти изменения способствуют формированию механизма re-entry, развитию ЖТ, ФЖ и ВСС [2, 6, 30]. Прогноз неблагоприятный, смертность достигает 11–30% [2, 19, 27].

Выделяют несколько клинико-электрокардиографических (ЭКГ) форм СБ (табл. 1) [1, 6, 10, 22].

В настоящее время используется также понятие – фенокопия Бругада [12, 13, 16].

Фенокопия Бругада – это клинический феномен, этиологически отличающийся от истинного врожденного СБ, но на ЭКГ регистрируются идентичные СБ изменения, которые возникают у больных с другой патологией и могут быть преходящими.

Диагностика СБ основывается на результатах ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ), электрофизиологического (ЭФИ) и генетических исследований. В рутинной клинической практике основным методом остается ЭКГ [2].

В зависимости от ЭКГ-картины выделяют несколько электрокардиографических типов СБ (табл. 2) [5, 6, 15].

Выявление подъема сегмента *ST* в правых грудных отведениях требует дифференциальной диагностики СБ с острым коронарным синдромом, для чего необходимо проведение коронароангиографии. Также СБ дифференцируют с блокадой правой ножки пучка Гиса другой этиологии, тромбоэмболией легочной артерии, мышечной дистрофией Дюшенна, перикардитом, миокардитом и др. на основании ЭКГ-динамики, ХМ ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца.

Значительно сложнее вопрос дифференциальной диагностики стоит с СРР. Отношение к СРР в последнее время поменялось после появления информации о его взаимосвязи с желудочковыми нарушениями ритма, пресинкопе, синкопе и ВСС, чаще у молодых мужчин [23].

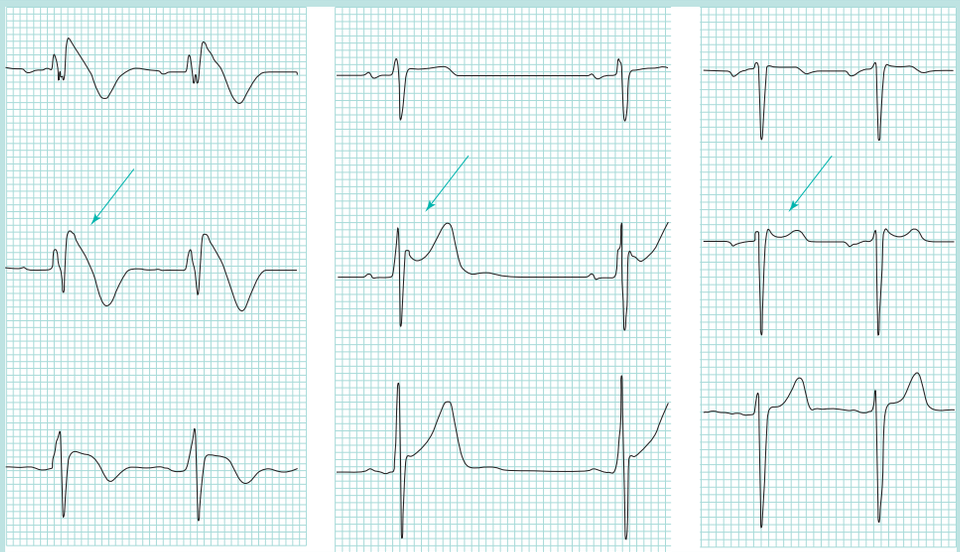
В 2017 г. был опубликован консенсус по диагностике и лечению СРР и СБ, которые были объединены в синдром J-волны [15]. Эти генетически обусловленные синдромы ассоциированы с высоким риском ВСС, сходны по нарушениям фазы реполяризации на ЭКГ и вероятности развития желудочковых нарушений ритма. Дифференциальная диагностика проводится по локализации изменений сегмента *ST*: при СБ изменения локализуются в правых грудных отведениях $V_{1–2}$, для СРР более характерна элевация *ST* в II, III стандартных отведениях, avF, V_4, V_5, V_6, значительно реже avL, I. Эквивалентом элевации сегмента *ST* может быть появление J-волны в виде зазубрины. Природа этих изменений в обоих случаях связана с развитием трансмурального вольтажного градиента, который возникает за счет преобладания тока Ito в эпикардиальных слоях желудочков, в то время как потенциал действия в эндокардиальных слоях не меняется [6, 7].

На сегодняшний день при СБ не существует медикаментозной терапии с доказанной эффективностью и единственным эффективным методом лечения остается имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) [2, 5, 36].

ИКД рекомендуется пациентам с СБ-паттерном 1-го типа, пережившим внезапную остановку сердца или с документированными устойчивыми желудочковыми нарушениями ритма, а также пациентам, у которых полиморфная ЖТ или ФЖ индуцируется электрической стимуляцией в двух точках с помощью одинарных или двойных экстрастимулов при проведении стандартизованного протокола ЭФИ [5, 6].

Всем пациентам с верифицированным СБ рекомендуется избегать приема лекарственных препара-

Таблица 2. Три ЭКГ-типа (паттерна) синдрома Бругада (Antzelevitch C., Gan-Xin Y., 2017)

Изменения ЭКГ		Тип 1	Тип 2	Тип 3
Амплитуда волны J, мм		≥2	≥2	≥2
T-зубец		Отрицательный	Положительный или двухфазный	Положительный
Конфигурация *ST*		Сводчатая (coved)	Седловидная (saddleback)	Седловидная (saddleback)
Конечная часть *ST*		Постоянно отрицательный *T*	Элевация ≥1 мм	Элевация <1 мм
Примеры ЭКГ (Antzelevitch C., Gan-Xin Y., 2016)	V_1 V_2 V_3			

тов, которые могут провоцировать элевацию сегмента *ST* в правых грудных отведениях (список этих препаратов представлен на сайте https://www.brugadadrugs.org/); избыточного употребления алкоголя и переедания; необходим незамедлительный прием жаропонижащих средств при возникновении лихорадки любого генеза, также рекомендуется избегать экзогенной гипертермии (например, посещения бани, сауны) [5, 11, 31].

Клиническое наблюдение

Пациент, 24 года, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.И. Бурденко» Минобороны России с жалобами на колющие боли в области сердца без связи с физической нагрузкой, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение 10 лет в душном помещении возникали кратковременные пресинкопальные состояния. В течение последних 1,5–2 лет отмечал колющие боли в загрудинной области продолжительностью от 1 до 2 ч, возникающие на фоне эмоционального стресса с периодичностью 3–4 раза в месяц, купирующиеся самостоятельно. Лекарственную терапию не принимал. Физические нагрузки переносил удовлетворительно.

Известно, что в детстве находился на диспансерном наблюдении у невролога с диагнозом: арахноидальная киста левой височной области.

Непосредственно перед госпитализацией на фоне полного благополучия в лифте отметил появление чувства нехватки воздуха, поднялся по лестнице на 2 этажа, появилось головокружение, по фитнес-браслету заметил урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) до 40 в минуту, затем учащение до 137 в минуту, после чего потерял сознание примерно на 1 мин. В связи с этим вызвал бригаду скорой медицинской помощи. На ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 60 в минуту, подъемом сегмента *ST* V_1-V_4; госпитализирован в кардиологическое отделение для диагностики и определения тактики лечения.

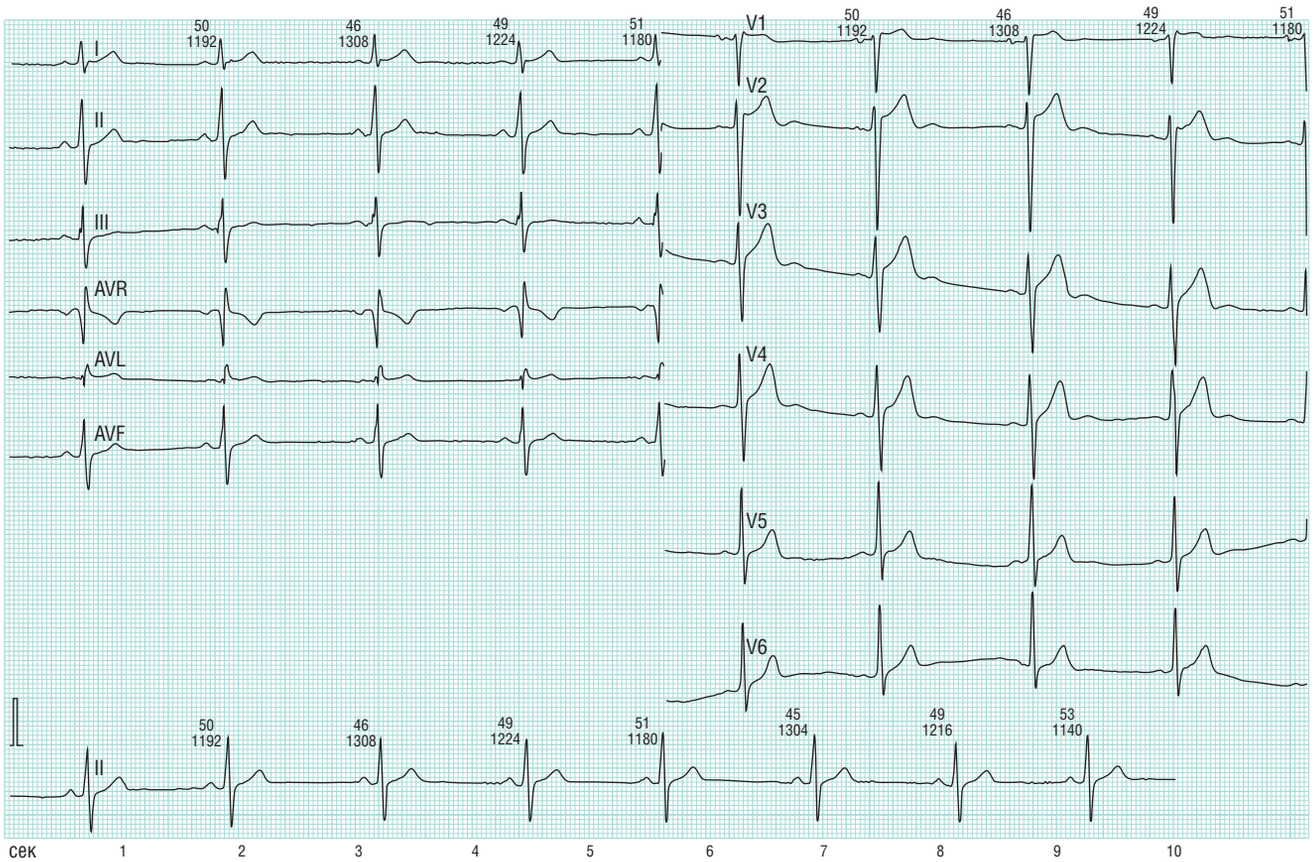
В анамнезе жизни перенесенные детские, острые респираторные вирусные инфекции. Из хронических заболеваний – тонзиллит с рецидивами 1–2 раза в год. Вредные привычки отрицает. У близких родственников потери сознания, верифицированные нарушения ритма, изменения на ЭКГ, случаи внезапной смерти в молодом возрасте отрицает.

При осмотре: положение активное, нормостенического типа телосложения, температура тела 36,6 °С, кожный покров бледный, сухой, периферических отеков нет. При аускультации легких везикулярное дыхание над всей поверхностью, побочных дыхательных шумов нет, частота дыхательных движений 17 в минуту; границы относительной и абсолютной тупости сердца в пределах нормы. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, ЧСС – 82 в минуту. Артериальное давление 110/70 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный; печень и селезенка не увеличены, не пальпируются. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез без особенностей.

ЭКГ представлена на рисунке.

В клинических анализах крови, мочи, коагулограмме, биохимическом анализе крови изменений выявлено не было. Электролитный состав крови в пределах нормы. Тропонин многократно отрицательный.

При ЭхоКГ патологических изменений со стороны структуры и функции клапанного аппарата не выяв-



ЭКГ пациента: синусовая аритмия, ЧСС 40–48 в минуту. Нормальное направление электрической оси сердца. Элевация сегмента *ST* в V_1–V_4 до +4 мм. *QTc* интервал 404 мс

лено. Локальная сократимость левого желудочка не нарушена, размеры камер сердца в пределах нормы, толщина и масса миокарда левого желудочка в пределах нормы, фракция выброса левого желудочка – 66%.

При ХМ ЭКГ в течение 24 ч основной ритм синусовый с ЧСС от 40 до 118 в минуту. Нарушений ритма, проводимости, диагностически значимого увеличения амплитуды диспозиции сегмента *ST* не зарегистрировано.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений не выявило.

При МРТ головного мозга патологических очаговых изменений и достоверных данных за кисту не получено.

При проведении электроэнцефалографии данных за патологические изменения не получено.

Учитывая жалобы пациента (эпизоды пред- и синкопе, общую слабость, колющие боли в области сердца), мужской пол, возраст (24 года), а также характерные изменения ЭКГ (подъем сегмента *ST* в V_1–V_4 до +4 мм), отсутствие структурно-функциональных нарушений со стороны сердца, электролитных нарушений, в качестве возможных патологий были заподозрены СРР и СБ. В течение госпитализации состояние пациента оставалось стабильным. На серии ЭКГ – без существенной динамики. Пациент был выписан с рекомендациями планового проведения генетического исследования и ЭФИ с последующим рассмотрением вопроса о дальнейшей тактике ведения.

28.01.2021 проведено ЭФИ при программированной стимуляции верхушки и выводного отдела правого желудочка, в том числе с введением двойного и тройного экстрастимулов, нарушений ритма сердца не индуцировано. Показаний для имплантации ИКД не выявлено.

