

---

---

**ВНУТРЕННЯЯ МЕДИЦИНА  
В КЛИНИЧЕСКИХ  
НАБЛЮДЕНИЯХ**

---

---

**Выпуск 13**

**Москва  
Российский университет дружбы народов  
2014**

УДК 615:616  
ББК 54.1  
В60

Утверждено  
РИС Ученого совета  
Российского университета  
дружбы народов

Под редакцией:  
*В.С. Моисеева, Ж.Д. Кобалава, А.А. Шаварова*

**В60      Внутренняя медицина в клинических наблюдениях.** /  
под ред. В. С. Моисеева, Ж. Д. Кобалава, А. А. Шаварова. –  
Москва : РУДН, 2014. – 178 с. : ил. – (Вып. 13).

ISBN 978-5-209-05953-0

Для студентов, ординаторов, аспирантов.  
Подготовлено на кафедрах факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней РУДН.

УДК 615:616  
ББК 54.1

ISBN 978-5-209-05953-0

© Коллектив авторов, 2014  
© Российский университет дружбы народов,  
Издательство, 2014

## Содержание

Предисловие	В.С. Моисеев	6
Российская школа терапевтов	М.Я.Мудров, Г.А.Захарьин, С.П.Боткин, А.А.Остроумов	8
1. Коррекция транзиторной гипотонии и ночной гипертонии у пациента ревматоидным артритом, псориазом, атеросклерозом, сахарным диабетом и тяжёлыми лекарственными реакциями	А.А. Балашова, студ. М.Ю. Волков, С.В. Виллевальде	21
2. Фиброзирующий альвеолит у пациентки с тяжелыми проявлениями ХСН. Трудности диагностики и тактика лечения	О.Т.Болотина, И.В. Гармаш, С.В. Виллевальде, Ю.А.Пигарева	35
3. Кортикальный почечный некроз на фоне кровопотери с почечной недостаточностью при артериальной гипертонии с кардиомиопатией и лекарственной (аминогликозиды) глухотой	О.В. Исаева, И.А. Колесникова, Е.Э. Школьникова, Ю.Л. Караулова, И.А. Борисов	44
4. Выраженная тромбоцитопения, леченная ромипластимом, при инфекционном эндокардите ( <i>S.aureus</i> ), осложнившимся абсцессом кольца митрального клапана	Е.О. Котова, Ю.Л. Караулова, А.С. Мильто	52
5. Мукополисахаридоз VI типа с мультисистемным поражением: лечение наглазимом	А.С. Писарюк, П.В. Лазарев, В.В. Чельцов, Т.В. Лобжанидзе	63

- 6. Незидиобластоз поджелудочной железы с дебютом у взрослого как причина органического гиперинсулинизма и выраженной гипогликемии**  
Ю.А. Дядина, Ю.А. Пигарева, С.В. Виллевалде 79
- 7. Миксома левого предсердия у больной с длительным наблюдением у психоневролога с кардиальными жалобами**  
Х.Р. Кафарова, И.М. Балабаненко, Л.А. Горева,  
А.Ф. Сафарова, Т.В. Лобжанидзе 92
- 8. Массивные отложения уратов (подагра) в тонкой кишке, брыжейке и легких картиной подозрительной на опухоль больного хронической сердечной недостаточностью у взрослого как причина органического гиперинсулинизма и выраженной гипогликемии**  
А.А. Петров, Е.А. Семина, Т.М. Демидова,  
А.А.Шаваров 100
- 9. Атипичная пневмония с острым повреждением почек при орнитозе**  
П.В. Лазарев, А.Н. Серебров, Т.Б. Дмитрова,  
Г.К.Киякбаев 112
- 10. Инфекционный эндокардит с антифосфолипидным синдромом и тяжелым мультифокальным атеросклерозом**  
А.С. Писарюк, Е.О. Котова, Л.А. Горева,  
Ю.Л. Караулова, В.В.Чельцов 121
- 11. Синдром Стилла у взрослых как проявление лихорадки неясного генеза**  
Е.С. Старостина, Ю.А. Пигарева, С.В. Виллевалде 132

12. **Терапевтические цели, проблемы, альтернативы у больного с хронической сердечной недостаточностью и коморбидной патологией**  
Э.А. Степанян, Е.А. Троицкая, Э.П. Мбита,  
Ю.А. Пигарева, С.В. Виллевалде **140**
13. **Инфекционный эндокардит, осложнившийся тромбозом и острым повреждением почек**  
М.А. Тетерина, Н.Т. Пеикришвили, Е.О. Котова,  
Ю.А. Пигарева, С.В. Виллевалде, А.С. Мильто **150**
14. **Лихорадка неясного генеза как проявление подострого тиреоидита**  
С.А. Галочкин, Ф.Р. Чотчаева, Е.С. Старостина,  
Ю.А. Пигарева, С.В. Виллевалде **163**
15. **Влияние первичного чрескожного коронарного вмешательства на показатели кардиогемодинамики у больного с инфарктом миокарда и тяжелой сердечной недостаточностью**  
М.А. Тетерина, Э.П. Мбита, Л.А. Горева, И.А. Мерай,  
В.В. Майсков **171**

## Предисловие

Настоящий сборник клинических наблюдений включает больных с разнообразной патологией. Большое внимание уделено инфекционному эндокардиту, который характеризуется патологией и других органов, в частности крови (тромбоцитопенией), которая требует современного гематологического обследования и применения последних достижений терапии. У этих больных обращают внимание на возникновение острого повреждения почек с повышением креатинина, что имеет неблагоприятное прогностическое значение у больных сердечной недостаточностью, но требует отдельного рассмотрения при инфекционном эндокардите. Привлекают внимание описания очень редкой патологии с массивным отложением в разных органах уратов (подагра) без признаков артрита, выраженная гипогликемия в результате опухолевидного поражения поджелудочной железы (незидиобластоз) и мукополисахаридоз с тяжёлым поражением разных органов и попыткой позднего специфического лечения наглазимом. Описания больных ревматологической патологией включают болезнь Стилла у взрослых с длительной лихорадкой, псориаз с артритом, который расценивается как ревматоидный, альвеолит у больной хронической сердечной недостаточностью с хорошим эффектом от лечения преднизолоном. Ряд описаний посвящён больным с патологией почек (кортикальный почечный некроз с почечной недостаточностью), щитовидной железы (с лихорадкой неясного поначалу происхождения) и конечно сердца. Особое внимание уделяется различным аспектам лекарственной терапии, причём как применению новых лекарств при тромбоцитопении, мукополисахаридозе,

рациональному лечению сердечной патологии при коморбидности, так и различным аспектам побочного действия лекарств. Считаю также полезным цитирование работы великого русского хирурга Сергея Сергеевича Юдина, посвящённой выдающемуся терапевту Г.А. Захарьину. Ценность высказываний С.С. Юдина состоит не только в своеобразной характеристике русской терапевтической школы, но и в описании деталей жизни (в том числе и быта) России в конце 19 – начале 20 веков с представлением ряда выдающихся исторических личностей.

Академик В.С. Моисеев

### **Российская школа терапевтов: Мудров, Захарьин, Боткин, Остроумов**

Профессор Григорий Антонович Захарьин был одним из самых выдающихся терапевтов Москвы 1880-1890-х годов. Он и А.А. Остроумов представляли собой и университетскую, и практическую терапию столицы, будучи в полном смысле [слова] властителями дум и хозяевами в этой обширной специальности. По своему удельному весу ни Захарьин, ни Остроумов не могли равняться с Сергеем Петровичем Боткиным, который, безусловно, превосходил каждого из них в любом отношении, особенно чисто научном. Этот величайший петербургский клиницист не только оставил обширную школу из умело подобранных ассистентов (в том числе И.П. Павлова), но он смог создать четкую методику исследовательской работы в сугубо практической клинической специальности. Боткин не только учил, руководил и лечил, но он искал и находил новые пути в диагностике и терапии, имея не одну лишь сноровку в таких поисках, а подлинный, огромный талант, богатейшую одаренность. Боткин был редкий, крупный самородок.

Московская терапевтическая школа велась и поддерживалась преемственно с давних пор. Захарьин был учеником и преемником Овера, а последний был воспитан Матвеем Яковлевичем Мудровым – учителем юного Пирогова. Мудров умер в 1831 году от холеры, а во время Наполеоновского нашествия на Москву Мудров увез и спас от пожара свыше тысячи подробных историй болезней, кои он считал своими основными учебными пособиями. Таким образом, можно считать, что яркая московская терапевтическая школа велась с самого начала столетия.



Но сам Захарьин школы не оставил (кроме Н.Ф. Голубова), а вся обширная плеяда московских терапевтов, которых я застал в расцвете, была учениками А.А. Остроумова. Таковы Н.Д. Титов, А.П. Турчанинов, Ф.А. Гетье, С.Д. Серебряков, Павлинов и многие другие.

Что тому мешало? Разные обстоятельства. По-видимому, у Захарьина не было особого влечения заниматься воспитанием ассистентов. Характер у него был очень тяжелый, угрюмый, что должно было скорее отпугивать, чем привлекать аспирантов. Наконец, у Захарьина была в Москве обширная частная практика, приносившая ему огромные доходы. Поэтому тратить свое время на подготовку доцентов можно было лишь ценой собственных убытков.

Нет сомнения, что диагност и клиницист он был выдающийся. О его поразительно проницательных диагностиках я слышал много раз и от своих учителей, и от старших товарищей. У меня есть два издания его «Клинических лекций», одно русское, другое на английском языке. Даже в семье моих родителей я помню рассказы о визите Захарьина, приглашенного к заболевшей моей бабушке по матери. Но в моих детских воспоминаниях естественно удержались не столько рассказы о тонкостях диагностики Захарьина, сколько внешняя бутафория, которой непременно обставлялись его визиты. Стереотипно передавали о них и несколько моих знакомых.

Запись на приезд профессора производилась за много дней. Накануне визита на квартиру больного приезжали ассистенты, при этом не столько для того, чтобы собрать предварительные данные о ходе болезни (этим подробнейшим образом занимался сам профессор), сколько для осмотра квартиры, подъезда, лестницы, площадок и т.д. По указаниям ассистента подготавливалась комната, где будет осматриваться больной, и другая комната, где профессор, сидя один, в абсолютной тишине, будет обдумывать план

лечения. Давалось указание, что в эту комнату для обдумывания необходимо было поставить коробку шоколадных конфет «Смесь», обязательно из магазина «Трамбле» и непременно в круглой коробке.

О том, что, если квартира не в первом этаже, то на площадках лестниц следовало заранее поставить кресла, тоже должны были озаботиться ассистенты. Но главная их забота состояла в том, чтобы обеспечить абсолютную тишину на время «обдумывания» диагноза. Дело доходило до того, что даже в соседних квартирах просили на этот час увезти детей и не рубить мяса для котлет большим ножом на толстой доске. Но, несмотря на все принятые меры, при «обдумывании» болезни моей бабушки (рак матки) тишина оказалась недостаточной и профессор, раздраженный, попросил прекратить шум. Все домашние терялись в догадках, ибо не только ходили на цыпочках, но все молчали и не двигались во всей квартире, даже часы были остановлены, дабы маятник не тикал, а в самый главный момент не послышался бы бой часов. Оказалось, что на карнизе окна или его наличнике воробьи подняли возню и оживленно стрекотали, мешая профессору ставить диагноз.

Каждый визит оплачивался в сто рублей, о чем ассистенты предупреждали заранее. Впрочем, этот баснословный гонорар был известен всей Москве, что не мешало московским купцам наперебой приглашать Захарьина при действительных или вымышленных болезнях, чтобы затем хвастать друг перед другом своими возможностями и «широкой натурой».

Сто рублей в те годы были деньги громадные. Напомню, что месячное жалование врача в земской больнице было 75 рублей (до 125 рублей за выслугу лет), а ординаторы городских больниц в Москве получали жалование 33 рубля в месяц. Понятно также, что клиентура Захарьина состояла из одних лишь богатых людей: купцов, фабрикантов, приезжих помещиков, а также банкиров и биржевиков.