15.04.2021 методом высокопроизводительного секвенирования экзома у пациента проведен поиск значимых вариантов в генах, ассоциированных с показаниями к проведению исследования, обнаружен вариант, соответствующий критериям поиска: rs5199473303 NM_000335.5(*SCN5A*):c.5212C>T(p.Arg1738Trp) в гене *SCN5A* в гетерозиготном состоянии. В базе данных нормальных геномных вариантов GNOMAD данный вариант имеет низкую частоту – 0,00005. Данный редкий вариант представлен в базе данных Clin Var [28] как неясной значимости в большинстве случаев, так и как патогенный – в единичных источниках [20]. Варианты в данном гене были ассоциированы с аутосомно-доминантными СБ (601 144), синдромом удлиненного *QT* (603 830) и другими заболеваниями с поражением сердца. При этом для вариантов в этом гене характерна неполная пенетрантность (вероятность проявления клинической картины). Родственники, прошедшие обследование, синкопе в анамнезе отрицали. Случаев ВСС в семье зарегистрировано не было. Вариант в гетерозиготном состоянии обнаружен у всех исследуемых. Данный генетический вариант соответствует следующим

критериям патогенности: PM2 (низкая частота варианта в контрольной выборке), PP3 (результаты не менее 3 программ предсказания патогенности подтверждают патогенное влияние варианта), PP4 (фенотип пациента высокоспецифичен для заболевания с данной генетической этиологией), PP5 (источники с хорошей репутацией указывают на патогенность варианта) [20].

Пациент находится под наблюдением кардиолога по месту жительства, регулярно проходит ЭКГ (существенной динамики не выявлено), ХМ ЭКГ, ЭхоКГ, соблюдает рекомендации по немедикаментозной терапии. В течение 3 лет наблюдения синкопе не повторялись, отмечались эпизоды пресинкопальных состояний в душном помещении.

Планируется:

- подробный анализ фенотипа семьи;
- при возникновении перебоев, болей в области сердца или тахикардии, повторном синкопе или пресинкопе – регистрация ЭКГ в максимально ранние сроки, в том числе с помощью дистанционных технологий (кардиофлешки);
- повторное многосуточное холтеровское мониторирование;
- ЭФИ при рецидивах событий (синкопе, пресинкопе и другая симптоматика).

Обсуждение

Согласно данным, представленным в отечественной и зарубежной литературе, первичные электрические заболевания чаще встречаются в подростковом и молодом возрасте у представителей мужского пола. Нередко заболевание дебютирует эпизодом синкопе, который также стал поводом для госпитализации в представленном нами клиническом наблюдении. Возможно, клиническая манифестация у данного пациента началась в подростковом возрасте, когда начали отмечаться пресинкопальные состояния в душном помещении.

На основании клинической картины и генетического исследования у данного пациента нельзя исключить наличие первичного электрического заболевания сердца. У пациента интервал *QTc* составил 404 мс, что позволяет исключить синдром удлиненного интервала *QT* – также наследственное заболевание с высоким риском развития полиморфной ЖТ, ФЖ и ВСС, характеризующееся удлинением интервала *QT* на ЭКГ. На сегодняшний день удлинением интервала *QT* для пациентов женского пола считается *QTc* ≥460 мс, мужского пола – ≥450 мс [6].

На ЭКГ пациента выявлен подъем сегмента *ST* в V_1–V_4 и в отведениях от конечностей, что может наблюдаться как при СБ, так как при СРР. Блокаду правой ножки пучка Гиса на серии ЭКГ обнаружить не удалось, т.е. ЭКГ-картина может соответствовать второму электрокардиографическому типу СБ. Однако гетерозиготность выявленного варианта в гене *SCN5A* не соответствует классическому описанию СБ. С нашей точки зрения, у данного пациента правомерно говорить о наличии синдрома J-волны. Запланированные дообследования, вероятно, позволят определить дальнейшую тактику ведения пациента.

К сожалению, первичные электрические заболевания сердца часто пропускаются в реальной клинической практике, а в случае постановки диагноза у врачей терапевтов и кардиологов по месту жительства нет четких представлений о маршрутизации и подходах к ведению пациентов.

Молекулярно-генетическое обнаружение редкого генетического варианта в гене *SCN5A* в данном клиническом наблюдении является важным диагностическим шагом, поскольку варианты в данном гене ранее упоминались в литературе в качестве причины синдрома Бругада [20, 24]. Алгоритм, разработанный для прогнозирования эффекта миссенс-изменений на структуру и функцию белка (PolyPhen-2), предполагает, что этот вариант, вероятно, будет повреждать белок. Однако это пока не было доказано, так как функциональные исследования для этого варианта не были опубликованы. В большинстве источников (5 против 1) генетический вариант c.5212C>T(p.Arg1738Trp) в гене *SCN5A* расценивается как имеющий неясную клиническую значимость. Вероятной причиной выводов о неясной значимости является наличие в наблюдаемых семьях пациентов здоровых родственников – бессимптомных носителей данного варианта. Но не следует забывать о неполной пенетрантности, характерной для первичных электрических заболеваний. Для понимания ее причин необходимы функциональный анализ и исследования генетических модификаторов при нарушениях ритма, связанных с мутациями гена *SCN5A*.

Заключение

Таким образом, синдрома Бругада – это довольно редкое заболевание. Несмотря на редкую встречаемость СБ в популяции, необходима настороженность клиницистов в его отношении. Следует учитывать, что результаты генетического исследования не являются основополагающими для диагностики, так как схожие мутации описаны у пациентов с различными фенотипами и могут являться вариантами неизвестной значимости. Важно основательно разбираться в каждом подобном клиническом наблюдении для своевременной диагностики синдрома Бругада, других первичных электрических заболеваний сердца и назначения комплекса мероприятий для профилактики ВСС.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Резник Елена Владимировна (Elena V. Reznik) – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-терапевт, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, врач ультразвуковой диагностики, клинический фармаколог, ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой» ДЗМ; врач-кардиолог Центра персонифицированной медицины «МЕДСИ» на Мичуринском проспекте, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: reznik_ev@rsmu.ru
https://orcid.org/0000-0001-7479-418X

Хачирова Эльвира Азреталиевна (Elvira A. Khachirova) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: elchik09@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-2523-8907
Герасимова Наталья Олеговна (Natalya O. Gerasimova) – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: natalygerasimova@yandex.ru
https://orcid.org/0009-0005-5505-5783
Воинова Виктория Юрьевна (Victoria Yu. Voinova) – доктор медицинских наук, руководитель отдела клинической генетики, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; заведующий кафедрой общей и медицинской генетики медико-биологического факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: vivoinova@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-8491-0228
Смирнов Андрей Павлович (Andrey P. Smirnov) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, Институт клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация Москва, Российская Федерация
E-mail: docsmirnov@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-9979-4140

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов В.Н., Жукова Л.А., Алексеева Е.А. и др. Синдром Бругада // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2007. № 4. С. 124–133.
2. Блинова В.В., Пантелеева Е.А., Коновалова И.Н. и др. Синдром Бругада: клинический случай // Практическая медицина. 2019. № 2. С. 141–144. DOI: https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-2-141-144
3. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Киртбая Л.Н. Синдром Бругада: клеточные механизмы и подходы к лечению // Анналы аритмологии. 2010. № 3. С. 16–30.
4. Бокерия Л.А., Ревишвили А.Ш., Проничева И.В. Синдром Бругада клинико-диагностические критерии и лечение // Анналы аритмологии. 2005. № 4. С. 22–30.
5. Клинические рекомендации Синдром Бругада. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, 2020. URL: https://racvs.ru/clinic/files/2020/brugada.pdf
6. Резник Е.В., Селиванов А.И., Устюжанин Д.В. Кардиомиопатии : учебник для вузов. 2-е изд. Москва : Юрайт, 2022. 246 с.
7. Римская Е.М., Новиков П.С., Салами Х.Ф., Голицын С.П. Синдром Бругада и синдром ранней реполяризации: различные клинические формы синдрома J-волны на примере одной семьи // Кардиологический вестник. 2022. Т. 17, № 2. С. 81–87. DOI: https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221702181
8. Школьникова М.А. Первичные электрические заболевания сердца как причина внезапной смерти // Доктор.Ру. 2008. № 3. С. 25–32.
9. Школьникова М.А., Харлап М.С., Ильдарова Р.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца // Российский кардиологический журнал. 2011. № 1. С. 8–25.
10. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies // Heart Rhythm. 2011. Vol. 8, N 8. P. 1308–1339. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.05.020
11. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J. et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: executive summary // Heart Rhythm. 2018. Vol. 15, N 10. P. e190–e252. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.10.035
12. Anselm D., Evans J., Baranchuk A. Brugada phenocopy: a new electrocardiogram phenomenon // World J. Cardiol. 2014. Vol. 6, N 3. P. 81–86. DOI: https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i3.81
13. Anselm D., Genaro N., Baranchuk A. Possible Brugada phenocopy induced by hypokalemia in a patient with congenital hypokalemic periodic paralysis // Arq. Bras. Cardiol. 2014. Vol. 102, N 1. P. 104. DOI: https://doi.org/10.5935/abc.20130249
14. Antzelevitch C., Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes // J. Intern. Med. 2006. Vol. 259. P. 48–58. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01587.x
15. Antzelevitch C., Yan G.X., Ackerman M.J. et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge // Europace. 2017. Vol. 19, N 4. P. 665–694. DOI: https://doi.org/10.1093/europace/euw235
16. Arce M., Riera A., Femenia F., Baranchuk A. Brugada electrocardiographic phenocopy in a patient with chronic Chagasic cardiomyopathy // Cardiol. J. 2010. Vol. 17, N 5. P. 525–527.
17. Bagnall R.D., Weintraub R.G., Ingles J. et al. A prospective study of sudden cardiac death among children and young adults // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374, N 25. P. 2441–2452. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510687
18. Beckmann B.M., Pfeufer A., Kaab S. Inherited cardiac arrhythmias: diagnosis, treatment, and prevention // Dtsch. Arztebl. Int. 2011. Vol. 108, N 37. P. 623–633. DOI: https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0623
19. Bezzina C., Barc J., Mizusawa Y. et al. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death // Nat. Genet. 2013. Vol. 45, N 9. P. 1044–1049. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.2712
20. Blaufox A.D., Tristani-Firouzi M., Seslar S. et al. Congenital long QT 3 in the pediatric population // Am. J. Cardiol. 2012. Vol. 109, N 10. P. 1459–1465. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.361
21. Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Cesar S. et al. Recent advances in short QT syndrome // Front. Cardiovasc. Med. 2018. Vol. 5. P. 149. DOI: https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00149
22. Gottschalk B.H., Garcia-Niebla J., Anselm D.D. et al. New methodologies for measuring Brugada ECG patterns cannot differentiate the ECG pattern of Brugada syndrome from Brugada phenocopy // J. Electrocardiol. 2016. Vol. 49. P. 187–191. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2015.12.011
23. Haïssaguerre M., Derval N., Sacher F. et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 2016–2023. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa071968
24. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M. et al. An international compendium of mutations in the SCN5A- encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing // Heart Rhythm. 2010. Vol. 7, N 1. P. 33–46. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.09.069
25. Konemann H., Dagres N., Merino J.L. et al. Spotlight on the 2022 ESC guideline management of ventricular arrhythmias and prevention of sudden cardiac death: 10 novel key aspects // Europace. 2023. Vol. 25, N 5. Article ID euad091. DOI: https://doi.org/10.1093/europace/euad091
26. Krahn A.D., Behr E.R., Hamilton R. et al. Brugada syndrome // JACC Clin. Electrophysiol. 2022. Vol. 8, N 3. P. 386–405. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacep.2021.12.001
27. Morito H., Kusano K.F., Minra D. et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada Syndrome // Circulation. 2008. Vol. 118, N 17. P. 1697–1704. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.770917
28. National Center for Biotechnology Information. ClinVar Genomic variation as it relates to human health. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000067965.36
29. Offerhaus J.A., Bezzina C.R., Wilde A.A.M. Epidemiology of inherited arrhythmias // Nat. Rev. Cardiol. 2020. Vol. 17, N 4. P. 205–215. DOI: https://doi.org/10.1038/s41569-019-0266-2
30. Olson T., Michels V., Ballew J. et al. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation // JAMA. 2005. Vol. 293, N 4. P. 447–455. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.293.4.447
31. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // Eur. Heart J. 2015. Vol. 36, N 41. P. 2793–2867. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316
32. Priori S.G., Wilde A.A., Horie M. et al. Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes // Heart Rhythm. 2013. Vol. 10, N 12. P. e85–108. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.07.021
33. Schwartz P.J., Ackerman M.J., Antzelevitch C. et al. Inherited cardiac arrhythmias // Nat. Rev. Dis. Primers. 2020. Vol. 6, N 1. P. 58. DOI: https://doi.org/10.1038/s41572-020-0188-7
34. Schwartz P.J., Stramba-Badiale M., Crotti L. et al. Prevalence of the congenital long QT syndrome // Circulation. 2009. Vol. 120, N 18. P. 1761–1767. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209
35. Stiles M.K., Wilde A.A.M., Abrams D.J. et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families // Heart Rhythm. 2021. Vol. 18, N 1. P. e1–e50. DOI: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.10.010
36. Tadros R., Cadrin-Tourigny J., Abadir S. et al. Pharmacotherapy for inherited arrhythmia syndromes: mechanistic basis, clinical trial evidence and practical application // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2015. Vol. 13, N 7. P. 769–782. DOI: https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1049156
37. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M. et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death // Eur. Heart J. 2022. Vol. 43, N 40. P. 3997–4126. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262

Резник Е.В.[1–3], Яровой М.Д.[1], Афанасьева М.А.[3], Сулейманова Ф.А.[3], Григорьевская А.С.[1, 3], Семенякин И.В.[3]

Семейная средиземноморская лихорадка: клиническое наблюдение

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация
[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы», 119415, г. Москва, Российская Федерация
[3] Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) – аутосомно-рецессивное аутовоспалительное заболевание, распространенное среди представителей определенных этносов, проявляющееся периодически возникающими приступами лихорадки и сопровождающееся сильными болями в животе, грудной клетке и другой симптоматикой в сочетании со значительным повышением уровня острофазовых маркеров. Представленное наблюдение пациента с ССЛ может быть интересно врачам различных профилей в связи с неспецифической симптоматикой, которая имитирует патологию других органов.

Ключевые слова: семейная средиземноморская лихорадка; периодическая болезнь; аутовоспалительные заболевания

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Резник Е.В., Яровой М.Д., Афанасьева М.А., Сулейманова Ф.А., Григорьевская А.С., Семенякин И.В. Семейная средиземноморская лихорадка: клиническое наблюдение // Вестник МЕДСИ. 2024. Т. 11, № 3. С. 51–55. DOI: https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-51-55

Статья поступила в редакцию 30.07.2024. **Принята в печать** 30.08.2024.

Reznik E.V.[1–3], Iarovoi M.D.[1], Afanaseva M.A.[3], Suleimanova F.A.[3], Grigorievskaya A.S.[1, 3], Semeniakin I.V.[3]

Clinical case: familial mediterranean fever

[1] N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation
[2] City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, 119415, Moscow, Russian Federation
[3] JSC Group of Companies MEDSI, 123056, Moscow, Russian Federation

Abstract

Familial mediterranean fever (FMF) is an autosomal recessive autoinflammatory disease common among representatives of certain ethnic groups, manifested by periodic attacks of fever and accompanied by severe abdominal, chest and other symptoms, combined with a significant increase in the level of acute phase markers. The presented case of a patient with FMF may be of interest to doctors of various profiles in connection with the nonspecific symptoms of FMF, which can be mistaken for pathologies of other organs.

Keywords: familial mediterranean fever; periodic fever syndrome; autoinflammatory diseases

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Reznik E.V., Iarovoi M.D., Afanaseva M.A., Suleimanova F.A., Grigorievskaya A.S., Semeniakin I.V. Clinical case: familial mediterranean fever. MEDSI Bulletin. 2024; 11 (3): 51–5. DOI: https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-51-55 (in Russian)

Received 30.07.2024. **Accepted** 30.08.2024.

Введение

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ, семейный пароксизмальный полисерозит) – это аутосомно-рецессивное аутовоспалительное заболевание, распространенное преимущественно среди представителей определенных этносов, проявляющееся периодически возникающими немотивированными приступами лихорадки, болями в животе, грудной клетке и/или суставах и другой симптоматикой в сочетании со значительным повышением уровня острофазовых маркеров [скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид А] в течение 12–72 ч [1].

Этиологическим фактором развития данного заболевания является наличие мутации в гене средиземноморской лихорадки – *Mediterranean fever* (*MEFV*) *gene*, который локализуется в коротком плече 16 хромосомы. Этот ген отвечает за экспрессию белка пирина (маренострин). Окончательная роль данного белка до конца неизвестна. Однако есть данные о том, что пирин, взаимодействуя с другими белками, формирует инфламмасому, активирующую каспазу-1, которая необходима для последующего образования таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1β (ИЛ-1β), ИЛ-18. Кроме того, пирин обеспечивает ответ врожденного иммунитета на патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (Pathogen-associated molecular patterns – PAMP) и молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями (Damage-associated molecular patterns – DAMP). В случае наличия мутации происходит активация инфламмасомы, которая преобразует незрелые формы ИЛ-1β и ИЛ-18 в зрелые, что ведет к воспалительной гибели клетки – пироптозу. Избыток провоспалительных цитокинов объясняет клиническую картину заболевания, для которой характерны периодические приступы повышения температуры [2].

В большинстве случаев ССЛ страдают народы, проживающие в непосредственной близости к Средиземному морю – турки, арабы, армяне и евреи, не являющиеся ашкенази. Носителями мутации *MEFV* среди населения Армении является каждый пятый, однако для клинического проявления данного заболевания необходима гомозиготность [3].

В данной статье представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее трудность постановки диагноза ССЛ в связи с отсутствием патогномоничных симптомов.

Клиническое наблюдение

Пациента, 27 лет, по национальности азербайджанца, с подросткового возраста беспокоили эпизоды тошноты, острых болей в эпигастрии, не связанные с приемами пищи, уменьшающиеся после приема нестероидных противовоспалительных препаратов (нимесулида в дозе 100 мг). Болевой синдром сопровождался ощущением слабости и повышением температуры тела до 38–40 °С. Данная симптоматика продолжалась до 3 дней. В межприступный период беспокоили слабость, тошнота и нарушения сна (рис. 1, 2).

Впервые с данными жалобами обратился за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства в сентябре 2022 г. По данным эзофагогастродуоденоскопии выявлен поверхностный гастрит без признаков эрозий, язв. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патологии не выявлено. Диагностирован хронический гастрит, не

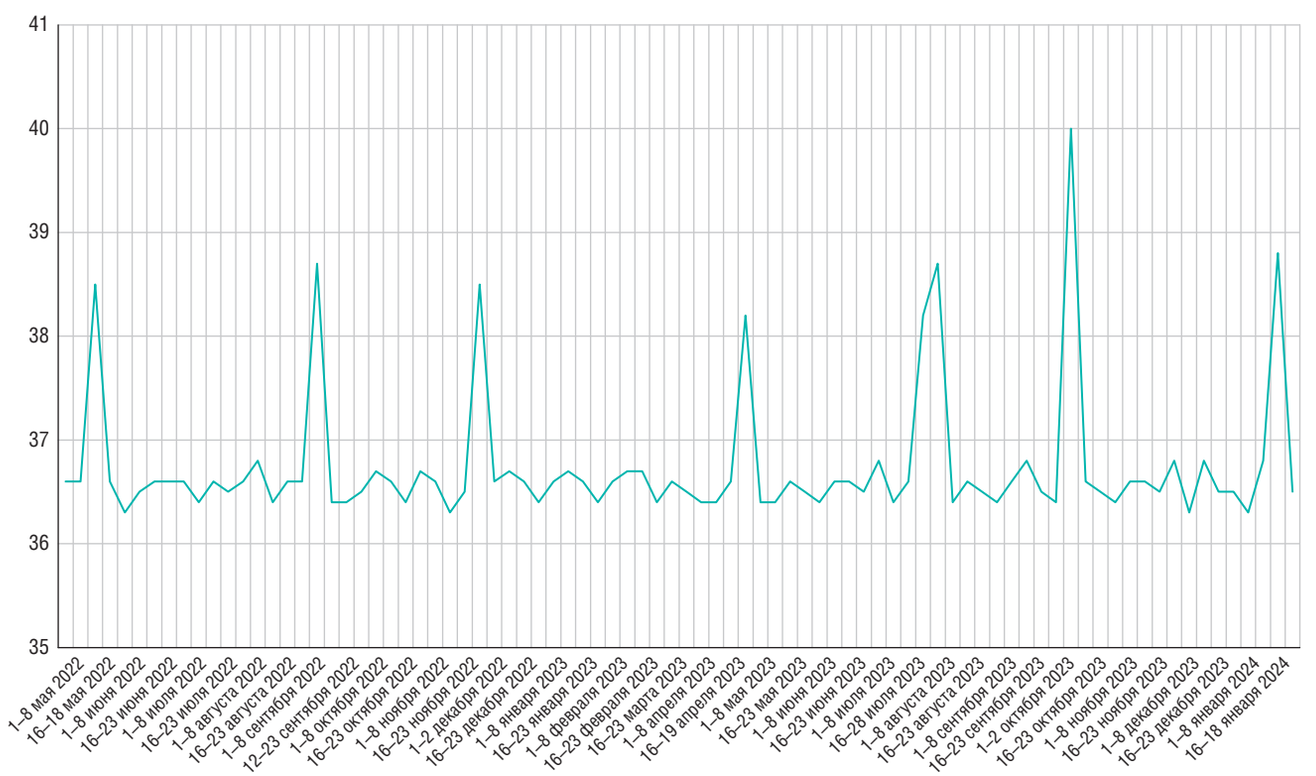


Рис. 1. Температурная кривая в период 2022–2024 гг.

Период	Подростковый возраст – сентябрь 2022	Август 2023	Сентябрь 2023	Февраль 2024
Клинические проявления	Приступы лихорадки до 40°С, болей в эпигастрии	+ боли в межлопаточной области	+ боли в коленных суставах	Учащение приступов, + боль в ПФ, МФ-суставах
Лабораторные, генетические данные		СОЭ 25 мм/ч СРБ 135 мг/л	СОЭ 30 мм/ч СРБ 51 мг/л моноцитоз	Выявление мутации в гене *MEFV*
Установленный диагноз	Хронический гастрит	Межреберная невропатия. Торакалгия на фоне остеохондроза		Семейная средиземноморская лихорадка
Назначенная терапия	Терапия хронического гастрита	НПВП, ИПП, антидепрессанты, миорелаксанты	Антидепрессанты, местная обезболивающая терапия	Колхицин 1 мг 1 раз в сутки
Результат лечения	Без эффекта	Незначительный эффект	Без эффекта	Положительный эффект

Рис. 2. Динамика течения заболевания

ИПП – ингибиторы протонной помпы; МФ-суставы – межфаланговые суставы; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ПФ-суставы – пястно-фаланговые суставы; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.

ассоциированный с *H. pylori*, стадия ремиссии, рекомендована медикаментозная терапия, без эффекта.

В августе 2023 г. обратился к неврологу с жалобами на появление простреливающих болей в межлопаточной области, усиливавшихся при малейшем движении с иррадиацией в левую половину грудной клетки. Невролог обратил внимание на жалобы на повышенную утомляемость, общую слабость, дневную сонливость, тревожность, нарушения сна пациента, в том числе частые просыпания, ухудшение памяти, чувство наличия кома в горле, нехватки воздуха.

Диагностированы: межреберная невропатия слева. Торакалгия на фоне остеохондроза грудного отдела позвоночника, с умеренно выраженным миотоническим синдромом, стихающее обострение. Боль в груди неуточненная, вегетативная дисфункция с гипервентиляционным, ангиовегетативным и кардиовегетативным синдромом, проявлениями церебрастении, фаза декомпенсации.

По данным магнитно-резонансной томографии грудного отдела позвоночника выявлены невыраженные дегенеративные изменения на фоне незначительного нарушения статики.

В анализах крови от апреля 2023 г. отмечалось повышение СОЭ до 25 (здесь и далее в скобках указаны референсные значения 0–15) мм/ч, уровня СРБ до 135,34 (0–5) мг/л, уровень тиреотропного гормона в пределах референсных значений – 2,28 (0,4–5,0) мМЕ/л.

Назначены антидепрессанты, миорелаксанты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ингибиторы протонной помпы (ИПП) в терапевтических дозах на 10 дней с временным незначительным эффектом.

В сентябре 2023 г. пациент снова обратился к терапевту по поводу боли в животе с иррадиацией в спину без связи с приемом пищи, горечи во рту, слабости, а также болей в коленных суставах. В клиническом анализе крови обращало внимание повышение СОЭ до 30 мм/ч, незначительный моноцитоз до 12,5 (3–11)%, $1{,}03\times10^9$/л ($0{,}09–0{,}6\times10^9$/л). По результатам биохимического анализа крови выявлено повышение значения СРБ до 51 мг/л. Были назначены антидепрессанты, местная терапия на болезненные области пластырями, гелями, без эффекта.

С сентября 2022 г. по февраль 2024 г. пациент обращался к гастроэнтерологу, инфекционисту, травматологу-ортопеду, проводились обследования, но диагноз не был верифицирован, проводимая терапия – без существенного эффекта.

В феврале 2024 г. обратился к ревматологу в клинику группы компаний «МЕДСИ» с жалобами на боль в суставах кистей рук, утреннюю скованность продолжительностью до 1,5 ч, светобоязнь, невозможность уснуть, снижение продолжительности ночного сна до 3–4 ч, «разбитое состояние» после пробуждения. Приступы болей в животе участились до 1 раза в 2–3 мес.

По результатам физикального обследования температура тела в норме, выявлены выраженные отеки век. Лимфатические узлы без особенностей. При пальпации суставов отмечались боль (по визуально-аналоговой шкале боли 3–4 из 10 баллов) и ограничение подвижности в области пястно-фаланговых и межфаланговых суставов кистей рук с обеих сторон. Другие периферi-

Диагностические критерии семейной средиземноморской лихорадки медицинского центра г. Тель-Хашомер, Израиль [1]

Большие критерии	Малые критерии
Эпизоды лихорадки + серозит (перитонит, плеврит, синовит)	Рецидивирующие атаки лихорадки
АА-амилоидоз при отсутствии другого предрасполагающего к нему заболевания	Рожеподобная эритема на коже
Терапевтический ответ на колхицин	Наличие ССЛ среди родственников первой линии родства
1) Определенный диагноз ССЛ требует наличия 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев. 2) Вероятный диагноз требует наличия 1 большого и 1 малого критерия	

ческие и аксиальные суставы без патологических изменений. Боли при пальпации живота не выявлено. Обращала внимание быстрая утомляемость пациента при ответах на вопросы.