Но однажды к Захарьину обратился для лечения врач, заболевший туберкулезом легких, и приехавший посоветоваться с московской знаменитостью из далекой Сибири. Захарьин отказал ему в консультации, заявивши, что с врача ему брать деньги неудобно, а бесплатно он никого не лечит принципиально.

Самое замечательное, что сделал Захарьин на своей усадьбе, это – планировка и посадка парка. Я редко его встречал столь интересно задуманный и так блестяще выполненный план. Ко времени моего приезда парку было около 40 лет, т.е. деревья достигли почти полного роста.

Захарьин, по-видимому, обожал свои молодые посадки и строго берег их от повреждений. Григорий Антонович болел ишиасом, а потому ходил, упираясь на палку с резиновым наконечником. Сохранились рассказы, что он не раз пускал в ход эту палку, разгневавшись на двух своих зятьев за то, что те позволяли себе срезать хлыстик или веточку из посаженного парка. Так же доставалось и куркинским крестьянам и крестьянкам, если в молодой парк забредет корова или лошадь; о таких случаях мне рассказывали сами пострадавшие – куркинские старожилы. Но передавали, что тот же захарьинский костыль изредка обращался даже против провинившихся ассистентов в пылу особого профессорского гнева.

Суровый человек был Григорий Антонович. Даже его жена Екатерина Петровна должна была целиком подчиняться некоторым его причудам и выдумкам. Как упоминалось, Захарьин никогда не ездил поездом железной дороги, хотя от станции Химки до его усадьбы было всего четыре версты. Свои переезды на лошади сюда в Куркино он совершал не в карете и не в парном ландо, а в простой извозчицкой пролетке, купленной в Москве.

Обычай в семье Григория Антоновича были строгие, «домостроевские». Когда Захарьин уезжал в Москву, то Екатерина Петровна не имела права провожать его в зале или

на крыльце парадного подъезда. Но она смотрела на его отъезд из окна второго этажа и украдкой долго крестила его вслед уезжавшей пролетке.

Еще курьезнее выглядело, если и сама Екатерина Петровна должна была ехать в Москву. Требования чести не допускали того, чтобы супруга «самого Захарьина» ехала иначе, как в собственной коляске-ландо, «парой, в дышло». Так и поступали. Григорий Антонович ехал в своей извозничьей пролетке впереди, а Екатерина Петровна в коляске парой, ровно в сорока шагах сзади него. Дистанцию приказывалось соблюдать строжайшим образом, ибо если коляска ехала ближе, то Захарьин боялся, как бы ему не въехали сзади дышлом; если же коляска отставала, то Захарьин мог начать беспокоиться.

Отдыхая у себя в усадьбе, Григорий Антонович, разумеется, не только не занимался лечением соседних куркинских крестьян, но даже и свои домашние, в частности прислуга, тоже не могли рассчитывать на лечебные назначения от самого хозяина. Однако случилось, что одна из самых любимых горничных Екатерины Петровны довольно серьезно заболела и то и дело вынуждена была ложиться в постель. Пользуясь хорошим расположением Григория Антоновича, Екатерина Петровна раза три обращалась к мужу с просьбой полечить ее любимую служанку. Захарьин каждый раз назначал какие-то микстуры или растирания и даже не интересовался результатом этого лечения.

Видя, что девушке все хуже, Екатерина Петровна посоветовала ей сходить в Никольскую больницу и дала ей письмо к доктору – Алексею Васильевичу Иванову, которого немного знала. Получив письмо от жены Захарьина, своего учителя, Алексей Васильевич, кроме приятного самоудовлетворения, почувствовал и сугубую ответственность: как бы не попасть впросак. А поэтому он и горничной сказал на словах, и в ответной записке написал

Екатерине Петровне, что, если сам Григорий Антонович не смог помочь одними амбулаторными советами, то ему сам Бог велел положить девушку в больницу для производства анализов и тщательной записи температуры. Через день горничная Таня легла в Никольскую больницу, а чуть ли не первый же анализ крови дал вполне четкие указания на малярию. Постановка вполне точного диагноза малярии почти гарантировала успех, если хорошенько уточнить сроки приступов и назначения хинина. Поэтому Алексей Васильевич отпустил Таню домой, написавши Екатерине Петровне в самой почтительной форме, что он берется вылечить ее горничную с полной гарантией, если ее поместить к нему в больницу недели на полторы-две. Так все и сделали, и большие дозы хинина, принятые своевременно, вылечили Таню совершенно.

Прошло много времени, и Григорий Антонович, то ли вспомнив свои рецепты, то ли видя как расцвела горничная, как-то спросил ее о здоровье, будучи уверен, что помогло именно его лечение. Покраснела ли чрезмерно Таня, или Захарьин поставил ее в безвыходное положение дополнительными вопросами, только самой ей или вызванной Екатерине Петровне пришлось чистосердечно «покаяться». Реакция была не неожиданная: Григорий Антонович пришел в восторг от тактики и успеха своего бывшего ученика и заявил, что при следующей поездке в Москву, проездом мимо Никольской больницы, он сделает визит доктору Иванову. Он это действительно сделал и, не застав доктора в больнице, оставил свою визитную карточку, отогнувши один из углов ее, как полагалось.

Личный визит знаменитого Захарьина в знак почтения за полученный успех лечения был огромной честью молодому земскому врачу от его учителя. Алексей Васильевич в душе был польщен в высшей мере; он сам мне это рассказывал. Но как раз перед тем случилась история с туберкулезным врачом, приехавшим из Сибири, и реакция

студентов, собравших мешок медных денег. Имя Захарьина было очень запятнано, и Алексей Васильевич терялся в догадках, как ему поступить: элементарный долг вежливости требовал ответного визита, а общественное мнение, возбужденное против Захарьина, диктовало отбросить правила личной учтивости и руководствоваться приговором передовых кругов общества и студентов.

Алексей Васильевич воспользовался ближайшим уездным земским собранием, чтобы получить совет других земских врачей Московского уезда. Но удивительным образом и мнения других врачей поделились поровну: сколько из них высказалось решительно в пользу ответного визита личной вежливости, ровно столько же считало бойкот необходимым и справедливым.

Хотя, таким образом, у Алексея Васильевича была полная свобода действий, несмотря на то, что в глубине души сам он чувствовал, что «честь лучше бесчестья», т.е. что лучше отдать визит, - он этого не сделал. Захарьин был страшно оскорблен, в чем Алексея Васильевича много раз попрекала Екатерина Петровна, когда после смерти Захарьина он часто ездил к ним в Куркино наблюдать и лечить единственного сына Захарьиных – Сергея Григорьевича, болевшего почками.

Думаю, что Алексей Васильевич поступил так из осторожности, ибо в те годы требования врачебной этики были очень строги, а в среде земских врачей за этим следили сугубо внимательно. Думать было невозможно «сесть на живое место» или место, находившееся под общественным бойкотом вследствие того, что прежний работник был снят полицией или распоряжением губернатора, и т.п. Будущая общественная карьера такого лица гибла непоправимо.

Но к земским врачам я еще вернусь ниже. Теперь же опишу происшествие с поездкой Захарьина в Петербург вследствие болезни царя, Александра III. Однажды в усадьбу Захарьина приехал адъютант московского генерал-

губернатора и потребовал, чтобы о нем немедленно доложили «Его Превосходительству, профессору». Лакей доложил Захарьину, который ответил: «Не велика персона – полковник; может и обождать. Пусть побудет в зале». Так и протомил он более часа адъютанта, который взволнованно ходил по зале, слегка позванивая шпорами и колеблющимися аксельбантами.

Наконец, Захарьин вышел к адъютанту в комнатном халате и сухо спросил, что ему надобно. Адъютант, вытянувшись как перед высшим начальством, доложил, что получена телеграмма из Петербурга, в которой сообщалось, что заболел Его Императорское Величество Государь Император и что для пользования его Величества необходимо срочно пригласить профессора Захарьина из Москвы. Передавши поручение генерал-губернатора, адъютант присовокупил, что экстренный поезд уже подан для профессора на станцию Химки и что для переезда на станцию сюда, к дому подана губернаторская тройка лошадей. На последнее сообщение адъютанта Захарьин желчно ответил: «Еще отродясь не ездил я в чужих упряжках». Уж как-нибудь доберусь на своей лошади», - на что адъютанту не оставалось ничего другого, как вымолвить: «Слушаюсь-с», и щелкнуть каблуками со шпорами.

В Химках действительно уже ожидал особый поезд: два паровоза и один салон-вагон, куда и вошел Захарьин. Для устранения возможных задержек было остановлено движение всех остальных поездов от Москвы до Петербурга, а два паровоза мчали вагон с такой скоростью, что через восемь часов он был уже доставлен в Петербург. Захарьин, боявшийся и никогда не ездивший даже обычными поездами, в течение всех этих часов чувствовал себя, вероятно, погибшим, но ни предпринять [что-либо], ни протестовать не мог. И только выйдя на твердую землю в Петербурге, он смог весь пережитый страх обратить в негодование и ярость.

Переезд от Московского вокзала в коляске совершился очень быстро, ибо царь находился в Аничковом дворце, т.е. тут же рядом, на Невском проспекте. И Захарьин вошел в спальню императора хотя и во фраке, и со звездой, но обутым в зеленые плюшевые сапожки и опираясь на свою палку с резиновым наконечником.

С точки зрения придворного этикета это было непозволительной дерзостью: являться к царю с палкой и в домашних теплых туфлях. И хотя то и другое обуславливалось ишиасом Захарьина, тем не менее последний в другое время смог бы обойтись без костыля и мягких сапожек, как то он делал довольно часто в Москве.

Когда он вошел к царю и шел от двери к постели через всю комнату, то остановившаяся в дверях императрица Мария Федоровна сразу уловила, как царь смотрит не в лицо идущего к нему профессора, а то на палку, то на зеленые плюшевые сапожки, и по выражению лица своего мужа поняла, что «быть беде». Тогда, для предотвращения скандала она громко воскликнула: «C'est moi, c'est moi qui lui a permis» [фр. «Это я, это я ему позволила»] и гроза миновала.

Выслушав больного и поставив диагноз воспаления легкого, Захарьин авторитетно заявил, что, во-первых, та комната, в которой находился царь, не годится для легочного больного и, осмотревши все помещения Аничкова дворца, потребовал перевести царя куда-то на антресоли, куда Мария Федоровна должна была проникать чуть ли не по винтовой лестнице. Во-вторых, Захарьин заявил, что он не доверяет ни одной петербургской аптеке и что лекарство для царя надо ежедневно привозить из Москвы, и что лекарства эти он сам будет пробовать. Так все и было выполнено; и отвар наперстянки возили каждый день из Москвы с особым фельдъегерем.

Через три дня температура стала нормальной, что давало поводы для иронических замечаний многих



завистников Захарьина, ставивших под сомнение диагноз воспаления легких. Так, например, Остроумов, читая студентам лекции в Университете по поводу пневмоний, подчеркивал, что это – болезнь тяжелая и длительная, при которой высокая температура обычно держится в течение полутора-двух недель. «Случается – продолжал он, – что вся болезнь заканчивается в три дня. Но это бывает лишь у самых высокопоставленных особ и при самом умелом лечении. Но и тогда невольно возникает сомнение в точности диагноза».

Второй раз воспаление легких у Александра III случилось в Беловежской пуще. Захарьин приехал, когда царь уже поправлялся и сидел на террасе охотничьего дома со штофом водки. Увидев это, Захарьин воскликнул: «Ваше Величество! Да кто же Вам это позволил?» На что царь с хохотом ответил: «Это делается по Именному приказу самого Императора». Третья, заключительная пневмония у Александра III случилась в Ливадийском дворце в Крыму.

Построить больницу в своей любимой усадьбе среди роскошного парка самому Григорию Антоновичу, вероятно, даже в голову не приходило. Кроме двух замужних дочерей, у Захарьиных был обожаемый сын; ему и должна была достаться усадьба по наследству. Но сын этот был безнадежно болен, и его мать, вдова Григория Антоновича, завещала капитал на постройку и содержание больницы его имени.