Учитывая приступообразное течение, наличие абдоминального болевого, лихорадочного, суставного синдромов, была заподозрена периодическая болезнь (ССЛ), пациент направлен на проведение генетического теста на носительство мутации в гене *MEFV*, кодирующем белок пирин (маренострин). 14 февраля 2024 г. получен положительный результат – выявлена мутация в 10 экзоне гена *MEFV*. Назначена терапия колхицином в дозе 1 мг 1 раз в сутки внутрь в сочетании с целекоксибом с последующим переходом на монотерапию колхицином. На фоне терапии отмечено значительное улучшение состояния в виде купирования болей в животе, суставах, нормализации сна, лихорадка не рецидивировала.

Обсуждение

ССЛ – заболевание, известное с древних времен. Первым упоминанием принято считать армянские летописи, к примеру «Утешение при лихорадках» Мхитара Гараци, где описывались люди, страдающие повторяющимися эпизодами лихорадки и болями в животе [4]. В 1948 г. H.A. Reimann ввел термин «периодическая болезнь» [5]. В Советском Союзе большой вклад в изучение ССЛ внесли Е.М. Тареев и В.А. Насонова, опубликовавшие в 1959 г. в журнале «Советская медицина» работу, ставшую отправной точкой для систематического изучения данного заболевания [6].

Разработано 3 варианта критериев диагностики ССЛ: турецкие педиатрические критерии, клинические диагностические критерии ССЛ EUROFEVER и диагностические критерии ССЛ медицинского центра г. Тель-Хашомер (Израиль). Наиболее часто используемыми являются последние (см. таблицу).

В представленном нами наблюдении у пациента имелись 2 больших критерия (эпизоды лихорадки + серозит и терапевтический ответ на колхицин), что дало право поставить определенный диагноз семейной средиземноморской лихорадки, который был подтвержден генетическим исследованием.

D. Camus и соавт. выделяют 3 фенотипа ССЛ:

- тип 1 – с короткими эпизодами воспаления и серозита;
- тип 2 – с развитием вторичного амилоидоза без каких-либо других явных системных симптомов;
- тип 3 – бессимптомное гомозиготное или сложное гетерозиготное состояние без соответствующих симптомов [7].

Нашего пациента можно отнести к 1-му фенотипу заболевания, что подтверждается клинической и лабораторной симптоматикой.

Практический интерес представления данного клинического наблюдения заключается в том, что достаточно неспецифичные симптомы, такие как повышение температуры, боли в животе, общая слабость и плохое самочувствие, могут скрывать за собой ССЛ. Нетипичным является отсутствие подобной симптоматики у родственников представленного пациента, поскольку в большинстве случаев данное заболевание является наследственным, часто пациенты указывают на схожесть своей клинической картины с тем, что наблюдалось у их родных.

Разнообразие клинической симптоматики заставляет проводить дифференциальную диагностику со многими патологиями. Боль в животе, которая при ССЛ зачастую может быть очень интенсивной, следует дифференцировать с картиной «острого живота». В израильском ретроспективном исследовании упоминалось об аппендэктомии у 39% из 182 пациентов с ССЛ. Это примерно в 2 раза чаще, чем в общей популяции в данном регионе [8]. Важным отличительным признаком ССЛ является периодичность приступов, которые сочетают боль в животе, повышение температуры тела до 38–40 °С, боль в грудной клетке, усиливающуюся на высоте вдоха, а также диарею, слезотечение, отеки верхних и нижних конечностей. Еще одним важным критерием диагностики является тщательный сбор анамнестических данных о наличии подобной симптоматики у родственников, что аргументировано наследуемостью ССЛ, этнической принадлежностью пациента. Как уже было упомянуто, высокая частота встречаемости этого заболевания приходится на представителей армянской нации, распространенность ССЛ, среди которых составляет 1:10 000 [3]. В настоящий момент в России проживают около 2 млн армян, при этом можно предположить, что около 200 человек имеют данную патологию.

К осложнениям ССЛ относятся спаечная болезнь, психические расстройства, бесплодие, преждевременные роды [1, 9]. Наиболее опасным последствием несвоевременной диагностики и не вовремя начатого лечения ССЛ является развитие вторичного АА-амилоидоза. В исследовании, в котором принимали участие 509 пациентов с ССЛ, было выявлено, что частота развития амилоидоза почек составила 33,6% [10]. В 8,6% случаев амилоидоз проявляется нефротическим синдромом, обусловленным отложением амилоида в почках [11].

ССЛ может скрываться под маской многих ревматических, инфекционных, онкологических и иных заболеваний, для которых характерна лихорадка [5]. Мно-

гим пациентам назначают неправильное лечение, в том числе длительную антибиотикотерапию при расценивании ССЛ как инфекционной патологии либо лапароскопические и прочие вмешательства при картине, симулирующей «острый живот».

Заключение

Таким образом, для своевременной диагностики и начала правильной терапии необходимо включать ССЛ в круг дифференциальной диагностики всех пациентов со следующими критериями:

- наличие рецидивирующих необъяснимых эпизодов повышения температуры тела;
- этнические группы риска (турки, арабы, армяне и евреи, не являющиеся ашкенази);
- рецидивирующие боли в животе неясного характера;
- рецидивирующие боли в грудной клетке неясного характера;
- артрит (коленных, голеностопных, тазобедренных суставов) неясного генеза;
- болезненность лимфатических узлов;
- наличие подобных эпизодов у ближайших родственников.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Резник Елена Владимировна (**Elena V. Reznik)** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-терапевт, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, врач ультразвуковой диагностики, клинический фармаколог, ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой» ДЗМ; врач-кардиолог Центра персонифицированной медицины «МЕДСИ» на Мичуринском проспекте, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: reznik_ev@rsmu.ru
https://orcid.org/0000-0001-7479-418X

Яровой Максим Дмитриевич (**Maksim D. Iarovoi)** – студент IV курса лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: jarovojmax@mail.ru
https://orcid.org/0009-0008-4580-8851

Афанасьева Марианна Анатольевна (Marianna A. Afanasieva) – врач-ревматолог, заведующий консультативно-диагностическим отделением Центра внутренних болезней КДЦ «МЕДСИ» на Красной Пресне, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: aphanasyeva.ma@medsigroup.ru
https://orcid.org/0009-0004-5422-8593

Сулейманова Фируза Акифовна (**Furyza A. Suleimanova)** – врач-ревматолог Центра внутренних болезней КДЦ «МЕДСИ» на Красной Пресне, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: suleimanova.fa@medsigroup.ru
https://orcid.org/0009-0000-7094-3467

Григорьевская Александра Сергеевна (Alexandra S. Grigorievskaya) – врач-терапевт, руководитель Центра внутренних болезней КДЦ «МЕДСИ» на Красной Пресне, АО ГК «МЕДСИ»; ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: grigorevskaia.as@medsigroup.ru
https://orcid.org/0000-0001-8804-9914

Семенякин Игорь Владимирович (Igor V. Semeniakin) – доктор медицинских наук, профессор, медицинский директор, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: semeniakin.iv@medsigroup.ru
https://orcid.org/0000-0003-3246-7337

ЛИТЕРАТУРА

1. Министерство здравоохранения Российской федерации. Клинические рекомендации «Наследственный семейный амилоидоз». Москва, 2023. URL: https://diseases.medelement.com/disease/семейная-средиземноморская-лихорадка-наследственный-семейный-амилоидоз-кп-рф-2023/17589?ysclid=lxeuuqn3de949872996
2. Tufan A., Lachmann H.J. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review // Turk. J. Med. Sci. 2020. Vol. 50, N SI-2. P. 1591–1610. DOI: https://doi.org/10.3906/sag-2008-11 PMID: 32806879; PMCID: PMC7672358.
3. Lancieri M., Bustaffa M., Palmeri S. et al. An update on familial mediterranean fever // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, N 11. P. 9584. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms24119584 PMID: 37298536; PMCID: PMC10253709.
4. Сайковский Р.С., Садовникова С.В. Семейная средиземноморская лихорадка: клинический случай // Клиническая практика. 2019. Т. 10, № 1. С. 101–107. DOI: https://doi.org/10.17816/clinpract101101-107
5. Федоров Е.С., Салугина С.О. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): история или реальная проблема // Современная ревматология. 2018. Т. 12, № 3. С. 61–69. DOI: https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-3-61-69
6. Тареев Е.М., Насонова В.А. О так называемой периодической болезни // Советская медицина. 1959. № 11. С. 23–28.
7. Camus D., Shinar Y., Aamar S. et al. «Silent» carriage of two familial Mediterranean fever gene mutations in large families with only a single identified patient // Clin. Genet. 2012. Vol. 82, N 3. P. 288-291. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01785.x PMID: 21995303.
8. Wekell P., Wester T. Familial Mediterranean fever may mimic acute appendicitis in children // Pediatr. Surg. Int. 2022. Vol. 38, N 8. P. 1099–1104. DOI: https://doi.org/10.1007/s00383-022-05153-8 PMID: 35737103; PMCID: PMC9259538.
9. Костик М.М., Жогова О.В., Лагунова Н.В. и др. Семейная средиземноморская лихорадка: современные подходы к диагностике и лечению // Вопросы современной педиатрии. 2018. Т. 17, № 5. С. 371–380. DOI: https://doi.org/10.15690/vsp.v17i5.1953
10. Симонян А.Х., Айвазян А.А., Козловская Л.В., Рамеев В.В. Факторы риска АА-амилоидоза у больных периодической болезнью // Медицинский вестник Эребуни. 2011. № 1 (45). С. 110–115.
11. Siligato R., Gembillo G., Calabrese V. et al. Amyloidosis and glomerular diseases in familial Mediterranean fever // Medicina (Kaunas). 2021. Vol. 57, N 10. P. 1049. DOI: https://doi.org/10.3390/medicina57101049 PMID: 34684086; PMCID: PMC8541210.

Манафихи М.А.[1], Орлов А.А.[1, 2]

Удаление остеомы лобной области с одномоментным восстановлением костного дефекта рентгеноконтрастным костным цементом полиметилметакрилатом

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, г. Москва, Российская Федерация
[2] Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Остеома – это определенный вид доброкачественной опухоли. Ее клеточным составом являются высокодифференцированные клетки костной ткани, медленно растущие, не обладающие высокой степенью малигнизации и возникающие наиболее часто в черепно-челюстно-лицевой области. Остеомы могут долгое время протекать бессимптомно, пока не вызовут деформацию кости или сдавливание соседних структур. В нашей работе представлено клиническое наблюдение пациентки, 44 года, у которой костная опухоль, выявленная 23 года назад, располагалась в лобной кости. Со слов пациентки, она возникла после удара о твердый предмет при падении.

Ключевые слова: костный цемент; остеома; краниомаксиллофасциальная область; полиметилметакрилат

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Манафихи М.А. Орлов А.А. Удаление остеомы лобной области с одномоментным восстановлением костного дефекта рентгеноконтрастным костным цементом полиметилметакрилатом // Вестник МЕДСИ. 2024. Т. 11, № 3. С. 56–59. DOI: https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-56-59

Статья поступила в редакцию 06.08.2024. **Принята в печать** 06.09.2024.

Manafikhi M.A.[1], Orlov A.A.[1, 2]

Removal of osteoma in the forehead area and restoration of the cavity with radiopaque bone cement polymethyl methacrylate

[1] Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 117198, Moscow, Russian Federation
[2] JSC Group of Companies MEDSI, 123056, Moscow, Russian Federation

Abstract

Osteoma is a type of benign tumors. Its cellular composition is highly differentiated bone tissue cells, slowly growing, do not have a high degree of malignancy and occur most often in the craniomaxillofacial region. Osteomas can be asymptomatic for a long time until they cause bone deformation or compression of adjacent structures. In our article we would like to present a clinical case of a 44-year-old patient who had a bone tumor located in the frontal bone, noticed 23 years ago. According to the patient, it arose after hitting a hard object when falling.

Keywords: bone cement; osteoma; craniomaxillofacial region; polymethyl methacrylate

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Manafikhi M.A., Orlov A.A. Removal of osteoma in the forehead area and restoration of the cavity with radiopaque bone cement polymethyl methacrylate. MEDSI Bulletin. 2024; 11 (3): 56–9. DOI:3https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-56-59 (in Russian)

Received 06.08.2024. **Accepted** 06.09.2024.

Введение

Остеомы – это доброкачественные медленно растущие опухоли, которые чаще всего возникают в краниомаксиллофациальной области [1]. В одном исследовании сообщалось, что лобная кость была наиболее распространенным местом проявления периферических остеом, за ней следовали нижняя и верхняя челюсти [2]. Гистопатологически остеомы характеризуются 3 подтипами: компактные (состоящие из нормальной плотной кости и разбросанных костномозговых пространств), губчатые (преобладают губчатая кость и обильный фиброзно-жировой костный мозг; данный подтип представлен незрелыми пластинками, между которыми находится фиброретикулярная ткань) и смешанные (демонстрирующие обе гистологические особенности) [3]. Остеомы могут долгое время протекать бессимптомно, пока не вызовут деформацию кости или не сдавят соседние структуры [1]. Клинические признаки зависят от размера и локализации опухоли, а также направления ее роста. Морфологически они похожи на обычную костную ткань, классифицируются как центральные, периферические или внескелетные. Центральные остеомы развиваются из эндоста. Периферические остеомы возникают из надкостницы, а внескелетные остеомы мягких тканей растут внутри мышцы [4]. Также стоит указать на кости, образующие опухоли, и возможность их озлокачествления, которые подразделяются на доброкачественные, промежуточные и злокачественные остеосаркомы. Частота остеом лобной кости и лобной пазух составляет от 37 до 80% в зарегистрированных случаях. Но отдельные случаи остеом, располагающихся в лобной области, без вовлечения пазухи, встречаются довольно редко [5]. Существует множество вариантов хирургического лечения остеом лба. Эндоскопический подход к лечению остеом лба менее инвазивный, но не способствует полному удалению опухолей, что приводит к хорошим косметическим результатам, но возможны рецидивы, вплоть до остеосарком [6]. Передний доступ по линии роста волос с подкожной диссекцией является эффективным методом для удаления остеомы лба, поскольку обеспечивает широкую визуализацию и скрывает шрам по линии роста волос. А использование физиодиспенсера дает возможность провести шлифовку выступающей части костного образования. Кроме того, диссекция в подкожной плоскости позволяет избежать непреднамеренного повреждения глубоких нервных ветвей и помогает сохранить чувствительность скальпа [7]. В нашей статье мы представляем клиническое наблюдение остеомы лобной области, удаленной с помощью бикоронарного (битемпорального) разреза в области черепа. Этот разрез имеет наиболее эстетичные результаты и обеспечивает широкую визуализацию. Нашей целью было полное удаление опухоли для предотвращения рецидива и восстановления образовавшейся полости.

Клиническое наблюдение

У 44-летней *женщины* была обнаружена опухоль в лобной кости с левой стороны, замеченная 23 года назад. Опухоль круглая и выступает над костью, не вызывает никаких симптомов, но беспокоит эстетически. После проведения клинического осмотра пациентка была направлена на компьютерную томографию (КТ) головы и шеи (рис. 1А–Г). При рентгенологическом исследовании опухоль была обнаружена и измерена: диаметр основания 23,1 мм и высота 6,44 мм (рис. 1Г), она исходит из наружной стороны кортикального слоя лобной кости с левой стороны, компрессии мозга нет. При сравнению с КТ пациентки 2014 г. наблюдаются те же размеры, без отрицательной динамики. Пациентка была проинформирована о рисках хирургического вмешательства и потенциальных и возможных осложнениях. Пациентка подготовлена к оперативному вмешательству.

Основная цель операции – восстановление симметричного вида лица пациентки и исключение любой возможности рецидива в будущем. Операция проводилась под общим наркозом, интубация через рот. Проведен полный коронарный разрез, слои кожи отсепарированы от разреза вперед, достигая области костной опухоли. Область костной опухоли была полностью обнажена (рис. 2А). Костная опухоль была удалена методом пьезохирургии (рис. 2Б). Опухоль кости была остеотомирована до внутреннего кортикального слоя лобной кости. Полость, образовавшаяся в результате удаления костной опухоли, была восстановлена с помощью рентгеноконтрастного костного цемента полиметилметакрилата (ПММА), который обычно используется для фиксации патологических переломов тела позвонка (рис. 3А). ПММА считается безопасным и нетоксич-

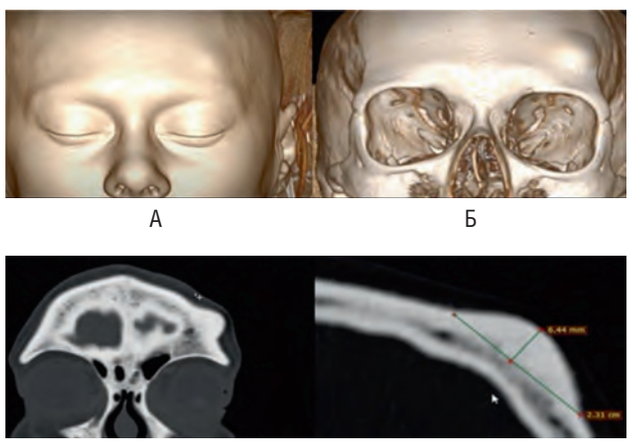


Рис. 1. Рентгенологическая оценка опухоли: А – 3D-компьютерная томография (КТ) поверхности мягких тканей; Б – 3D-КТ поверхности черепа; В – КТ коронарного сечения, показывающая опухоль; Г – КТ горизонтального сечения, показывающая размеры опухоли

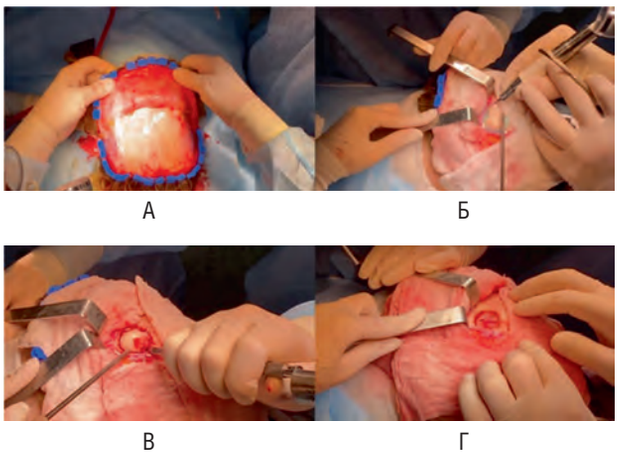


Рис. 2. Фотографии хирургической процедуры: А – подъем коронарного лоскута и обнажение опухоли; Б – сверление границ опухоли с помощью пьезохирургии; В – использование хирургического молотка и долота; Г – образовавшаяся полость

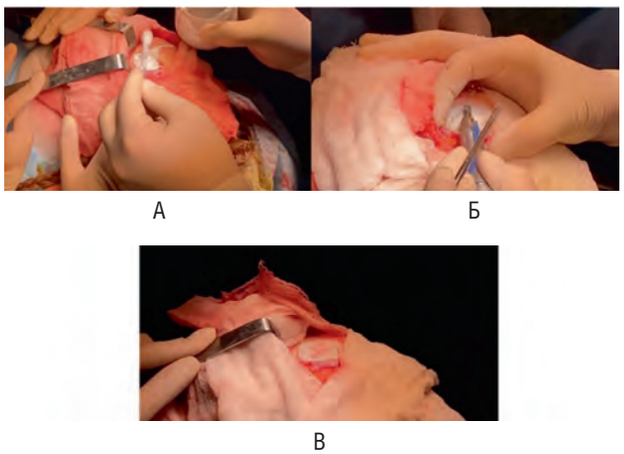


Рис. 3. Восстановление кости: А – заполнение полости полиметилметакрилатом; Б – уменьшение поверхности и моделирование; В – результат после моделирования

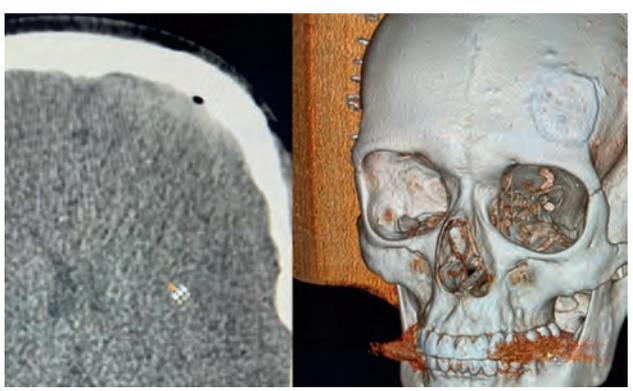


Рис. 4. Компьютерная томограмма на 2-й день после операции

ным материалом. 14 октября 1999 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (FDA) издало приказ о реклассификации костного цемента на основе ПММА из класса III (предпродажное одобрение) в класс II (особый контроль).

Использованный костный цемент состоит из стерильной жидкости и порошка. Жидкий компонент, представляющий собой бесцветный жидкий мономер (метилметакрилат, N, N-диметилпаратолуидин, гидрохинон), и порошковый компонент (полиметилметакрилат, включая бензоилпероксид, сульфат бария) были смешаны, образуя полимерную форму, которая напоминает густую массу. Кость восстановлена с помощью этой массы, ей придана симметричная и почти правильная анатомическая форма. Рабочее время составило приблизительно 10 мин, время схватывания 10,2 мин при температуре 37 °С. После затвердевания костного цемента поверхность с избытком материала сглажена прямым наконечником с бором при помощи физиодиспенсера, для получения симметрии по обе стороны лба и правильной анатомической формы (рис. 3Б, В).

После этой процедуры и по просьбе пациентки была выполнена косметическая операция – лифтинг средней зоны лица путем расширения разреза с обеих сторон до области мочек ушей. Затем наложены швы и хирургические скобы в области скальпа. Разрезы перед ухом ушиты субкутикулярными швами. Во время операции хирургический лоскут каждые 10 мин возвращали на место и смачивали физиологическим раствором для обеспечения кровоснабжения и предотвращения некроза лоскута. Во время операции внутривенно вводили глюкокортикоиды и антибиотики. Пациентка была в удовлетворительном состоянии в 1-й день после операции, температура тела не повышалась, реакции отторжения на месте костного цемента и вокруг него не было, лицо симметричное, лоб симметричный, генерализованный отек на лице. На 5-й день после операции состояние пациентки удовлетворительное и стабильное, отек лица отсутствует на 85%.

По данным гистологического заключения: фрагменты плотной компактной пластинчатой костной ткани кортикального типа с мелкими округлыми гаверсовыми каналами, без признаков атипии, – картина остеомы.

На КТ отмечается ровная пломбировка цементом. Местно: иммунной реакции нет, внутричерепного или экстракраниального кровотечения или подтекания нет (рис. 4). На 14-й день состояние пациентки удовлетворительное, отеков нет, швы несостоятельны. Швы были удалены под внутривенной седацией. Пациентке было сообщено о необходимых контрольных обследованиях через 1, 3, 6, 12 мес.

Обсуждение

В описанном клиническом наблюдении у нас был выбор из разных хирургических подходов, каждый из них имеет свои плюсы и минусы. Вариант удаления опухоли эндоскопическим методом не дает возможности полностью удалить ее, что может привести к рецидиву в будущем. Для предотвращения рецидива необходимо провести дополнительно остеотомию и тщательный осмотр поверхности после обильного

орошения [8]. Удаление опухоли без восстановления области приведет к неэстетичному виду впадины на лбу. Реконструкция с использованием костного порошкообразного имплантата будет неэффективной в связи с плохой адгезивностью, особенно в области с сильным напряжением и движением мышц. Реконструкция с использованием ауто- или аллотрансплантата требует фиксации винтами, затем повторной операции по их удалению. Однако сложно придать ей форму получившейся полости. При реконструкции с использованием металлических пластин с костным трансплантатом или без него пациенту предстоит повторная операция по удалению пластины. Поэтому было выбрано восстановление с использованием костного цемента, однако последние результаты неясны. Но, согласно исследованиям, со временем происходит замещение трансплантата костной тканью. В течение 58 мес наблюдения средний показатель Визуально-аналоговой шкалы составил 1,8, и никаких послеоперационных осложнений в течение периода наблюдения не возникло [9].

Заключение

На данный момент недостаточно работ по применению цементов в реконструктивно-пластической хирургии челюстно-лицевой области. Эффективность цемента ПММА высокая, он разрешен в костной хирургии головы и позвоночника. При помощи цемента возможно устранить дефект по фенотипу наших пациентов и фактически воссоздать лицо таким, каким оно было до травмы или опухолевого процесса.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Манафихи Мохамад Аихам (M. Ayham Manafikhi) – врач-стоматолог, врач – челюстно-лицевой хирург, аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГАОУ ВО РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация
E-mail: manafikhiayham@gmail.com
https://orcid.org/0009-0003-2379-1992
Орлов Андрей Алексеевич (Andrey A. Orlov) – доктор медицинских наук, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, ФГАОУ ВО РУДН им. П. Лумумбы; врач – челюстно-лицевой хирург, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: doctororlov@gmail.com
https://orcid.org/0009-0008-6200-4839

ЛИТЕРАТУРА

1. Boffano P., Zavattero E., Roccia F., Ramieri G. Open surgical management of an asymptomatic giant frontal sinus osteoma // Craniomaxillofac. Trauma Reconstr. 2014. Vol. 7, N 1. P. 51–54. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0033-1364200
2. Sayan N.B., Üçok C., Karasu H.A., Günhan Ö. Peripheral osteoma of the oral and maxillofacial region: a study of 35 new cases // J. Oral Maxillofac. Surg. 2002. Vol. 60, N 11. P. 1299–1301. DOI: https://doi.org/10.1053/joms.2002.35727
3. Toner M., Allen C.M., Castle J. Benign maxillofacial bone and cartilage tumours // WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. / Eds A.K. El-Naggar, J.K. Chan, J.R. Grandis et al. Lyon, France : IARC Press, 2017. P. 246.
4. Bodner L., Gatot A., Sion-Vardy N., Fliss D.M. Peripheral osteoma of the mandibular ascending ramus // J. Oral Maxillofac. Surg. 1998. Vol. 56, N 12. P. 1446–1449. DOI: https://doi.org/10.1016/s0278-2391(98)90414-1
5. Shanavas M., Chatra L., Shenai P., Veena K., Rao P., Prabhu R. Multiple peripheral osteomas of forehead: report of a rare case // Ann. Med. Health Sci. Res. 2013. Vol. 3, N 1. P. 105. DOI: https://doi.org/10.4103/2141-9248.109465
6. Da Costa M.D.S., Suzuki F.S., Biló J.P., Cavalheiro S. Endoscopic approach for resection of frontal forehead osteoma: technical case report instruction // World Neurosurg. 2023. Vol. 175. P. 11. DOI: https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.03.135
7. Kim J.S., Lee J.H., Kim N.G., Lee K.S. Forehead osteoma excision by anterior hairline incision with subcutaneous dissection // Arch. Craniofac. Surg. 2016. Vol. 17, N 1. P. 39–42. DOI: https://doi.org/10.7181/acfs.2016.17.1.39
8. Lee D.Y., Lim S., Yoon J.S., Eo S. Recurred forehead osteoma disseminated after previous osteoma excision: a case report // World J. Clin. Cases. 2023. Vol. 11, N 31. P. 7684–7689. DOI: https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i31.7684
9. Wang Q., Dong J.-F., Fang X., Chen Y. Application and modification of bone cement in vertebroplasty: a literature review // Jt Dis. Relat. Surg. 2022. Vol. 33, N 2. P. 467–478. DOI: https://doi.org/10.52312/jdrs.2022.628

Резник Е.В.[1–3], Яровой М.Д.[1], Гурко В.Ю.[1], Маршала С.Н.[1, 3], Семенякин И.В.[3]

Гранулематоз с полиангиитом у пациента молодого возраста

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация
[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы, 119415, г. Москва, Российская Федерация
[3] Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием васкулита сосудов различного калибра и входящее в группу ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) системных васкулитов. Данное заболевание характеризуется различной клинической симптоматикой, которая зависит от локализации воспалительного процесса в том или ином органе (дыхательная система, почки и др.). Чаще заболевание дебютирует в среднем возрасте, пациенты подросткового и молодого возраста встречаются редко. Цель представления данного клинического наблюдения – показать быстрый дебют ГПА у молодого пациента, не имевшего до этого патогномоничных симптомов заболевания, а также продемонстрировать возможность постановки диагноза ГПА даже без положительного теста на цитоплазматический тип ANCA (cANCA) с использованием новых критериев диагностики EULAR 2022.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом; гранулематоз Вегенера; ANCA-ассоциированный васкулит; кровохарканье; хронический синусит

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Резник Е.В., Яровой М.Д., Гурко В.Ю., Маршала С.Н., Семенякин И.В. Гранулематоз с полиангиитом у пациента молодого возраста // Вестник МЕДСИ. 2024. Т. 11, № 3. С. 60–66. DOI: https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-60-66

Статья поступила в редакцию 16.07.2024. **Принята в печать** 30.08.2024.