Сергею Григорьевичу было около двадцати лет, когда тяжелый двусторонний нефрит (так называемые пестрые почки) выявился с полной несомненностью, обрекая его на медленную, но неизбежную гибель. Екатерина Петровна была в отчаянии [от перспективы] потерять единственного взрослого сына и часто вызывала лучших московских терапевтов. Когда они жили в Куркине, то в качестве врача частенько приглашался Алексей Васильевич Иванов из соседней Никольской больницы.

Последний рассказал мне следующий эпизод, свидетелем и участником которого он был. Как-то раз Екатерина Петровна в разговоре с Алексеем Васильевичем проявила отчаяние и недовольство проводившимся до сих пор лечением и режимом. На это Алексей Васильевич ответил ей предложением пригласить профессора Остроумова. Екатерина Петровна выразила удивление и сомнение в готовности посетить дом, где с покойным хозяином в последние годы у Остроумова отношения были натянутыми. Алексей Васильевич давал полную гарантию, что Остроумов приедет, и брался сам передать приглашение.

Однако это предложение Алексея Васильевича было принято очень сдержано остальными врачами, видными московскими терапевтами, которые опасались какой-нибудь резкой выходки, что с Остроумовым случалось. «Вам-то что – говорили они Алексею Васильевичу. – Вы и молоды, и в больнице Вашей никто не обратит внимания. А вот нам-то каково на старости лет и людям с положением «дурака скушать» и притом смолчать!»

Предчувствие их не обмануло. Остроумов приехал, оживленный и как старый знакомый почтительно поцеловал руку Екатерины Петровны. Терапевты в сюртуках, а Алексей Васильевич в пиджаке поверх рубахи-косоворотки чинно выстроились в зале. Расспрашивать врачей было почти не о чем, ибо ездивший приглашать Остроумова Алексей Васильевич ему уже все подробно доложил раньше.

Главная сцена разыгралась в комнате больного. Остроумов вошел туда бодрыми шагами и, увидев лежащего в постели среди подушек Сергея Григорьевича, которого он хорошо помнил еще мальчиком, оживленно приветствовал его возгласом: «Сережа, милый, как я рад тебя видеть!» Тот ответил на приветствие и ждал осмотра и назначений. Остроумов для видимости послушал, постучал и пощупал больного и вдруг спросил: «Чего же это ты улегся в постель?» Тот недоуменно оглядел молчаливо стоявших

поодаль докторов и смущенно ответил, показывая на них: «Вот, они приказали в кровати лежать». «Да что же ты их, дураков, слушаешь? Они тебя в постели да диетой вовсе уморят!» И, повернувшись в кресле, громко крикнул: «Никита!» А когда тотчас же в комнату вошел захарьинский камердинер, Остроухов властно приказал оторопевшему лакею: «Живо, неси все молодому барину одеться к столу. Он со всеми нами обедать будет».

Когда они вышли в зал, Остроумов заявил врачам совершенно твердо: «Вылечить от этой болезни нельзя. Но из этого не следует, что 20-летнему человеку надо испортить оставшийся срок жизни постельным режимом или строгой диетой. Наоборот, пусть живет как можно полнее, невзирая на то, что от этого содержание белка в моче значительно повысится».

Но до уремии было еще далеко, а жить стало возможным совсем не плохо. Достаточно сказать, что Сергей Григорьевич предпринял обширное заграничное путешествие. Был в Алжире, где заболел брюшным тифом и благополучно перенес его. В Венеции и в Париже он имел романтические похождения и пожил весьма широко. А вернувшись в Москву, он смог прожить еще два года, причем и тут не обошлось без приключений.

Если старый захарьинский дом был без надобности разобран и сложен бревнами, то новая больница и все служебные корпуса стояли подлинным архитектурным украшением дивного парка. Больницу эту до сих пор можно принимать за отличный образец.

Задача этой больницы была оказывать высококвалифицированную помощь окрестным жителям и принимать для сложных хирургических операций пациентов из соседних земских больниц, где операции либо не производились вовсе, либо не выходили за пределы «малой хирургии». В самом деле, усадьба Захарьиных находилась в центре как бы нарочно выстроенного круга: до Никольской

больницы было четыре версты; до Ховринской – семь; до Черногряжской девять; до Марьино-Знаменской – семь; до Тушинской – пять; до больницы при фабрике Полякова – четыре. Врачи каждой из этих больниц могли направлять «трудные случаи» в новую больницу имени Сергея Григорьевича Захарьина, где первоклассная операционная имела все самые совершенные приспособления для освещения, стерилизации, обогрева и т.п. и где должны были жить и работать специалисты высокого класса.

Таковы были основные пожелания Екатерины Петровны Захарьиной в ее духовном завещании. В числе намеченных ею душеприказчиков предполагался и доктор Алексей Васильевич Иванов, к которому Екатерина Петровна относилась с полным доверием и которому она давно простила обиду неотданного визита ее покойному мужу...

Из книги С.С. Юдина «Воспоминания». – М.: Издательский дом ТОНЧУ, 2012:50–65.

**Коррекция транзиторной гипотонии и ночной гипертонии у пациента ревматоидным артритом, псориазом, атеросклерозом, сахарным диабетом и тяжёлыми лекарственными реакциями**

А.А. Балашова, студ. М.Ю. Волков, С.В. Виллевальде

Артериальная гипотония является важной клинической и медико-социальной проблемой, в особенности у людей пожилого возраста. Эпизоды падения АД у пациентов с сердечно-сосудистой патологией не только значительно ухудшают качество их жизни, но и ассоциируется с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Спектр дифференциальной диагностики ортостатической гипотонии (ОГ) достаточно широк.

Частота госпитализаций, связанных с ОГ, увеличивается с возрастом: с 4,2% у пациентов в возрасте 65-74 лет до 30,5% у пациентов в возрасте старше 75 лет. У 25% пациентов наблюдается «возрастная» ОГ, в остальных случаях она связана с лекарственными препаратами или фибрилляцией предсердий. У пожилых людей с ОГ часто наблюдается повышение систолического АД в положении лежа, что затрудняет лечение, так как большинство препаратов, применяющихся при ОГ, способствуют повышению АД, и наоборот [9, 10].

Отдельным видом ортостатической гипотонии является постпрандиальная гипотония (ППГ) – состояние снижения АД, вызванное приемом пищи. Повышенное внимание ППГ уделяется у лиц пожилого и старческого возраста, у которых она развивается в 3 раза чаще, чем у людей молодых и среднего возраста. Имеются сообщения о том, что ППГ является независимым фактором риска общей смертности, коронарных событий, инсульта.

Приводится клиническое наблюдение пациента с ортостатической гипотонией на фоне приема  $\alpha$ -адреноблокаторов, «спровоцированная» апластической анемией на фоне бесконтрольного приема метатрексата.

Пациент П., 63 лет, курильщик (ИКЧ 120), с длительным анамнезом псориаза, диагностированным 2 года назад ревматоидным артритом, по поводу чего принимал метатрексат, перенесенной апластической анемией (на фоне бесконтрольного приема метатрексата), доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), сахарным диабетом 2 типа (без сахароснижающей терапии), облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, поступил в стационар в плановом порядке для обследования в связи со слабостью, склонностью к гипотонии (цифры АД менее 100/60 мм рт. ст.).

В течение последних трех лет пациента беспокоят головокружения, эпизоды как повышения цифр АД (до 180/100 мм рт.ст.), так и понижения (менее 100/60 мм рт. ст.), с ноября 2012 г. – предобморочные состояния. В марте 2013 г. в связи с потерей сознания госпитализирован в стационар, где выявлена панцитопения, тяжелая степень анемии (Hb 57 г/л). Учитывая бесконтрольный прием метатрексата до 20 мг/неделю, отсутствие данных за кровотечение и онкопатологию, панцитопения расценена в рамках передозировки цитостатиков.

На момент поступления в стационар пациент принимал тамсулозин (Омник) в дозе 4 мг утром (около 3-4 лет для облегчения симптомов ДГПЖ); антигипертензивных, цитостатических препаратов не принимал.

При физическом исследовании: состояние пациента относительно удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовой окраски, на коже нижних конечностей – небольшое количество псориазических высыпаний. Положение активное. Удовлетворительного питания. Щитовидная железа не увеличена.

В общем анализе крови лейкоцитоз без п/я сдвига, нормоцитарная нормохромная анемия легкой степени тяжести (Hb 98 г/л), повышение СОЭ; повышение РФ (12 ВГН), повышение С-РБ (3 ВГН), повышение глюкозы (> 7 ммоль/л натощак в нескольких пробах крови).

Рентгенологические признаки IIБ стадии ревматоидного артрита (сужение просветов суставных щелей, пятнистый остеопороз дистальных отделов фаланг, узурации). При эхокардиографии – признаки концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка (ИММЛЖ=141 г/м<sup>2</sup>, ОТС=0,44).

При брюшной аортографии, ангиографии таза и нижних конечностей выявлены - кальциноз аорты, многоэтажное окклюзионно-стенотическое поражение артерий нижних конечностей с преимущественным дистальным поражением (артерий голени).

УЗ-признаки атеросклеротического поражения стенок аорты, подвздошных артерий и общих бедренных артерий с обеих сторон (синдром Лериша), подтвержденное позднее при аортографии.

Учитывая жалобы на слабость и головокружение при переходе в вертикальное положение была проведена активная ортостатическая проба. На второй и третьей минутах перехода из горизонтального положение в положение стоя наблюдалось снижение систолического артериального давления со 160 до 96 мм рт. ст., диастолического – с 90 до 66 мм рт.ст., снижение АД ассоциировалось с повышением ЧСС на 20 уд/мин. Клинически проба сопровождалась появлением слабости, головокружения при перемене положения тела из горизонтального в вертикальное.

При измерении АД до и через 20 мин после еды: проба также была положительной.

Полученные данные соответствовали критериям ортостатической и постпрандиальной гипотонии.

По данным суточного мониторинга АД, проводившееся без антигипертензивной терапии (рис. 1), диагностирована изолированная систолическая АГ в дневное и ночное время, и соответствовавшая III степени; обращало на себя внимание высокая вариабельность САД, обусловленная эпизодами значительного снижения САД с максимальным перепадом между последовательными измерениями до 94 мм рт. ст. (15 эпизодов различий более 20 мм рт. ст.). Эпизоды снижения САД по дневниковым записям пациента сопровождаются головокружением. Часть эпизодов снижения САД сопровождается выраженным повышением ЧСС относительно предыдущего измерения.

Рис.1. Суточное мониторирование АД (стрелкам отмечены эпизоды головокружения)

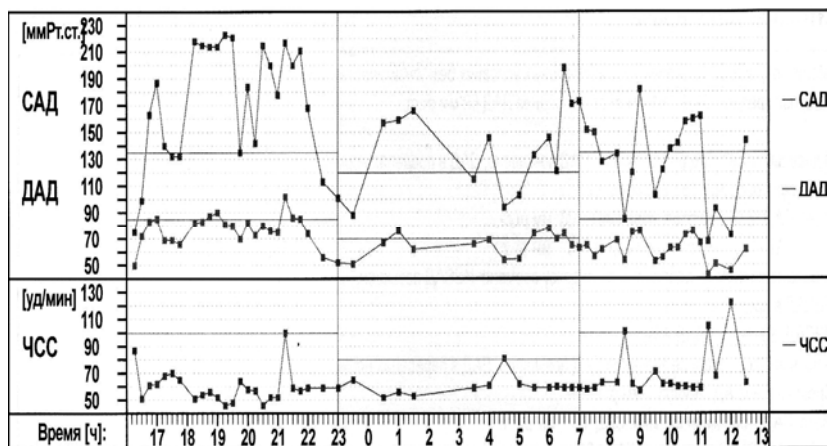
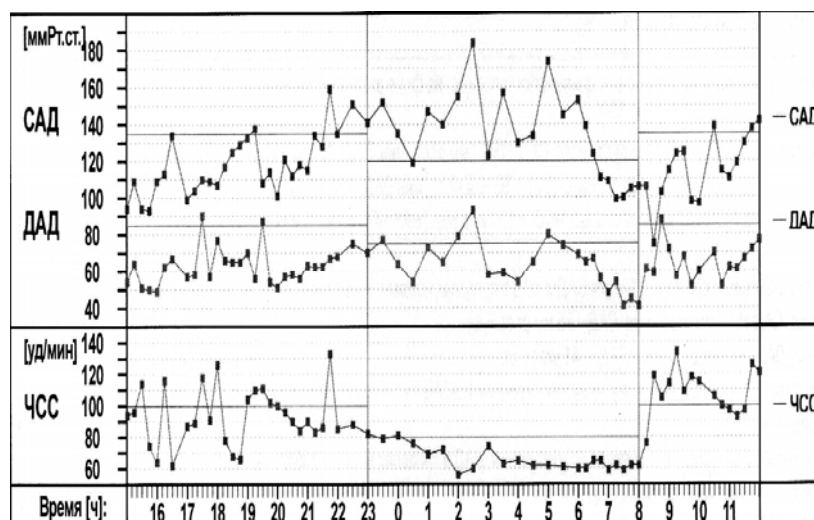




Рис.2. Суточное мониторирование АД после коррекции терапии



Артериальная гипотония диагностируется при АД ниже 100/60 мм рт. ст. у мужчин и 95/65 мм рт. ст. у женщин. Артериальная гипотония должна диагностироваться как при одновременном снижении систолического и/или диастолического АД.

Ортостатическая гипотония (ОГ) – наиболее частая форма артериальной гипотонии.

На основании следующих критериев диагностируется ОГ:

- 1) Любое снижение АД, возникающее у пациента при переходе из горизонтального положения в вертикальное и вызывающее появление симптомов, предположительно свидетельствующих о снижении кровоснабжения головного мозга;
- 2) Снижение систолического АД на 20 мм рт. ст. и/или диастолического АД на 10 мм рт. ст. вне зависимости от появления клинической симптоматики.

К наиболее значимым факторам риска ОГ относятся пожилой возраст, сахарный диабет, артериальную гипертензию, распространенный атеросклероз.

Постпрандиальная гипотония (ППГ) – гипотония, связанная с приемом пищи, диагностируется, если в течение 2 ч после начала еды САД снижается на 20 мм рт. ст. и более или если оно в результате приема пищи оказывается ниже 90 мм рт. ст. Постпрандиальная гипотония может быть бессимптомной (особенно у молодых и здоровых людей). Может проявляться явными расстройствами кровообращения – тахикардией, слабостью, головокружением, ангинозными болями, обмороками после приема пищи.

Учитывая варианты ОГ (табл.2) у пациента имеет место классический вариант или классическая вегетативная недостаточность и характеризуется снижением систолического АД $\geq$ 20 и диастолического АД $\geq$ 10 мм рт. ст. в течение 3 минут после перехода в положение стоя.

Выделяют 4 группы причин ортостатической гипотонии (табл.1), среди которых у нашего пациента имеет место СД 2 типа и прием вазоактивного препарата. Учитывая скромный анамнез сахарного диабета 2 типа, среди возможных причин ОГ анализировались лекарственные средства, принимаемые пациентом.

**Таблица 1.** Причины развития ортостатической гипотонии

Первичная вегетативная недостаточность	Чистая вегетативная недостаточность, множественная атрофия, болезнь Паркинсона с вегетативной недостаточностью, деменция Леви
Вторичная вегетативная недостаточность	Диабет, амилоидоз, уремия, повреждение спинного мозга
Лекарственная ортостатическая гипотония	Алкоголь, вазодилататоры, диуретики, фенотиазины, антидепрессанты
Потеря жидкости	Кровотечение, диарея, рвота и др.

К лекарственным препаратам, которые могут вызвать развитие гипотонии, относятся следующие:

- Психотропные лекарственные препараты;
- Антиаритмические препараты;
- Антигипертензивные препараты;
- Диуретики (мочегонные препараты);
- Противоишемические препараты (нитраты);
- Сосудорасширяющие препараты (вазодилаторы).

Среди принимаемых пациентом лекарств был Тамсулозин (Омник) – блокатора  $\alpha 1$ -адренорецепторов мочевого пузыря – лекарственное средство симптоматического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. На момент госпитализации антигипертензивных препаратов, терапии ревматоидного артрита пациент не получал. Одним из побочных эффектов тамсулазина является ортостатическая гипотензия, головокружение, ощущение сердцебиения.

Учитывая необходимость терапии ДГПЖ, произведена замена тамсулазина (омник) на силодозин (урорек). Благодаря высокой селективности силодозин не вызывает клинически значимого снижения АД (средство к  $\alpha 1A$ -адренорецепторам в мочевом пузыре, в 162 раза превосходит его способность взаимодействовать с  $\alpha 1B$ -адренорецепторами гладких мышц сосудов).

При повторном СМАД (рис.2) после смены альфа-блокатора отмечается снижение среднесуточных значений АД со 151/69 до 123/63 мм рт.ст. за счет снижения дневного АД (исходно 155/70 мм рт.ст., при повторном СМАД 117/63 мм рт.ст.) при сохранном уровне ночного АД (соответственно, 136/65 мм рт.ст. и 135/64 мм рт.ст.). Обращает на себя внимание значительное снижение вариабельности АД в дневное время со 45 до 16,9 мм рт.ст., а так же в ночное время с 33 до 22,8 мм рт.ст. Отмечено исчезновение симптомных и бессимптомных снижений АД высоко вероятно ортостатического и постпрандиального

происхождения. Обращало на себя внимание сохранение повышение цифр АД в ночное время, что позволяет нам говорить о феномене изолированной ночной АГ (ИНАГ) - повышение ночного АД при нормальном уровне 24-ч и дневного. Описан данный феномен в 2007 г. Частота встречаемости в популяции 6-10.5% Тяжесть ПОМ сопоставима с таковыми при стабильной АГ.

**Таблица 2. Варианты ортостатической гипотонии\***

Классиф-я	Диагностич. тест	Длительность пребывания в положении стоя	Патофизиология	Основные симптомы	Ассоциированные состояния
Начальная ОГ	САД в положении лежа и стоя	0-30 с	Несоответствие между СВ и ПСС	Головокружение, нарушение зрения через несколько секунд после перехода в положение стоя (обморок редко)	Молодые астеничные люди, пожилые люди, лекарственная ОГ (альфа-блокаторы), синдром каротидного синуса
Классическая ОГ (классическая вегетативная недостаточность)	Ортостатическая или тилт-проба	30 с-3 мин	Недостаточное повышение ПСС при вегетативной недостаточности приводит к депонированию крови или уменьшению объема циркулирующей крови	Головокружение, предобморочное состояние, слабость, сердцебиение, нарушение зрения и слуха (обморок редко)	Пожилый возраст, лекарственная ОГ (любые вазоактивные препараты и диуретики)
Замедленная (прогрессирующая)	Ортостатическая проба или тилт-проба	3-30 мин	Прогрессирующее снижение венозного возврата:	Длительный продромальный период (головокруж	Пожилый возраст, вегетати

Классиф-я	Диагностич. тест	Длительность пребывания в положении стоя	Патофизиология	Основные симптомы	Ассоциированные состояния
я) ОГ			низкий СВ, уменьшение вазоконстрикции (нарушение адаптивного рефлекса), отсутствие рефлекторной брадикардии	ение, утомляемость, слабость, сердцебиение, нарушение зрения и слуха, гипергидроз, боль в спине, боль в шее или в области сердца), после которого быстро развивается обморок	вная недостаточность, лекарственная ОГ (любые вазоактивные препараты и диуретики), коморбидность
Замедленная (прогрессирующая) ОГ +рефлекторный обморок	Тилт-проба	3-45 мин	Прогрессирующее снижение венозного возраста (см. выше) с последующим развитием вазо-вагальной реакции (активный рефлекс, включая рефлекторную брадикардию и вазодилатацию)	Длительный продромальный период (головокружение, утомляемость, слабость, сердцебиение, нарушение зрения и слуха, гипергидроз, боль в спине, боль в шее или в области сердца), после которого быстро развивается обморок	Пожилой возраст, вегетативная недостаточность, лекарственные препараты (любые вазоактивные средства и диуретики), коморбидность
Рефлекторный обморок (вазовагальный), вызванный пребыванием в положении	Тилт-проба	3-45 мин	После первоначальной адаптации происходит быстрое снижение венозного возврата и развивается	Четкие продромальный период (классическая) и триггеры, после чего всегда развивается	Молодые здоровые люди, в основном женщины

Классиф-я	Диагностич. тест	Длительность пребывания в положении стоя	Патофизиология	Основные симптомы	Ассоциированные состояния
ии стоя			вазовагальная реакция (активный рефлекс, включая рефлекторную брадикардию и вазодилатацию)	обморок	
Синдром постуральной ортостатической гипотонии	Тилт-проба	Вариабельный срок	Не установлены: неадекватный венозный возврат или депонирование крови	Значительное увеличение ЧСС и нестабильность АД. Обморок не развивается	Молодые женщины

Примечания: \*Рекомендации по обморокам ESC, 2009 г. ПСС – периферической сосудистой сопротивлению, СВ – сердечный выброс.

Клиническое значение ортостатических нарушений значительно возрастает в случае необходимости проведения антигипертензивной терапии. У нашего пациента по данным СМАД имеет место артериальная гипертония 3 степени с признаками поражения органов мишеней (ГЛЖ), что потребовало назначения антигипертензивных препаратов (Лозартан 25 мг вечер).

С целью тренировки сердечно-сосудистой системы пациенту были рекомендован ряд немедикаментозных мероприятий, направленных на исключение провоцирующих факторов и триггеров (резкого вставания и длительного стояния, а также пребывания в горизонтальном положении в дневные часы, высокой температуры окружающей среды); прием достаточного количества жидкости и соли; частый прием пищи мелкими порциями, ограничение приема углеводов; ночной сон с приподнятым головным концом кровати ( $>10^\circ$ ); бандаж на область живота и компрессионные чулки и т.д. [2]

Также проводился дифференциальный диагноз ревматоидного и псориатического артрита (учитывая анамнез длительного псориаза). Известно, что ревматологические заболевания, такие как остеоартрит, ревматическое поражение мягких тканей, а также истинный РА, могут сочетаться с псориазом, что затрудняет диагностику.

Классификационные критерии псориатического артрита (КАСПАР; Classification criteria for Psoriatic Arthritis – CASPAR) – новейшие критерии в диагностике ПсА. Они просты в использовании, обладают высокой специфичностью (98,7%) и чувствительностью (91,4%) в диагностике ПсА [4,13].

Наиболее полно критерии классического псориатического артрита представлены [1] в работе Н. Mathies (1974), к которым относятся:

1. поражение дистальных межфаланговых суставов пальцев;
2. одновременное поражение 3 суставов одного и того же пальца;
3. раннее вовлечение пальцев стоп;
4. талалгия;
5. наличие кожных псориатических высыпаний или поражение ногтей;
6. случаи псориаза у родственников;
7. отрицательные реакции на ревматоидный фактор;
8. склонность к остеолизису;
9. частое поражение илеосакральных сочленений;
10. развитие паравертебральных оссификаций.

Диагноз псориатического артрита ставится на основании трех положительных критериев, причем обязательно, чтобы один из них был 5, 6 или 8, при наличии ревматоидного фактора (критерий 7) добавляются еще 2 критерия, т.е. должно быть всего 5 критериев, из которых обязательны 5-й и 8-й. Целый ряд исследователей считает, что у больных псориазом может встречаться как ПА, так и

ревматический артрит в серопозитивной или серонегативной форме (O. Vinje et al., 1980).

У пациента с сочетанием псориаза и артрита [24] просто думать о псориатическом артрите, однако сочетание ревматоидного артрита и псориаза встречается редко. В 1992 г. в многоцентровом исследовании Mazzucchelli et al. [22, 23] показали, что распространенность сочетания ревматоидного артрита и псориаза составила 0,03-0,15 случаев на 10 000 населения. Более ранние данные немецкого исследования отмечают, что 0,2% пациентов с РА и 0,3% серопозитивным РА сочетаются с псориазом. Некоторые серологические маркеры, такие как ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллиновому пептиду могут помочь в установке диагноза. Однако полученные результаты необходимо интерпретировать с осторожностью: РФ определяется в 85% случаев с РА и рассматривается как один из критериев диагноза, однако также встречается в сочетании с другими заболеваниями и в здоровой популяции.