Reznik E.V.[1–3], Iarovoi M.D.[1], Gurko V.Yu.[1], Marshala S.N.[1, 3], Semenyakin I.V.[3]

Granulomatosis with polyangiitis in a young patient

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation
[2] City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelieva, 119415, Moscow, Russian Federation
[3] JSC Group of Companies MEDSI, 123056, Moscow, Russian Federation

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) is an autoimmune disease characterized by the development of vasculitis of vessels of various calibers and included in the group of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). This disease is characterized by various clinical symptoms, which depend on the localization of the inflammatory process in a particular organ (respiratory system, kidneys, etc.). Most often the disease debuts in middle age, young patients are much less common. The purpose of presenting this clinical case is to show the rapid onset of GPA in a young patient who did not have pathognomonic symptoms of the disease before, as well as to demonstrate the possibility of diagnosing GPA even without a positive test for the cytoplasmic type of ANCA (cANCA) using the new diagnostic criteria of EULAR 2022.

Keywords: granulomatosis with polyangiitis; Wegener's granulomatosis; ANCA-associated vasculitis; hemoptysis; chronic sinusitis

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Reznik E.V., Iarovoi M.D., Gurko V.Yu., Marshala S.N., Semenyakin I.V. Granulomatosis with polyangiitis in a young patient. MEDSI Bulletin. 2024; 11 (2): 60–6. DOI: https://doi.org/10.33029/2949-4613-2024-11-3-60-66 (in Russian)

Received 16.07.2024. **Accepted** 30.08.2024.

Введение

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА), ранее называвшийся гранулематозом Вегенера, – аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием васкулита мелких и средних сосудов (капилляры, венулы, артериолы, артерии). Вместе с микроскопическим полиангиитом и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом данное заболевание входит в группу системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA) [1]. Наличие ANCA обеспечивает активацию макрофагов, нейтрофилов, что ведет к повреждению эндотелия сосудов. Под действием ANCA нейтрофилы выделяют различные цитокины и биологически активные вещества, в том числе активные формы кислорода, которые оказывают повреждающее действие на стенку сосуда [2]. Также рассматривается второй механизм данного заболевания, который заключается в неадекватном иммунном ответе на присутствующие в дыхательных путях антигены [3]. Одним из предполагаемых антигенов является белок, составляющий структуру фимбрий *Staphylococcus aureus*. Он имеет схожую структуру с белками человеческого организма, что приводит к аутоиммунизации, повышению Т-клеточного ответа на миелопероксидазу нейтрофилов [4].

Морфологически ГПА проявляется сегментарным фибриноидным некрозом и воспалением (некротизирующее гранулематозное воспаление) дыхательных путей и сосудов мелкого и среднего калибра. Часто развивается некротизирующий гломерулонефрит [5].

ГПА является относительно редко встречающейся патологией, предполагаемая распространенность составляет 200–400 случаев на 1 млн человек [4]. Средний возраст начала заболевания 52 года [6]. В детском возрасте среди пациентов с ГПА преобладают девочки (70%), что несколько расходится с данными по взрослому населению, где гендерных различий выявлено не было [7].

Клиническая картина, характерная для ГПА, достаточна разнообразна. Она включает в себя поражение верхних дыхательных путей (слизистая носа, околоносовые пазухи, глотка, гортань), нижних дыхательных путей, почек. Более редкими являются поражения органов зрения, сердца, крупных суставов, молочных желез [8]. Присутствуют данные о головной боли как проявлении ГПА, которая связана с поражением твердой мозговой оболочки [9].

Большое значение имеют критерии, используемые для постановки диагноза. В исследовании 1998 г., проведенном J.K. Rao и соавт., показано, что у 21% пациентов, у которых не был диагностирован васкулит, присутствовали критерии данного заболевания в соответствии с рекомендациями Американской коллегии ревматологов (ACR) 1990 г. [10]. Критерии диагностики ГПА были обновлены ACR совместно с Европейским альянсом ревматологов (EULAR) в 2010 и в 2022 гг. В 2010 г. в них был внесен положительный тест на ANCA. В модификации 2022 г. положительный тест на цитоплазматический тип ANCA (cANCA) или антитела к протеиназе-3 (антиPR-3) дает +5 баллов. Для диагностики ГПА сумма должна быть ≥5, т.е. достаточно изолированного лабораторного подтверждения данного заболевания. Несмотря на наличие четких критериев диагностики, разнообразие проявлений заболевания может ввести в заблуждение специалистов, редко сталкивающихся с данной патологией.

Целью нашей работы является представление случая ГПА у пациента молодого возраста, дебютировавшего рецидивирующими носовыми кровотечениями.

Клиническое наблюдение

Пациент, 17 лет, 05.01.2024 госпитализирован с жалобами на ежедневный кашель с кровохарканьем в течение более 5 дней; боли в коленных суставах, возникающие в покое; общую слабость. В течение последних 2 лет беспокоит заложенность носа, которая интерпретировалась как синусит с частыми рецидивирующими кровотечениями из обоих носовых ходов. Амбулаторно перед госпитализацией получал джозамицин и цефиксим без клинически значимого эффекта. В анамнезе атопический дерматит с раннего возраста.

При поступлении состояние средней степени тяжести. При физикальном обследовании обращало на себя внимание увеличение подчелюстных и передних шейных лимфатических узлов до 1,5 см, безболезненных при пальпации, без изменений кожи над ними. Кожный покров бледный сухой, на верхних и нижних конечностях обращают внимание мелкоточечные высыпания и экскориации. Температура тела 37,0 °С. Слизистая оболочка ротоглотки умеренно гиперемирована, без налета. Носовое дыхание затруднено, отмечается заложенность, слизистое отделяемое. Перкуторно определяется притупление легочного звука ниже углов лопаток. При аускультации выслушивается жесткое дыхание, в нижних и средних отделах с обеих сторон с необильным количеством влажных звонких мелкопузырчатых хрипов. Частота дыхания 18 в минуту, SpO_2 94%. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений 92 удара в минуту.

Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень не выступает

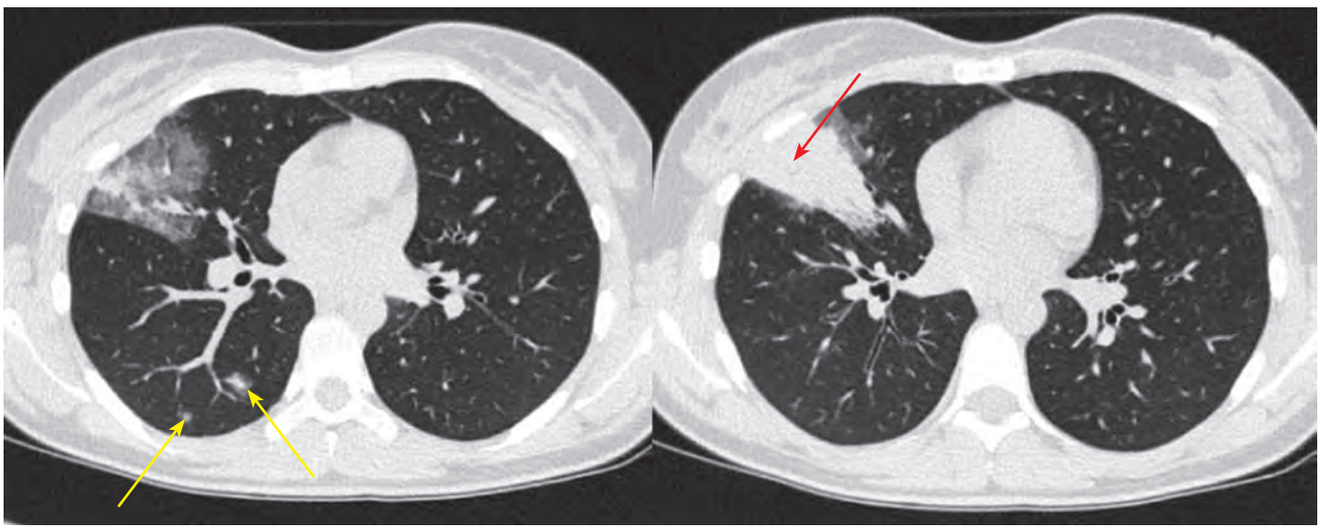


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки от 05.01.2024. Желтой стрелкой обозначены перибронхиальные очаги «матового стекла» с участками консолидации в перибронхиальных отделах по типу «симптома гало», красной стрелкой – участок фиброателектаза S_4 правого легкого

из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

В анализах крови эозинофилия 17,5 (здесь и далее в скобках указаны референсные значения, 0–0,5)%, лимфопения 16,2 (19–37)%, повышение СОЭ до 52 (0–15) мм/ч, СРБ 45,5 (0–1) мг/л, гемоглобин 118 (117–166) г/л, MCV 78,3 (78–95) фл, MCH 25,4 (27–32) пг, билирубин прямой 5,0 (1,7–5,1) мкмоль/л, железо 3,1 (4,8–24,7) мкмоль/л, креатинин 68 (74–110) мкмоль/л. СКФ по формуле CKD-EPI 133,5 мл/мин/1,73 м^2. ПТВ 16,4 с (9–14 с), МНО 1,25 (0,8–1,2). В общем анализе мочи – реакция на кровь положительная, эритроциты 31–33 в поле зрения, обильное количество слизи. Анализ кала на скрытую кровь положительный.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена лимфаденопатия мезентериальных лимфатических узлов (до 15 мм в диаметре).

На электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрированы синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 61–75 уд/мин, синусовая аритмия, вертикальное положение электрической оси сердца, *QTc* 383 мс, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) (1-й день госпитализации) выявлены признаки двустороннего полисегментарного поражения обоих легких: в обоих легких полисегментарные перибронхиальные очаги «матового стекла» с участками консолидации в перибронхиальных отделах по типу «симптома гало». Участок фиброателектаза S_4 правого легкого. Лимфатические узлы корней легких и средостения увеличены количественно. В полости перикарда определяется незначительный выпот. Мягкие ткани не изменены. Аксиллярные, над- и подключичные лимфатические узлы не увеличены (рис. 1).

При КТ околоносовых пазух выявлены признаки выраженного синусита с поражением верхнечелюстных и решетчатых пазух с обеих сторон.

На 2-е сутки стали отмечаться гипертермия (38,0 °С), озноб, появление боли в левом голеностопном суставе без местных признаков воспаления. На 5-е сутки отмечались повышение температуры тела до 39,0 °С, затруднение дыхания, тошнота, кашель при минимальной физической нагрузке. Исключены заболевания, вызванные *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, с помощью полимеразной цепной (ПЦР) и серологических реакций, *M. tuberculosis* (методом T-Spot). Скрининг на острые респираторные вирусные инфекции [РНК *Respiratory Syncytial virus*, РНК *Metapneumovirus*, РНК коронавируса 229E, РНК коронавируса HKU1, РНК коронавируса NL63, РНК коронавируса OC43, РНК парагриппа 1–4 типов] методом ПЦР отрицательный.

Повторное КТ ОГК на 2-е сутки после госпитализации показало отрицательную динамику в виде увеличения количества очагов и фокусов инфильтрации в обоих легких, появления множественных сливных субплевральных и центрилобулярных очагов, преимущественно в базальных отделах легких (рис. 2).

В анализе крови в динамике выявлено нарастание эозинофилии, лимфопении, анемии, в общем анализе мочи – сохранение гематурии (табл. 1–3). Консультирован ревматологом, заподозрен системный васкулит. Антитела к цитоплазме нейтрофилов (cANCA) методом иммуноферментного анализа (ИФА) – 320 МЕ/мл (*N* <40 МЕ/мл).