Несмотря на то, что псориаз является распространенным заболеванием в популяции, его сочетание с ревматическими заболеваниями суставов встречается редко. Выявление подобной ассоциации является необходимым, т. к. требует совместного ведения пациента ревматологом и дерматологом.

### **Литература**

1. Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В., Моисеев В.С.. Основы внутренней медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008–882 с.
2. Европейские рекомендации по диагностике и лечению обмороков (2009 г.). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6(1).
3. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Бузиашвили Ю.И., и соавт. Эндovasкулярные методы лечения больных мультифокальным атеросклерозом. Анналы хир. 2002;1:11–17.



4. Милевская С.Г., Пестрев П.Н. Псориатический артрит (этиология, патогенез, клиника, лечение). СибГМУ, 1997–119 с.
5. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010–720 с.
6. Мазуров В.И. Клиническая ревматология. Руководство для врачей, 2-е изд. СПб, 2005–520 с.
7. Затевахин И.И., Золкин В.Н., Степанов Н.В., Цицашвили М.Ш. Облитерирующие заболевания аорты и нижних конечностей. Русский медицинский журнал. 2001;3–4:126–131.
8. Тюрина Т.В. Распознавание гипотензивных состояний и их коррекция. *Consilium Medicum*. 2008;5:31–34.
9. Shibaо С., Lipsitz L.A. Evaluation and treatment of orthostatic hypotension *JASH*. 2013;7:317–324.
10. Тюрина Т.В., Хирманов В.Н., Игнашов А.М. Обследование и подбор терапии у больной с обмороками, обусловленными сочетанием бинодальной слабости и автономной недостаточности. *Вестник Аритмологии*. 2001;24:56–59.
11. Langford C.A. Disorders of the joints and adjacent tissues. In: A. Fauci, et al., (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008: Ch15.
12. Bird S.T., Delaney J.A., Brophy J.M., et al. Tamsulosin treatment for benign prostatic hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the united states: risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ* 2013; Nov 5;347:f6320. doi: 10.1136/bmj.f6320.
13. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81.

14. Helliwell P.S., Taylor W.J. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl 2):3–8.
15. HealthMe, «Rheumatoid arthritis and Orthostatic hypotension: a study of 83 patients», 2011  
<http://www.ehealthme.com/cs/rheumatoid+arthritis/orthostatic+hypotension>
16. Van Rensburg J.D.C., Ker J.A., Grant C.C., Fletcher L. Autonomic impairment in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(4):419–26.
17. Feldstein C., Weder A.B. Orthostatic hypotension: a common, serious and underrecognized problem in hospitalized patients. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6(1):27–39.
18. Mosnaim A.D., Abiola R., Wolf M.E., Perlmutter L.C. Etiology and risk factors for developing orthostatic hypotension. *Am J Ther.* 2010;17(1):86–91.
19. Benucci M., Maniscalchi F., Manfredi M. Secondary amyloidosis complicated rheumatoid arthritis, prevalence study in Italian population. *Recenti Prog Med.* 2007;98(1):16–9.
20. Feldman H.A., Goldstein I., Hatzicristou D.G., et al. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol.* 1994; 51:54–61.
21. Fowkes F.G., Housley E., Cawood E.H., et al. Edinburgh prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1991;20:384–392.
22. Mazzucchelli R., Yebra M., Barbadillo C., Renelt M., et al. Double disease in rheumatology: coexistence of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10:83–5.
23. Cuesta-Montero L., Belinchon I. Connective tissue diseases and psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliograficas.* 2011;102(7):487–497.

24. Lee K.-H., Son M.-K., Ho Y.-J., et al. Inflammatory polyarthritis in a patient with psoriasis: Is it psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. Korean J Intern Med. 2010; 25:224–226.

**Фиброзирующий альвеолит у пациентки  
с тяжелыми проявлениями ХСН.  
Трудности диагностики и тактика лечения**

О.Т.Болотина, И.В. Гармаш,  
С.В. Виллевальде, Ю.А. Пигарева

Идиопатический фиброзирующий альвеолит входит в группу интерстициальных заболеваний легких неустановленной этиологии, отличающихся друг от друга патоморфологическим типом неинфекционного воспаления и фиброза преимущественно в интерстиции легкого, а также вариантом клинического течения и прогнозом — от острого с летальным исходом, хронического с формированием «сотового легкого» и нарастающей легочной недостаточностью до благоприятного, вплоть до клинического излечения [1]. Синонимом идиопатического фиброзирующего альвеолита является «идиопатический легочный фиброз» — термин, используемый в иностранной литературе.

В настоящее время в большинстве стран, в том числе и в России, используется клинико-патологическая классификация интерстициальных заболеваний легких, принятая Согласительной комиссией Американского торакального общества и Европейского респираторного общества (ATS/ERS, 2002 г.) [2], принципом построения которой является соответствие каждой клинической форме

интерстициальной пневмонии определенного гистологического варианта.

Согласно этой классификации выделяют четыре группы интерстициальных заболеваний легких:

1. Интерстициальные заболеваний легких известной этиологии:
2. системные заболевания соединительной ткани;
  - a. лекарственные;
  - b. другое.
3. Гранулематозы (саркоидоз и др.).
4. Идиопатические интерстициальные пневмонии:
  - a. идиопатический фиброзирующий альвеолит (идиопатический легочный фиброз);
  - b. дисквамативная интерстициальная пневмония;
  - c. острая интерстициальная пневмония;
  - d. неспецифическая интерстициальная пневмония;
  - e. респираторный бронхит, ассоциированный с интерстициальным заболеванием легких;
  - f. криптогенная организуемая пневмония;
  - g. лимфоидная интерстициальная пневмония.
5. Другие интерстициальные заболевания легких:
  - a. лимфангиолейомиоматоз;
  - b. гистиоцитоз Х.

Идиопатический фиброзирующий альвеолит является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний из группы интерстициальных пневмоний, развивается преимущественно у пациентов в возрасте старше 50 лет [3]. Начало болезни, как правило, незаметное, болезнь прогрессирует довольно медленно, пациенты успевают адаптироваться и на момент обращения имеют анамнез заболевания длительностью до 1–3 лет. У пациентов отмечают прогрессирующую одышку, сухой кашель, боли в грудной клетке и длительное сохранение повышенной температуры тела. При обследовании обнаруживают цианоз, изменение концевых фаланг пальцев, учащение дыхания и

тахикардию [4]. Фиброзирующий альвеолит относится к рестриктивным легочным заболеваниям, одним из ранних признаков заболевания является снижение диффузионной способности легких ( $DL_{CO}$ ) [5]. Показатель  $FEV_1/FVC$  находится в пределах нормы или повышен.

Наиболее частыми рентгенологическими признаками фиброзирующего альвеолита являются двусторонние изменения ретикулярного характера, более выраженные в нижних отделах легких [6]. На ранних этапах заболевания – понижение прозрачности легких по типу «матового стекла». При прогрессировании заболевания формируются кистозные просветления, т.н. «сотовое легкое». Для уточнения диагноза целесообразно проведение мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки.

«Золотым» диагностическим стандартом всех интерстициальных пневмоний является биопсия легких: открытая, либо торакоскопическая [7]. Особая необходимость в выполнении биопсии возникает в случаях наличия не вполне типичной клинической и/или рентгенологической картины, при возрасте пациента менее 50 лет, при наличии системных признаков и быстром прогрессировании заболевания.

Существуют диагностические критерии, позволяющие с большой вероятностью установить диагноз фиброзирующего альвеолита в тех случаях, когда проведение биопсии невозможно. Для установления диагноза необходимо, чтобы у пациента имелись четыре из четырех больших критериев и хотя бы три из четырех малых критериев. [3]

Пациентка Л., 78 лет, по профессии мастер гальванического участка, без вредных привычек. До последнего времени вела активный образ жизни. Ухудшение состояния отмечала с июля 2013 г. когда на фоне перенесенной бронхо-легочной инфекции появилась одышка. Лечилась дома самостоятельно с эффектом. В августе 2013 г.

состояние вновь ухудшилось, выросла одышка, присоединился малопродуктивный кашель, повышалась температура тела до 37,5°C. Дома принимала цефтибутен (цедакс) без существенного эффекта. В октябре 2013 г. выполнена флюорография ОГК, при которой выявлены изменения трактованные как двусторонняя нижнедолевая пневмония. Амбулаторно получала антибактериальную терапию левофлоксацин (таваник) без эффекта. Госпитализирована с ухудшением состояния в виде нарастания одышки, повышения температуры тела до 38-38,5°C.

Длительно работала на вредном производстве, гальваническом участке, имела контакт с вредными веществами, в том числе и с берилием. Со слов на ежегодных профосмотрах патологии легких не выявляли.

В анамнезе гипертоническая болезнь более 20 лет, максимальные цифры 180/100 мм. рт. ст., постоянную гипотензивную терапию не получала, эпизодически принимала капотен. Периодически, с частотой 1-2 раза в год, отмечала перебои в работе сердца, которые купировались самостоятельно. Перенесла ОНМК в 1990 г. Оперирована по поводу доброкачественной опухоли оболочек головного мозга в 1991 г. Пангистерэктомия по поводу миомы матки в 1978 г.

Состояние пациентки тяжелое. При физическом обследовании – вялость, вынужденное положение с возвышенным головным концом, бледность кожных покровов, повышенное потоотделение, цианоз губ. ЧДД 22 в минуту. Сатурация на воздухе 85%. Слабо выраженная деформация концевых фаланг кистей в виде барабанных палочек, ногти в виде часовых стекол. Память у пациентки снижена, быстро устает. Аускультативно в легких дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах; крепитация над всеми полями легких, более выражена в нижних отделах; хрипы влажные мелкопузырчатые незвучные в нижних отделах с

обеих сторон. Границы сердца: расширены влево + 1,0 см. Тоны сердца, ритмичны, I тон ослаблен, II тон сохранен. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Отеки голеней и стоп.

По данным обследования лейкоцитоз ( $24 \times 10^9/\text{л}$ ) с палочкоядерным сдвигом (19%), повышение СОЭ (50-70 мм в час), СРБ до 77 Е/л с последующим нарастанием до 139 Е/л, гипохромная микроцитарная анемия легкой степени (гемоглобин 101 г/л), повышение сывороточного креатинина до 125 мкмоль/л (СКФ 35 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) с последующим снижением, повышение уровня глюкозы в плазме крови до 6,8 ммоль/л. В моче после установки мочевого катетера выявлялись неизмененные эритроциты. Отмечалось повышение онкомаркера СА-125 до 85 Е/мл (N 0-35 ед/мл). Наличие недостаточности кровообращения не вызывало сомнения (NTpro BNP повышен до 3786 пг/мл (N 0-450 пг/мл)), однако назначенная терапия ХСН не приносила существенного эффекта. Исключен генерализованный септический процесс – проводился прокальцитониновый тест, неоднократно бактериологическое исследование крови. Не выполнены общий анализ мокроты и посев мокроты так как мокрота не отделялась. От бронхоскопии пациентка отказалась. Выявлены гиперкапния (pCO<sub>2</sub> 74 мм.рт.ст.), гипоксемия (pO<sub>2</sub> 54 мм.рт.ст.), что соответствует дыхательной недостаточности III степени.

Данные ЭхоКГ: ФВ 62 %, незначительный аортальный стеноз (PGmax 18,4 мм. рт. ст., Vmax 2,1 м/с). Систолическое давление в легочной артерии повышено до 33 мм. рт. ст., что соответствует легочной гипертензии I степени. Гипертрофия левого желудочка (ИММЛЖ 149,5 г/м<sup>2</sup>, ОТС 0,6). Расширение левого предсердия, правого предсердия (ЛП 4,2 см, ПП 5,0x5,4 см).

По данным КТ ОГК – двусторонний гидроторакс, гидроперикард, атеросклероз аорты, с обеих сторон в нижних отделах определялась очагово-сливная инфильтрация.

Изменения расценены как 2-х сторонняя базальная плевропневмония.

При контрольном КТ исследовании, проведенным в связи с отсутствием положительной клинкорентгенологической динамики, описывались легочная ткань вне воспалительных изменений с уплотненным интерстицием, мелкими до 4-5 мм полостями эмфиземы, обогащением сосудистых элементов, двусторонний гидроторакс, преимущественно справа, минимальный гидроперикард на фоне увеличения камер сердца, двусторонняя полисегментарная пневмония, незначительная отрицательная динамика, в виде увеличения инфильтрации, КТ признаки легочной гипертензии, прежняя умеренная лимфоаденопатия средостенных лимфоузлов, диффузный пневмосклероз, эмфизема. Гидроторакс и гидроперикард расценены как проявления тяжелой НК по малому кругу. При ФВД выявлено выраженные рестриктивные нарушения: снижение ЖЕЛ до 0,61 л (N 2,26 л), снижение ОФВ до 0,39 л (N 1,85 л), индекс Тиффно 63,8 (N 74,3).

При нарастании одышки, регистрировались непродолжительные пароксизмы фибрилляции предсердий до 3-4 раз в неделю. Учитывая отсутствие эффекта от бета-блокаторов, было решено назначить амиодарон, на фоне приема которого удерживался синусовый ритм.

Тяжесть состояния пациентки была обусловлена нарастающими признаками дыхательной недостаточности в сочетании с проявлениями недостаточности кровообращения. В терапии эгилок, эналаприл, карведилол, лазикс, верошпирон, изокет, кордарон, кислородотерапия. Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось. Рассматривалось несколько диагностических концепций.

#### **I. Двусторонняя пневмония.**

По данным рентгенографии и КТ органов грудной клетки выявленные изменения расценены как 2-х сторонняя базальная плевропневмония. Однако в динамике на фоне



антибактериальной терапии с неоднократной сменой препаратов (цефтибутен, левофлоксацин, цефперазон, амикацин, рифампицин, цепапенем) положительной динамики не отмечалось.

Таким образом, у пациентки 78 лет клинико-инструментальная картина не соответствовала пневмонии, так как присутствовал ряд признаков, противоречащих данному диагнозу, а именно:

1. длительное начало с постепенным нарастанием одышки;
2. отсутствие положительной динамики от антибиотикотерапии;
3. преобладание крепитации в аускультативной картине;
4. отсутствие мокроты.

**II.** Исключалась ТЭЛА в связи с ухудшением состояния в виде нарастания одышки. В динамике при ЭхоКГросло систолическое давление в легочной артерии до 78 мм. рт. ст., что соответствует легочной гипертензии 3 степени, увеличение ПП 5,2 x 5,8 см и уровня Д-димера до 896 нг/мл. На УЗДГ сосудов нижних конечностей выявлен тромбоз суральных вен правой нижней конечности с проксимальной границей неокклюзивного характера с флотирующей верхушкой без перехода на подколенную вену. При МСКТ данных за ТЭЛА не выявлено, мелкие пристеночные тромбомассы задней стенки супраренального отдела брюшной аорты. Назначена антикоагулянтная терапия: гепарин 10 тыс. ЕД 3 раза п/к.

**III.** Идиопатический фиброзирующий альвеолит.

Поражение легких в виде инфильтрации расценено как идиопатический фиброзирующий альвеолит, однако выполнение биопсии для верификации диагноза у данной пациентки не рассматривалось, т.к. было сопряжено с высоким риском осложнений. Существует диагностические критерии, позволяющие с большой вероятностью установить диагноз фиброзирующего альвеолита в тех случаях, когда

проведение биопсии невозможно. Для установления диагноза необходимо, чтобы у пациента имелись четыре из четырех больших критериев и хотя бы три из четырех малых критериев [3].

Малые критерии:

6. возраст пациента старше 50;
7. постепенное незаметное нарастание одышки;
8. продолжительность заболевания свыше 3 месяцев;
9. крепитация в нижних отделах легких.

Большие критерии:

1. отсутствие системных заболеваний соединительной ткани;
2. изменения функции внешнего дыхания, включающие рестриктивные изменения и нарушение газообмена;
3. характерные изменения в легких по данным КТ подтвердить в стационаре не представлялось возможности, из-за отсутствия возможности проведения КТ высокого разрешения;
4. от проведения бронхоскопии решено было воздержаться в виду отказа пациентки и ее общего тяжелого состояния.

Таким образом, количество критериев (2 больших, 4 малых) достаточно для постановки вероятного диагноза.

Современная терапия интерстициального легочного фиброза построена, в основном, на терапии кортикостероидами и цитостатиками, т. е. препаратах, способных воздействовать на воспалительные и иммунологические звенья развития заболевания. Базой такого подхода служит положение, что хроническое воспаление предшествует и неизбежно ведет к фиброзу, а агрессивное подавление воспаления может блокировать последующее формирование фиброзных изменений.

Широко используются три режима противовоспалительной терапии: монотерапия глюкокортикостероидами (ГКС), комбинация ГКС с

азатиоприном и комбинация ГКС с циклофосфаном [8]. Терапия проводится, как минимум, в течение 6 месяцев. Обязательно тщательное мониторингирование побочных эффектов терапии.

В данном случае была выбрана монотерапия ГКС. По рекомендациям начальная суточная доза преднизолона составляет 1 мг/кг идеального веса в сутки (максимум до 80 мг/сут). Через 4 недели проводится оценка переносимости такой терапии. Если произошло улучшение или стабилизация функциональных показателей, то в течение последующих 3 месяцев суточную дозу преднизолона уменьшают. При отсутствии ответа на стероиды добавляют азатиоприн.

На фоне терапии преднизолоном в дозе 60 мг/сут у больной отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения одышки, регресса отеков, увеличилась переносимость физической нагрузки. Больная была выписана с рекомендациями: дальнейший прием преднизолона (40 мг/сут, с последующим снижением дозы), дальнейшее наблюдение у пульмонолога, гипотензивная терапия, терапия сердечной недостаточности.

Актуальность данного наблюдения заключается в диагностике сравнительно редкой патологии легких в сочетании с тяжелой сердечной недостаточностью, и своевременным началом лечения с благоприятным исходом.

### **Литература**

1. William D., Travis M.D., Talmadge E., et al. American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:277–304.
2. William D., Travis M.D., Talmadge E., et al. American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic

interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277–304.

3. Чучалин А.Г. Пульмонология. Национальное руководство. М.: «ГЭОТАР-МЕДИА». 2009: 456, 606.

4. Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В., Моисеев В.С. Основы внутренней медицины. М.: «ГЭОТАР-МЕДИА». 2014:162–164.

5. Alhamad E.H., Lynch J.P., Martinez F.J. Pulmonary function tests in interstitial lung disease: what role do they have? *Clin Chest Med.* 2001;22(4):715–50.

6. King T.E., Mortensen R.L. Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest.* 1992;102:8–13.

7. Flaherty K.R., Martinez F.J., Travis W., Lynch J.P. Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). *Semin Respir Crit Care Med.* 2001;22(4):423–34.

8. Johnson M.A., Kwan S., Snell N.J., et al. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* 1989; 44:280–288.

**Кортикальный почечный некроз на фоне кровопотери с почечной недостаточностью при артериальной гипертонии с кардиомиопатией и лекарственной (аминогликозиды) глухотой**

О.В. Исаева, И.А. Колесникова,  
Е.Э. Школьникова, Ю.Л. Караулова, И.А. Борисов

Терминальная хроническая почечная недостаточность (ХПН) имеет широкую этиологическую природу. Наиболее частыми ее причинами являются сахарный диабет, гломерулонефриты, пиелонефриты, гипертонический нефроангиосклероз, кистозные заболевания почек.

Необходимо отметить определенные трудности в нозологической диагностике нефросклероза даже по данным пункционной или операционной биопсии. В связи с этим у ряда больных, находящихся на лечении гемодиализом, точная причина сморщивания почек остается неустановленной.

Больная Ш., 40 лет, маляр, считала себя практически здоровой до августа 2013 года, отрицала вредные привычки (рис. 1). Эпизодически отмечала повышение АД до 160/90 мм рт. ст., нерегулярно принимала капотен. С 09.08.13 г. употребляла вино, привезенное из Кавказа. 13.08. появились боли в эпигастрии, в связи с чем пациентка принимала НПВП (20 таблеток кетонала) в течение двух недель. Состояние резко ухудшилось 27.08, появилась мелена, срочно госпитализирована в хирургическое отделение Одинцовской больницы, где диагностировано желудочно-кишечное кровотечение, осложненное массивной кровопотерей (гемоглобин 54 г/л), по поводу чего неоднократно проводилась трансфузия компонентов крови (эритроцитарная взвесь, плазма, альбумин). При поступлении обращала внимание азотемия (креатинин 596 мкмоль/л). В ходе обследования была выявлена левосторонняя пневмония, двусторонний гидроторакс (трижды плевральные пункции, эвакуировано суммарно 3600 мл жидкости). С 27.08. по 10.10.13 г. проводилась интенсивная антибактериальная терапия (амикацин, цефтриаксон), противоязвенная терапия с положительным эффектом. Пациентка готовилась к выписке, но в связи с выявленной высокой азотемией (креатинин 1700 мкмоль/л), анурией, больная была переведена на гемодиализ. Выписана 10.10.13 г. с диагнозом: «ХПН. Язва двенадцатиперстной кишки. Язва антрального отдела желудка и эрозии желудка. Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение тяжелой степени. Анемия смешанного генеза. Артериальная гипертензия. Кардиомиопатия. Гидроперикард. Двусторонний

гидроторакс. Левосторонняя пневмония. Легочная гипертензия» для проведения программного гемодиализа амбулаторно 3 раза в неделю.

После выписки постепенно развилась полная нейросенсорная тугоухость, стала прогрессировать одышка, появились отеки ног, похудела на 10 кг в течение двух месяцев и 08.11. больная поступила в ГКБ №64 с диагнозом: «Дилатационная кардиомиопатия неясного генеза. НК 2Б. Хронический гломерулонефрит. ХБП 5 стадии».

Жалобы при поступлении: на одышку, отеки ног, глухоту.

Status praesens: состояние средней тяжести. Конституция нормостеническая. Положение ортопноэ. Кожные покровы бледной окраски, одутловатость лица. Видимые слизистые влажные, бледные. Удовлетворительного питания (ИМТ=21 кг/м<sup>2</sup>). Отеки стоп, голеней. Дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах с двух сторон, больше слева. Хрипов нет. ЧДД 20/мин. Пульс 120/мин, ритмичный. АД 200/130 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень 12/3х10х8 см. Селезенка не увеличена. Стул регулярный, обычного цвета и консистенции. Олигоанурия.

В общем анализе крови: гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести (гемоглобин 89 г/л).

В биохимическом анализе крови: креатинин 614 мкмоль/л, СКФ (MDRD) 6,7 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, мочевины 9,0 ммоль/л, общий холестерин 4,75 ммоль/л, Гамма-ГТ 217 Е/л.

В общем анализе мочи: прозрачность — мутная, протеинурия 1,94 г/л, лейкоцитурия 40-60 в п.зр., удельный вес 1007, бактерии — значительное количество. Суточная протеинурия 0,27 г, суточный диурез 100 мл.

ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 102 в минуту, ЭОС отклонена влево, ГЛЖ. Одиночная желудочковая экстрасистолия.

УЗИ почек: диффузные изменения паренхимы почек, почки уменьшены в размере (правая 96\*38 мм, левая 83\*48 мм), толщина паренхимы 13 мм, ЧЛС не расширены. В режиме цветного доплеровского картирования: резкое обеднение сосудистого рисунка коркового вещества.

Рентгенологически выявлен двусторонний гидроторакс, больше слева, с уровнем до VIII ребра.

ЭГДС: анемия слизистой верхних отделов ЖКТ. Полип кардиоэзофагеального перехода. Неполное смыкание кардии.