Таблица 1. Динамика измененных показателей общего анализа мочи

Показатель	Результат, 1-е сутки	Результат, 5-е сутки	Референсные значения
Слизь, единицы в поле зрения	Обильно	Обильно	Небольшое количество
Эритроциты, единицы в поле зрения	31–33	20–30	0–1
Реакция на кровь	Положительная	Положительная	Отрицательная

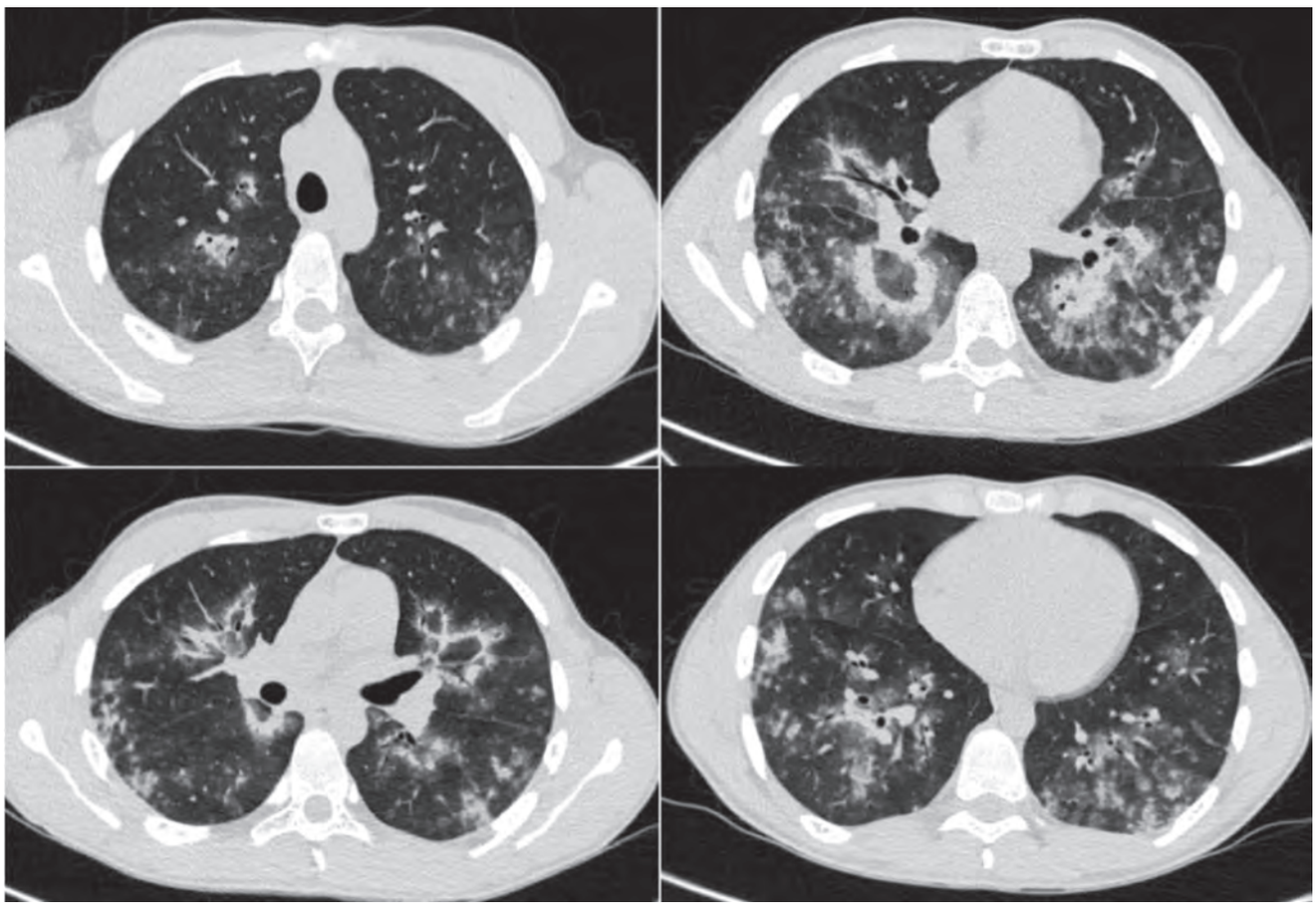


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки от 06.01.2024

Таблица 2. Динамика измененных показателей клинического анализа крови

Показатель	Результат, 1-е сутки	Результат, 5-е сутки	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	118	94	117–166
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	4,92×10	3,62	4,2–5,6
Гематокрит, %	38,5	28,6	37–48
Лимфоциты, %	16,2	10,8	19–37
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	52	96	0–30
Абсолютное количество эозинофилов, $\times 10^{9}$/л	1,75	1,85	0,01–0,05
Относительное количество эозинофилов, %	17,5	19,9	1–5

С учетом наличия одышки, кровохарканья, лихорадки, артралгии, данных анамнеза (хроническое течение синусита с рецидивирующими кровотечениями), ухудшения в виде быстро прогрессирующего поражения легких (наличие инфильтратов на КТ ОГК), вовлечения почек (эритроцитурия >5 в поле зрения), положительного анализа на ANCA был поставлен диагноз: «гранулематоз с полиангиитом с поражением верхних дыхательных путей (хронический синусит с рецидивирующими кровотечениями), легких (геморрагический альвеолит), почек (нефрит), опорно-двигательного аппарата (артралгии коленных, голеностопных суставов), лимфатических узлов, тяжелое обострение (21 балл по BVAS) (табл. 4), лихорадочный и астенический синдромы. Железодефицитная анемия средней степени смешанного генеза (хроническая постгеморрагическая, анемия хронических заболеваний)».

Таблица 3. Динамика показателей биохимического анализа крови

Показатель	Результат, 1-е сутки	Результат, 5-е сутки	Референсные значения
Креатинин, мкмоль/л	68	61	74–110
С-реактивный белок, мг/л	45,5	44,28	0–5

Пациент был переведен в Российскую детскую клиническую больницу, где была начата терапия метилпреднизолоном, микофенолатом мофетила, ритуксимабом с положительной динамикой.

Таблица 4. Бирмингемский индекс клинической активности системного васкулита (BVAS)

Критерий	Количество баллов
Слабость	1
Лихорадка >38,5 °С	2
Выделения из носа/затрудненное дыхание	2
Синусит	2
Одышка или стридор	2
Кровохарканье	4
Гематурия (>1 + или >10 эритроцитов/мл)	8
Максимально возможная общая сумма баллов – 63 (>6 баллов – тяжелое обострение) **Сумма баллов у представленного пациента – 21:** тяжелое обострение	

Обсуждение

ГПА относится к редко встречающимся патологиям, особенно в педиатрической практике. При запросе в PubMed «гранулематоз с полиангиитом в молодом возрасте» получено 88 результатов. Особенностью данного заболевания в детском возрасте является то, что при постановке диагноза обычно развивается мультисистемное, а не изолированное поражение конкретного органа [7]. В представленном случае пациент на протяжении 2 лет страдал носовыми кровотечениями, которые рассматривались как проявление хронического синусита. Это доказывает важность проявления настороженности врачей-отоларингологов, педиатров, к которым могут обратиться пациенты с симптомами, характерными для дебюта системного васкулита (рецидивирующие синуситы, воспаление легких). Среди поражения дыхательной системы именно синуситы являются наиболее часто встречающимися проявлениями ГПА, как в представленном клиническом наблюдении [10]. Описаны также атипичные проявления заболевания, такие как полиартралгия, изолированный некротический тонзиллит [11, 12]. Тяжелые случаи ГПА в детском возрасте могут дебютировать в виде поражения почек: гематурии, прогрессирования почечной недостаточности, нейтрофильного и гранулематозного дерматита, гранулематозных новообразований орбиты и околоносовых пазух [13]. У представленного нами пациента обращали на себя внимание артралгии, гематурия, а также лимфаденопатия, которая является редким проявлением ГПА [14].

Для ранней диагностики ГПА у пациентов с синуситами целесообразно проведение биопсии слизистой оболочки верхних дыхательных путей и анализа на ANCA. Кроме того, при затяжном течении пневмоний с отсутствием ответа на стандартную терапию необходимо проводить дифференциальную диагностику не только с туберкулезом легких, опухолями, интерстициальными заболеваниями легких, но и с легочными проявлениями ревматических заболеваний, в том числе с ГПА. Представленному пациенту первоначально на амбулаторном этапе был поставлен диагноз атипичной пневмонии, вследствие чего и были назначены антибактериальные препараты, без эффекта. Это и наличие синусита в анамнезе послужило поводом направления пациента к ревматологу и способствовало постановке диагноза.

Обновленные в 2022 г. критерии диагностики ГПА позволяют с высокой точностью поставить данный диагноз даже без получения анализа на ANCA. Повышение уровня ANCA обнаруживается не во всех случаях ГПА (по данным M. Andrada-Elena и соавт. – у 80–90% пациентов). Уровень этих антител может варьировать в зависимости от фазы заболевания: при обострении он увеличивается, на фоне терапии снижается [18].

В представленном клиническом наблюдении у пациента было выявлено нарушение носового дыхания, заложенность носа (+3 балла по критериям ACR/EULAR 2022), положительный результат на cANCA (+5 баллов), а также при КТ ОГК были обнаружены множественные сливные очаги в легочной ткани +2 балла). Однако нехарактерной для ГПА была эозинофилия, достигавшая 19,9% (–4 балла). Таким образом, сумма по критериям ACR/EULAR 2022 составила 6 баллов, что достаточно для постановки диагноза (≥5 баллов) (табл. 5).

Таблица 5. Классификационные критерии гранулематоза с полиангиитом (ACR/EULAR, 2022) (цит. по [17])

Клинические критерии	Балл
Поражение носа: кровянистое отделяемое, язвы, корочки, заложенность, нарушение носового дыхания, дефект или перфорация носовой перегородки	+3
Поражение хрящевой ткани: воспаление хрящей уха или носа, осиплость голоса или стридор, эндобронхиальное поражение, формирование седловидной деформации спинки носа	+2
Кондуктивная или нейросенсорная тугоухость	+1
Лабораторные критерии	
Положительный тест на цитоплазматические ANCA или ANCA к протеиназе-3	+5
Узелки, объемные образования или полости в легких при визуализации	+2
Гранулемы, внесосудистое гранулематозное воспаление или гигантские клетки при морфологическом исследовании биоптата	+2
Воспаление, консолидация или выпот в придаточных пазухах носа либо признаки мастоидита при визуализации	+1
Малоиммунный гломерулонефрит по данным биопсии почки	+1
Положительный результат анализа на перинуклеарные ANCA или ANCA к миелопероксидазе	-1
Число эозинофилов в периферической крови ≥1×10^9 /л	-4
Общая сумма баллов: 17 **Сумма баллов у представленного пациента: 6**	

Таблица 6. Диагностические критерии гранулематоза с полиангиитом (EULAR/PRINTO/PReS, 2010) (цит. по [6])

Критерий	Определение
1. Патоморфология	Гранулематозное воспаление в стенке артерии, периваскулярной или экстраваскулярной зоне
2. Поражение верхних дыхательных путей	Хроническое гнойное или геморрагическое воспаление полости носа, носовые кровотечения, корки, гранулемы. Перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа. Хронический или рецидивирующий синусит
3. Поражение гортани, трахеи и бронхов	Заглоточный, трахеальный или бронхиальный стеноз
4. Поражение легких	Узлы, полости или фиксированные инфильтраты по данным рентгенологического или КТ-обследования
5. ANCA	Наличие ANCA по данным иммунофлуоресцентного исследования или иммуноферментного анализа (ANCA к протеиназе-3, миелопероксидазе)
6. Поражение почек	Протеинурия >0,3 г/сут или альбумин/креатинин >30 ммоль/мг в утренней порции мочи. Гематурия или число эритроцитов >5 клеток в поле зрения. Снижение клубочковой фильтрации по формуле Шварца <50% нормы. Некротизирующий пауциммунный гломерулонефрит
Диагноз гранулематоза с полиангиитом устанавливают при наличии по меньшей мере 3 из 6 критериев **Количество критериев у представленного пациента: 4**	

Таблица 7. Диагностические критерии гранулематоза с полиангиитом (ACR, 1990) (цит. по [14])

Критерий	Характеристика
1. Воспаление слизистой полости носа и рта	Гнойные, кровянистые выделения из носа; язвы в полости рта; кровянистые корки; хронический синусит
2. Изменения в легких при рентгенологическом исследовании	Узелки, инфильтраты, полости в легких
3. Изменения мочи	Гематурия (>5 эритроцитов в поле зрения), эритроцитарные цилиндры в осадке мочи
4. Данные биопсии	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве
Требуется наличие не менее 2 из 4 признаков **Количество критериев у представленного пациента: 3**	

По критериям EULAR/PRINTO/PReS 2010 г. присутствовало 4 из 6 критериев (хронический или рецидивирующий синусит, инфильтраты на КТ ОГК, наличие ANCA, гематурия). Для постановки диагноза требуется 3 из 6 критериев (табл. 6).

Диагностические критерии ACR 1990 г. также подтверждали предположенный диагноз: хронический синусит, гематурия >5 эритроцитов в поле зрения, изменения на КТ ОГК. Наличие даже 2 критериев из 4 возможных дает право выставить диагноз ГПА (табл. 7). Индекс активности васкулита по Бирмингемской шкале активности составил 21 балл, что говорит о тяжелом обострении заболевания (более 6 баллов).

Заключение

Трудность диагностики гранулематоза с полиангиитом заключается в его достаточно редкой распространенности среди людей молодого возраста, а также в отсутствии патогномоничных симптомов. Заболевание диагностируется в первые полгода от начала заболевания лишь в 50% случаев. Своевременно поставленный диагноз и адекватная терапия оказывают значимое положительное влияние на прогноз. В связи с этим необходима настороженность клиницистов в отношении данной патологии во всех возрастных группах.