ЭХО-КГ: расширение предсердий (ПП 4,4x5,4 см, ЛП 4,7 см), гипертрофия левого желудочка (ТМЖП 1,5 см, ТЗСЛЖ 1,5 см, ИММЛЖ 189 г/м<sup>2</sup>, ОТС 0,7 см). Уплотнение створок аорты, клапанов. Диффузное снижение сократительной способности миокарда. Фракция выброса 39%. Диастолическая дисфункция левого желудочка 2 тип. СДЛА 27 мм рт.ст.

В кардиологическом отделении проводилась терапия карведилолом 12,5 мг/сутки, амлодипином 5 мг/сутки, фуросемидом 40 мг/сутки. На фоне лечения состояние несколько улучшилось, одышка, отеки уменьшились, АД стабилизировано на целевом уровне. По поводу мочевой инфекции пациентка получала цефоперазон в/в 1 г/сутки с положительной динамикой в виде регресса лейкоцитурии, бактериурии. Трижды в неделю проводились сеансы программного гемодиализа, азотемия сохранялась на уровне 300-400 мкмоль/л. При выписке отметила незначительное улучшение слуха (слышит очень громкие звуки).

Имелись большие диагностические трудности, учитывая быстроту системных проявлений: быстро прогрессирующую азотемию, выраженную сердечную недостаточность, характер поражения миокарда (дилатация полостей предсердий, значительная гипертрофия левого желудочка, низкая сократительная способность миокарда, склероз клапанов), признаки патологии печени, отсутствие

контакта с больной вследствие глухоты. С учетом совместного поражения почек и сердца, выраженности гипертрофии стенок левого желудочка обсуждались болезни накопления, но при повторной биопсии десны амилоида не выявлено, методом генетического исследования и определения активности альфа-галактозидазы А исключена болезнь Фабри [1]. Наличие бессимптомного поражения почек, похудения в сочетании с полисерозитами позволили заподозрить туберкулез [2], паранеопластический синдром, которые не были подтверждены (в анализах мочи, мокроты ВК не обнаружены, при обследовании выявлен полип желудка, биоптат которого клеточной атипией не выявил, по данным визуализирующих методов диагностики в брюшной полости, полости малого таза опухолевого процесса не обнаружено, онкомаркеры отрицательные).

Бесспорно, тугоухость меняющейся интенсивности обусловлена разнообразной лекарственной терапией (амикацин, цефтриаксон в течение 1,5 месяцев). Сложнее объяснить терминальную азотемию при отсутствии анамнеза в прошлом, которая в сочетании с протеинурией может рассматриваться как в рамках латентно текущего гломерулонефрита, так и гипертонической нефропатии. С другой стороны, наличие мутной мочи, бактериурии, а также некоторая асимметрия почек могут свидетельствовать в пользу пиелонефрита. В качестве причины системных проявлений (АГ, кардиомиопатия, ХСН, патология печени) обсуждался алкоголь [3] (факт употребления домашнего вина в анамнезе накануне ухудшения, четырехкратное повышение Гамма-ГТ), который наряду с приемом НПВП, вероятно, спровоцировал желудочно-кишечное кровотечение. Массивная кровопотеря, резкое обеднение почечного кровообращения могут индуцировать почечную афферентную вазоконстрикцию с шунтированием почечного кровотока, ишемией коркового слоя почки и снижением скорости клубочковой фильтрации [4].



Таким образом, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, уменьшенных размеров почек в настоящее время, эпизод тяжелой кровопотери, развитие после этого прогрессирующей почечной недостаточности на терминальной стадии, позволяет сформулировать, как наиболее вероятную, концепцию первично-сморщенной (гипертонической) почки, осложненной, вероятнее всего, кортикальным некрозом на фоне кровопотери с исходом в терминальную почечную недостаточность. Пациентка получает лечение программным гемодиализом, который следует продолжить. Необходима консультация трансплантолога для решения вопроса о трансплантации почки.

Следует учесть, что к поражению почек с исходом в терминальную ХПН, помимо кровопотери, могли привести трансфузия компонентов крови и нефротоксическое действие антибиотиков (аминогликозиды, цефалоспорины) [5]. Лекарственное поражение почек, как правило, дозозависимое явление, которое предсказуемо возникает у пациентов с высоким риском повреждения почек, например, при ранее существовавшем заболевании почек, при использовании одновременно нескольких токсических агентов [6]. Выраженность нарушения функции почек тесно связана с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. При этом даже умеренное снижение СКФ или появление сравнительно небольшой протеинурии/альбуминурии увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сопровождается повышением уровня общей смертности [7].

Особенностью данного клинического наблюдения является демонстрация ототоксического действия антибиотиков (аминогликозидов) с исходом в лекарственную тугоухость. Ототоксичность аминогликозидов объясняется действием на нейроэпителий, проводниковые отделы и клетки ядер преддверно-улиткового

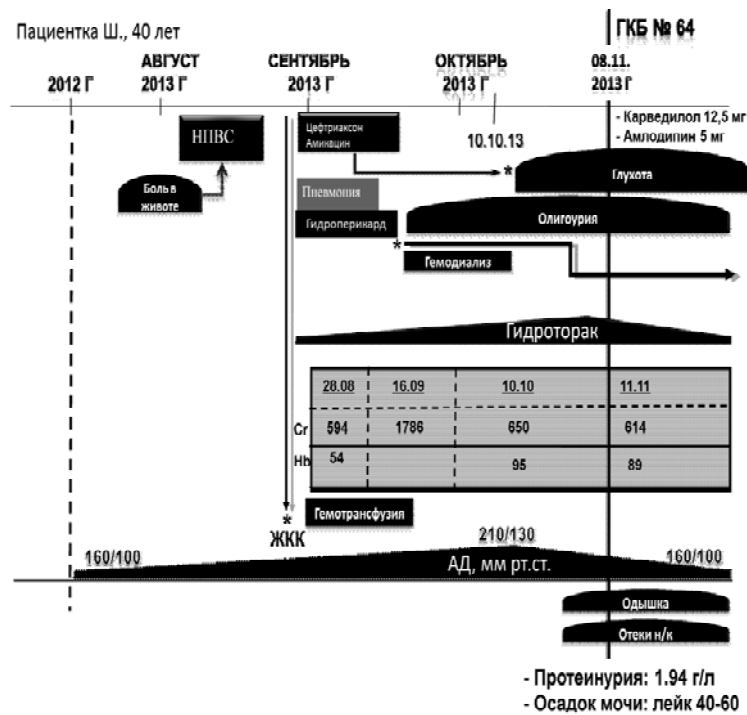


Рис. 1. Схема истории болезни больной Ш.

анализатора. Частота, степень выраженности и скорость развития ототоксических явлений связаны с рядом факторов: дозировкой препарата (суточной и на курс лечения), состоянием выделительной функции почек, повышенной индивидуальной чувствительностью к аминогликозидам и другими предрасполагающими моментами. Завышенные дозы или длительный курс лечения аминогликозидами является частой причиной развития ототоксических осложнений. А у больных с недостаточностью почек они могут возникать и при введении сравнительно небольших

доз, в большей степени при парентеральном введении [8]. Особенно опасно комбинированное применение двух ототоксичных препаратов, например, сочетание аминогликозидов и цефалоспоринов, как в нашем клиническом примере, что может усилить токсическое действие как на слуховой аппарат, так и на почки. Согласно литературным данным, ототоксический эффект амикацина малообратим. Возможно частичное восстановление слуха на фоне проведения гемодиализа.

### Литература

1. Hopkin R.J., Grabowski G.A. Lysosomal storage diseases. In: Longo D., Fauci A. S., Kasper D. L., Hauser S. L., Larry J. J., Loscalzo J., editors. Harrison's Principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2012: 2315–19.
2. Литвинов В.И., Сельцовский П.П. Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. М.: МНПЦ БТ, 2000–229 с.
3. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов. Под ред. В.С. Моисеева. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2014–468.
4. Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009-720 с.
5. Dennen P., Douglas I., Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: An update and primer for the intensivist. CritCare Med. 2010;38(1):1–15.
6. Bentley M., Corwin H., Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: Recognition and prevention strategies. CritCare Med. 2010; 38(1):169–74.
7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39:1–266.
8. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные

побочные реакции и контроль безопасности лекарств. М.: ЭКСМО, 2008–275 с.

**Выраженная тромбоцитопения, леченная  
ромипластимом, при инфекционном эндокардите  
(*S.aureus*), осложнившимся абсцессом кольца  
митрального клапана**

Е.О. Котова, Ю.Л. Караулова, А.С. Мильто

Одним из редких и прогностически неблагоприятных осложнений инфекционного эндокардита (ИЭ) является тромбоцитопения. Она развивается приблизительно у 20-25% пациентов с инфекционным эндокардитом и, как правило, носит характер легкой или умеренной степени тяжести. Тяжелая тромбоцитопения встречается крайне редко [1, 2]. В единичных описаниях тяжелой тромбоцитопении она носила смешанный характер (образование аутоантител против тромбоцитов с развитием синдрома, напоминающего тромбоцитопеническую пурпуру, угнетение ростков кроветворения в костном мозге на фоне хронической вялотекущей инфекции и химиотерапии, патологическое скопление тромбоцитов в гигантских вегетациях).

Приводим наблюдение пациентки с инфекционным эндокардитом, вызванным *S.aureus*, осложнившимся тяжелой стойкой тромбоцитопенией.

Пациентка С, 29 лет, была госпитализирована в реанимационное отделение в крайне тяжелом состоянии в связи с тяжелой дыхательной недостаточностью.

В течение последних 4 лет лечилась у стоматолога с удалением кариозных зубов на верхней (один зуб с гнойным воспалением) и нижней челюстях. В ноябре 2012 г. была

выполнена операция по установке имплантов на верхнюю челюсть, осложнившаяся воспалением с последующей антибактериальной терапией, в январе 2013 г. были установлены импланты на нижнюю челюсть. Какие-либо вредные привычки категорически отрицает.

Заболела остро 04.04.2013, когда повысилась температура до 40°C, сопровождающаяся ознобами. Лечилась самостоятельно, однако, температура сохранялась, присоединились мышечные боли, небольшой сухой кашель, в связи с чем 07.04.13 была госпитализирована в инфекционное отделение Воскресенской военной больницы №2. Состояние расценено как интоксикация на фоне внебольничной пневмонии (без рентгенологического подтверждения), начата терапия офлоксацином, однако, с учетом сохраняющейся лихорадки, 11.04.13 проведена смена антибактериальной терапии на ванкомицин 1,0 г×2 р/д, добавлена противовирусная, дезинтоксикационная терапия. Внезапно 12.04.13 появились резкие боли и онемение в правой ноге (потребовавшие применения трамадола); 13.04.13 выполнено на МРТ головного мозга выявлены многочисленные очаговые поражения вещества левой доли головного мозга, соответствующие картине ишемического инфаркта. Люмбальная пункция без признаков воспаления. 14.04.13 в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью выполнена рентгенография органов грудной клетки (диагностирована двусторонняя нижнедолевая пневмония), эхокардиография (на межпредсердной перегородке над передней створкой митрального клапана выявлена флотирующая вегетация 1,9×1,3 см, регургитация на митральном клапане 3 ст., на клапане лёгочной артерии 2-3 ст.). В посевах крови рост *Staphylococcus aureus* с чувствительностью к имипенему, пefфлоксацину, цефтриаксону, гентамицину, резистентный к цефтазидиму. Пациентке продолжили терапию ванкомицином в прежней дозе (1,0 г×2 р/д).

На ЭКГ: синусовая тахикардия с переходом в фибрилляцию предсердий с частотой желудочковых сокращений до 150 в минуту. В крови: лейкоцитоз до 24 тыс со сдвигом влево, гипохромная микроцитарная анемия (эритроциты  $2,7 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 77 г/л). Общий анализ мочи: протеинурия (0,165 г/л), эритроцитурия (до 100 в п/зр).

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки прогрессивно ухудшалось, нарастала дыхательная недостаточность, интоксикация. Рентгенологически от 18.04.13 отрицательная динамика в виде нарастания инфильтрации до субтотального характера с обеих сторон, появление двустороннего выпота. Пациентка была интубирована, начата респираторная поддержка.