СВЕДЕНИЯХ ОБ АВТОРАХ

Резник Елена Владимировна (Elena V. Reznik) – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; врач-терапевт, врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, врач ультразвуковой диагностики, клинический фармаколог, ГБУЗ «ГКБ № 31 им. акад. Г.М. Савельевой» ДЗМ; врач-кардиолог Центра персонифицированной медицины «МЕДСИ» на Мичуринском проспекте, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: reznik_ev@rsmu.ru
https://orcid.org/0000-0001-7479-418X
Яровой Максим Дмитриевич (Maksim D. Iarovoi) – студент V курса лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: jarovojmax@mail.ru
https://orcid.org/0009-0008-4580-8851
Гурко Вероника Юрьевна (Veronika Yu. Gurko) – ординатор 2-го года по специальности «Кардиология» кафедры госпитальной терапии им. Г.И. Сторожакова, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: veranikagurko@yandex.ru
https://orcid.org/0009-0005-2729-3872

Маршала Сергей Николаевич (Sergey N. Marshala) – руководитель Центра персонифицированной медицины «МЕДСИ» на Мичуринском проспекте, АО ГК «МЕДСИ»; врач-терапевт, ревматолог, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 Института клинической медицины, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: marshala_2011@mail.ru
https://orcid.org/0009-0004-9738-7447
Семенякин Игорь Владимирович (Igor V. Semeniakin) – доктор медицинских наук, профессор, медицинский директор, АО ГК «МЕДСИ», Москва, Российская Федерация
E-mail: semeniakin.IV@medsigroup.ru
https://orcid.org/0000-0003-3246-7337

ЛИТЕРАТУРА

1. Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Новиков П.И., Абрамова Ю.В. Офтальмологические проявления гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) // Терапевтический архив. 2015. Т. 87, № 12. С. 111–116. DOI: https://doi.org/10.17116/terarkh20158712111-116
2. Yamada Y., Harada M., Hara Y. Efficacy of plasma exchange for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis // Arthritis Res. Ther. 2021. Vol. 23, N 1. P. 28. DOI: https://doi.org/10.1186/s13075-021-02415-z PMID: 33446268; PMCID: PMC7809754.
3. Новикова А.В., Правдюк Н.Г., Шмидт Е.И. и др. Гранулематоз с полиангиитом: оптимальные возможности быстрой диагностики в многопрофильном стационаре // Клиницист. 2022. Т. 16, № 4. С. 45–55. DOI: https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-4-K673
4. Almaani S., Fussner L.A., Brodsky S. et al. ANCA-associated vasculitis: an update // J. Clin. Med. 2021. Vol. 10, N 7. P. 1446. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm10071446 PMID: 33916214; PMCID: PMC8037363.
5. Бекетова Т.В. Гранулематоз с полиангиитом, патогенетически связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: особенности клинического течения // Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 50, № 6. С. 19–28. DOI: https://doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1288
6. Клинические рекомендации. Гранулематоз Вегенера. Союз педиатров России, 2017. 10 с. URL: https://diseases.medelement.com/disease/гранулематоз-вегенера-рекомендация-рф/15982?ysclid=ly8yfsahc353735102 (дата обращения 15.03.2024).
7. Iudici M., Quartier P., Terrier B. et al. Childhood-onset granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: systematic review and meta-analysis // Orphanet J. Rare Dis. 2016. Vol. 11, N 1. P. 141. DOI: https://doi.org/10.1186/s13023-016-0523-y PMID: 27770813; PMCID: PMC5075395.
8. Szymanowska-Narloch A., Gawryluk D., Błasińska-Przerwa K. et al. Atypical manifestations of granulomatosis with polyangiitis: the diagnostic challenge for pulmonologists // Adv. Respir. Med. 2019. Vol. 87, N 6. P. 244–253. DOI: https://doi.org/10.5603/ARM.2019.0062 PMID: 31970726.
9. Li Z., Zhang Q., Wang X. et al. Granulomatosis with polyangiitis presenting headache: a case report and review of literature // Medicine (Baltimore). 2024. Vol. 103, N 2. Article ID e36972. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000036972 PMID: 38215096; PMCID: PMC10783307.
10. Greco A., Marinelli C., Fusconi M., Macri G.F., Gallo A., De Virgilio A. et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2016. Vol. 29, N 2. P. 151–159. DOI: https://doi.org/10.1177/0394632015617063 Epub 2015 Dec 18. PMID: 26684637; PMCID: PMC5806708.
11. Santos C.S., Morales C.M., Castro C.Á., Alvarez E.D. Atypical debut of granulomatosis with polyangiitis as acute tonsilitis and strawberry gum: a case report // Curr. Rheumatol. Rev. 2023. Vol. 19, N 1. P. 102–107. DOI: https://doi.org/10.2174/1573397118666220413120904 PMID: 35422223.
12. Pereira C.V., Silva F., Nogueira F., Marques J.C., Pereira E., Dias C. et al. Granulomatosis with polyangiitis: An atypical initial presentation // J. Transl. Autoimmun. 2022. Vol. 5. Article ID 100149. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2022.100149 PMID: 35284811; PMCID: PMC8914560.
13. Kuang Q., He X., Jia L., Zhang Z., Gui C., Gao C. et al. Case report: a pediatric case of MPO-ANCA-associated granulomatosis with polyangiitis superimposed on post-streptococcal acute glomerulonephritis // Front. Pediatr. 2023. Vol. 11. Article ID 1148132. DOI: https://doi.org/10.3389/fped.2023.1148132 PMID: 37492611; PMCID: PMC10364118.
14. Rao J.K., Allen N.B., Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis // Ann. Intern. Med. 1998. Vol. 129, N 5. P. 345–352. DOI: https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-5-199809010-00001
15. URL: https://rheumatology.org/api/asset/blte16c009058d44f7c (дата обращения 16.03.2024).
16. Hashizume T., Yamaguchi T., Matsushita K. Supraclavicular and axillary lymphadenopathy as the initial manifestation in Wegener's granulomatosis // Clin. Rheumatol. 2002. Vol. 21. P. 525–527. DOI: https://doi.org/10.1007/s100670200128
17. Бекетова Т.В. Новые классификационные критерии АНЦА-ассоциированных системных васкулитов ACR/EULAR 2022 // Научно-практическая ревматология. 2023. Т. 61, № 5. С. 531–536. DOI: https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-531-536
18. Andrada-Elena M., Ioana T.T., Mihaela F.M. et al. Wegener's granulomatosis with orbital involvement: case report and literature review // Rom. J. Ophthalmol. 2021. Vol. 65, N 1. P. 93–97. DOI: https://doi.org/10.22336/rjo.2021.19 PMID: 33817443; PMCID: PMC7995507.

Требования к материалам, направляемым для публикации в журнале «Вестник МЕДСИ», и правила их рассмотрения

1. Настоящие Правила разработаны на основании действующего законодательства Российской Федерации; они регулируют взаимоотношения между редакцией «Вестника МЕДСИ» и автором, передавшим свою статью для публикации в журнале.

2. Для публикации в журнале «Вестник МЕДСИ» предлагаемый материал должен отвечать следующим условиям:

- отражать тематику журнала «Вестник МЕДСИ»;
- носить научно-практический характер;
- не быть ранее опубликованным в других печатных или электронных изданиях;
- при использовании автором материалов из различных источников должны быть сделаны ссылки на эти издания в тексте и в списке используемой литературы;
- авторский материал должен быть набран в текстовом редакторе Word (одной из последних версий программы) и представлен на адрес электронной почты журнала;
- рисунки и графики должны быть высланы отдельными файлами в редактируемом формате Microsoft Excel, Tiff или Jpeg (разрешение 600 dpi). По тексту статьи рисунки должны быть расставлены (в качестве, достаточном для просмотра), подписи к ним обязательны. Кроме того, таблицы и рисунки должны быть пронумерованы. Издание печатается в одну краску, использование цветных рисунков и графиков допускается.

3. Требования к структуре текста должны включать следующие обязательные элементы:

- постановка задачи (вопрос, на который дается ответ в статье);
- обзор научной литературы, целью которой является введение в проблему;
- исследовательская часть;
- система доказательств и научная аргументация;
- результаты исследования;
- научный аппарат и библиография.

4. Рекомендуемый объем текста – от 18 до 40 тыс. знаков с пробелами, шрифт Times New Roman, размер шрифта основного текста – 14, интервал 1,5, сноски (только в конце статьи) печатаются через 1 интервал, поля: слева – 3 см, сверху, справа и снизу – 2 см.

5. Первая страница текста должна содержать следующую информацию:

- фамилия, имя, отчество автора, контакты (телефон и адрес электронной почты) хотя бы одного из авторов;
- краткие сведения об авторе (ученая степень, звания, место работы, должность);
- заглавие статьи;
- аннотации к статье (не более 500 знаков);
- требование к оригинальности работы – не менее 80%;
- ключевые слова.

6. Аннотация должна носить структурированный характер, следовать логике описания результатов и содержать следующие пункты: освещение проблемы, материалы и методы исследования, результаты, дискуссия.

7. Необходимо предоставить на английском языке аннотацию, ключевые слова, название статьи и ФИО автора.

8. Ключевые слова должны отражать основное содержание статьи, по возможности не повторять термины заглавия и аннотации, использовать термины из текста статьи, а также слова, определяющие предметную область и включающие другие важные понятия, которые позволят облегчить и расширить возможности нахождения статьи средствами информационно-поисковой системы.

9. В конце статьи приводится список используемой литературы в алфавитном порядке (сначала литература на русском языке, затем на иностранных языках), оформленный в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008.

10. Статья направляется с сопроводительным письмом по форме согласно Приложению № 1.

При направлении статьи/другого материала, подготовленного в рамках научно-исследовательской работы (НИР), необходима ссылка с указанием шифра и наименования НИР.

При направлении доклада необходимо указание даты, места проведения и названия конференции, семинара, наименования и статуса (пленарный, секционный доклад).

При направлении аналитических материалов по заказам органов исполнительной власти необходимо указание на дату подготовки, наименование (поручение, план), заказчика.

11. К статье должна прилагаться авторская карточка по форме согласно Приложению № 2.

12. В некоторых случаях по требованию редакции журнала составляется лицензионный договор с автором на право использования произведения/научной статьи.

Статьи, направленные без соблюдения данных требований, редакцией не рассматриваются.

13. Редакция журнала «Вестник МЕДСИ», в соответствии со ст. 42 Закона РФ «О средствах массовой информации», вправе отклонить публикацию статьи, если она не отвечает требованиям, изложенным в настоящих Правилах. Никто не вправе обязать редакцию опубликовать отклоненное ею произведение, письмо, другое сообщение или материал, если иное не предусмотрено законом.

14. Редакция в обязательном порядке осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов, соответствующих тематике, с целью их экспертной оценки.

Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

15. Решение об отклонении или принятии материала к публикации принимается редакцией в течение 60 дней после поступления материала и направляется авторам на электронную почту.

16. Редакция оставляет за собой право публиковать статьи после редакторской правки в том случае, если автор в течение 7 календарных дней (с момента отправки статьи на согласование) не сообщил письменно о своем согласии или несогласии с замечаниями по тексту.

17. Редакция не несет ответственности за ошибки (фактические и программные) в представленных для опубликования материалах.

Редакция не взимает плату за публикацию рукописей.

Приложение № 1

Сопроводительное письмо для публикации в журнале «Вестник МЕДСИ» *(заверенное личной подписью)*

Я, [фамилия, имя, отчество; ученая степень; паспорт (серия номер, кем выдан, дата выдачи, код подразделения); дата и место рождения; зарегистрирован по адресу (индекс, почтовый адрес); контактный телефон (мобильный), контактный e-mail], направляю подготовленную мной статью «Название» для рассмотрения и публикации в рубрике «Название» журнала «Вестник МЕДСИ».

С условиями публикации согласен(-на). Передаю журналу «Вестник МЕДСИ» исключительные права на мою рукопись (статью). Статья ранее не публиковалась. Против воспроизведения данной статьи в других средствах массовой информации (включая электронные) не возражаю.

Дополнительно прилагается:

1) электронный вариант статьи на ___ страницах;
2) рецензия (если имеется);
3) авторская карточка на публикацию авторских материалов в журнале «Вестник МЕДСИ»;
4) в некоторых случаях по требованию редакции журнала составляется лицензионный договор с автором на право использования произведения/научной статьи.

Автор: _____ подпись

Приложение № 2

Авторская карточка на публикацию авторских материалов в журнале «Вестник МЕДСИ»

_____

(фамилия, имя, отчество)

Даю согласие редакции журнала «Вестник МЕДСИ» на право использования моего авторского материала _____

_____

(название материала)

Сообщаю о себе следующие сведения:

паспорт: серия _____ № _____ выдан _____ «_____» г.
дата рождения: _____ г.
место рождения: _____
адрес регистрации: _____
адрес электронной почты _____,
телефон для контактов _____,
ученая степень _____,
ученое звание _____,
должность _____
место работы, учебы _____
адрес организации _____

Материал ранее не издавался и не направлялся для публикации в другое издание (издательство).

На используемые в материале объекты авторского права все необходимые разрешения мною получены.

Дата _____

Фамилия, имя, отчество _____ подпись

Внимание! Направляя авторскую карточку в журнал «Вестник МЕДСИ», авторы статьи подтверждают свое согласие с условиями публикации материалов, размещенными на сайте АО ГК «МЕДСИ», а также дают согласие на обработку своих персональных данных, указанных в сопроводительном письме.