В связи с нарастанием тяжести состояния, отсутствием контроля за течением инфекции 19.04.13 больная была переведена в реанимационное отделение ГКБ №64.

При поступлении состояние крайне тяжелое. ИВЛ. Телосложение правильное, астеническое, кожные покровы бледные, сыпи нет. Отеков нет. Рост – 169 см, масса тела – 52 кг, индекс массы тела –  $17,9 \text{ кг/м}^2$ . Температура тела –  $38,0^\circ\text{C}$ . Дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах, единичные незвучные влажные хрипы с обеих сторон. Частота дыхания – 28 в минуту. При аускультации тоны сердца приглушены, ритмичны. Систолический шум во всех точках, максимум на верхушке. АД 120/80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 120 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9-8-7 см. Селезенка не увеличена.

В крови: гипопроteinемия (общий белок 52,5 г/л, альбумин 25,4 г/л), смешанная анемия средней степени тяжести (эритроциты  $2,45 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин 75 г/л, железо 1,6 мкмоль/л, фолиевая кислота 3,3 нг/мл), лабораторно-воспалительный синдром (лейкоциты  $17,7 \times 10^9/л$ , п/я – 7, метамиелоциты – 2, С-реактивный белок 142,9 г/л,

прокальцитонин 4,32 пг/мл (норма до 0,05 пг/мл), СОЭ – 80 мм/час), скорость клубочковой фильтрации (MDRD) 109 мл/мин.

В общем анализе крови при поступлении тромбоциты – 480 тыс., со снижением до 19 тыс. от 30.04.13 (был назначен гепарин в профилактической дозе с 20.04.13, с последующей отменой от 30.04.13). Трехкратный бактериологический посев крови и ПЦР гемокультуры отрицательные.

Рентгенологически картина двусторонней пневмонии на фоне явлений интерстициального отека легких, двусторонний гидроторакс. Ультразвуковое исследование: без патологии, селезенка не увеличена. ЭГДС в динамике от 08.05.13: рубцующаяся язва луковицы 12-перстной кишки. ЭКГ: синусовая тахикардия.

Эхокардиография при поступлении: фракция выброса левого желудочка – 64 %, на задней створке митрального клапана вегетация (1,5×1,3 см), недостаточность митрального клапана 2 степени, незначительное количество жидкости в полости перикарда.

Таким образом, у 29-летней пациентки, без вредных привычек, после стоматологических манипуляций развился инфекционный эндокардит митрального клапана (2 больших критерия DUKE – вегетации на митральном клапане, в посевах крови *S.aureus* и 2 малых – лихорадка, артериальные эмболии с развитием ишемического инфаркта головного мозга). Течение эндокардита осложнилось двусторонней пневмонией с развитием острой дыхательной недостаточности 4 стадии, потребовавшей длительной ИВЛ и инфарктом головного мозга в левой гемисфере с правосторонним гемипарезом, последствия которых на фоне терапии регрессировали. Проводилась комбинированное антибактериальное лечение: меропенем + моксифлоксацин + зивокс (линезолид), переливание плазмы, эритроцитной массы.

На фоне терапии отмечалось временное улучшение течения заболевания (регресс лихорадки, уменьшение

вегетаций (0,7x1,0 см), регресс лабораторно-воспалительного синдрома [лейкоциты  $6,3 \times 10^9$ /л, С-реактивный белок 0,8 г/л, прокальцитонин 0,02 пг/мл], нарастание гемоглобина до 100 г/л, отрицательные посевы крови), однако, через месяц антибактериальной терапии появилась мелкопапулезная сыпь на нижних конечностях, сохранялся субфебрилитет в вечерние часы, тромбоцитопения до 22 тыс., отмечалось нарастание систолического шума на митральном клапане (МК). При контрольной ЭХО-КГ - увеличение размеров вегетаций на МК с появлением новых (1,1x0,5 и 1,5x0,5 см), подозрение на перфорацию створки МК.

У пациентки имелось несколько показаний для экстренного хирургического лечения (сосудистые эмболии, неконтролируемое течение инфекционного процесса, нарушение функции клапанного аппарата), в связи с чем она была переведена в институт имени А.Н. Бакулева, где при чрезпищеводной ЭХО-КГ выявлены уплотнившиеся вегетации на задней створке митрального клапана, деструкция фиброзного кольца задней створки (вскрывшийся абсцесс?). Данных за активность инфекционного эндокардита не получено: сыпь расценена в рамках тромбоцитопении, периодический субфебрилитет – как остаточная реакция на массивную антибиотикотерапию. Ввиду отсутствия гемодинамически значимых нарушений, наличия тяжелой тромбоцитопении от экстренного проведения хирургической коррекции решено было воздержаться, пациентка продолжила консервативное лечение с последующим динамическим наблюдением кардиохирургами.

На фоне продолжения антибактериальной терапии (меропенем + моксифлоксацин + зивокс, с заменой на рифампицин) отмечалась положительная динамика – лабораторно-воспалительный синдром регрессировал полностью и не нарастал, патологического роста в гемокультуре не определялось, температура не повышалась,



при ЭХО-КГ полость абсцесса санирована, вегетации передней и задней створки уменьшились, однако, сохранялась тромбоцитопения с некоторым нарастанием уровня тромбоцитов до 77 тыс. 24.05.2013 пациентка была выписана на амбулаторное долечивание с продолжением приема рифампицина по 600 мг x 2 р/д в течение 2 недель.

Через 10 месяцев после завершения антибактериальной терапии лихорадка не рецидивировала, при ЭХО-КГ отчетливая положительная динамика в виде организации вегетаций, уменьшения степени регургитации, однако, продолжала сохраняться тромбоцитопения (0-10 тыс), что сопровождалось появлением сыпи на нижних конечностях.

Обсуждался генез тромбоцитопении: в рамках гепарин-индуцированной, антибиотикоассоциированной, угнетения костного мозга на фоне хронического инфекционного процесса, вызванного *S.aureus*, аутоиммунной реакции с образованием аутоантител против тромбоцитов, гиперспленизма.

Выделяют два типа гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ): 1 тип (неиммунная) и 2 тип (иммунная). ГИТ 1 типа возникает в первые 2-4 суток, обусловлена агглютинацией тромбоцитов на начальном этапе терапии гепаринами, не приводит к падению тромбоцитов ниже 100 (или не более 50% от исходного числа), не требует отмены гепаринов, проходит самостоятельно. ГИТ 2 типа (иммунная) – осложнение терапии гепарином, вызванное иммунной реакцией организма. Развивается у 0,5%-5% пациентов, получающих консервативную терапию гепарином, в 1,7 раз чаще у женщин. Обычно начинается через 5-10 дней после начала терапии гепарином [3]. Согласно критериям диагностики тромбоцитопении «4 Т» (табл.1) у нашей пациентки имеется 6 баллов, что соответствует высокой степени вероятности развития ГИТ 2 типа [4]. Больной неоднократно проводились

лабораторные анализы на определение антител к гепарину методом ИФА Elisa, однако, все тесты оказались отрицательными, что является абсолютным признаком отсутствия ГИТ [5, 6, 7].

С учетом основного заболевания пациентке в течение длительного времени проводилась массивная антибиотикотерапия с неоднократной сменой препаратов. У всех этих препаратов в качестве побочного эффекта описано развитие обратимой тромбоцитопении. В литературе встречаются описания иммуно-опосредованной тромбоцитопении, обусловленной ванкомицином [8, 9]. Однако, во всех случаях уровень тромбоцитов восстанавливался при отмене препарата. У нашей пациентки после отмены антибиотиков прошло более 6 месяцев, однако, уровень тромбоцитов продолжает оставаться низким [10].

**Таблица № 1. Шкала T. Warkentin и N. Heddle «четырёх T» для оценки ГИТ**

Вероятность ГИТ баллы: 6-8 = Высокая 4-5 = Средняя 0-3 = Низкая	Баллы (0, 1, 2 для каждой из категорий: максимально возможное кол-во баллов = 8)		
	2	1	0
Тромбоцитопения	↓ тромбоцитов >50% или до 20-100 x 10 <sup>9</sup> /л	↓ тромбоцитов на 30-50% или до 10-19 x 10 <sup>9</sup> /л	↓ тромбоцитов <30% или менее до <10 x 10 <sup>9</sup> /л
«Тайминг» снижения тромбоцитов	Очевидное начало между 5 и 10 днем; или менее, чем за 1 день (если пациент подвергался гепаринотерапии в течение последних 100 дней)	Развитие тромбоцитопении после 10 дня	↓ тромбоцитов слишком рано (если не было недавно терапии гепарином)
Тромбозы или др. последствия (например повреждения кожи)	Новые тромбозы, некрозы кожи; острая системная реакция после введения дозы гепарина	Прогрессирующие или рекуррентные тромбозы, эритемы на коже; тромбозы еще не доказаны	Нет
Других причин для тромбоцитопении неТ	Нет других причин ↓ тромбоцитов	Возможны и другие причины ↓ тромбоцитов	Определенно существуют и другие объективные причины

В литературе встретились два клинических описания тяжелой тромбоцитопении при инфекционном эндокардите, вызванном стафилококками. В первом случае тромбоцитопения ( $10 \times 10^9/\text{л}$ ) была связана с образованием гигантской вегетации *S.epidermidis* на электродах кардиостимулятора, при гистологическом исследовании которой выявлено огромное количество тромбоцитов. Антибактериальная терапия, переливание тромбоцитарной массы, плазмаферез, пульс-терапия преднизолоном – без эффекта. После хирургического лечения с удалением электрода на второй день наблюдалось полное восстановление уровня тромбоцитов [11].

Во втором случае имела место иммуноопосредованная тромбоцитопения ( $8 \times 10^9/\text{л}$ ) на фоне хронического вялотекущего инфекционного эндокардита. Исходно проводилось лечение глюкокортикостероидами, иммуноглобулином, винкристином, даназолом по поводу идиопатической (иммунной) тромбоцитопенической пурпуры, без эффекта. Был заподозрен инфекционный эндокардит, однако, при трансторакальной ЭХО-КГ вегетаций не обнаружено. В посевах крови и костного мозга определялся рост *Cardiobacterium hominis*, методом ИФА были обнаружены IgM антитела к гликопротеиновым рецепторам тромбоцитов IIb/IIIa и Ib/IX и IgG к гликопротеидам Ib/IX. На фоне антибактериальной терапии (цефтриаксон+ципрофлоксацин) через 7 недель уровень тромбоцитов полностью восстановился, тромбоцитопения не рецидивировала [12].

Инфекционный эндокардит вызывает иммунный ответ, который приводит к образованию специфических (против гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa и Ib/IX) и неспецифических антител [13-15]. Образование специфических антител происходит крайне редко, чаще при ИЭ, вызванном *S.aureus* [16]. Циркулирующие иммунные комплексы могут приводить не только к тромбоцитопении,

но и гемолитической анемии, почечной недостаточности. Также при сепсисе распространен гемофагоцитоз (до 78%) и обеднение клеток костного мозга на фоне хронического воспалительного процесса [17-22].

Наша пациентка была успешно консервативно пролечена, данных за активность инфекционного эндокардита не получено (лихорадки нет, посевы крови стерильны, при ЭХО-КГ организация вегетаций с уменьшением степени регургитации на митральном клапане). Больная была неоднократно консультирована гематологом (МОНИКИ), дважды выполнялась трепанобиопсия с исследованием костного мозга (на базе ФГБУ Гематологического Научного Центра Минздравсоцразвития России), но патологии ростков крови, в том числе и тромбоцитарного, получено не было. Определялся уровень тромбоцит-ассоциированных антител - 320 % от контроля (норма до 200 %), однако, значения были расценены как клинически незначимые. В рамках гиперспленизма развитие тромбоцитопении у нашей пациентки также мало вероятно в связи с отсутствием угнетения других ростков крови (анемии, лейкопении) и наличием нормальных размеров селезенки.

В настоящее время пациентка находится на стимуляторах тромбоцитов (энплейт - ромиплостим, по 250 мкг в неделю, п/к), на фоне чего сохраняются значения тромбоцитов на уровне нормальных ( $180-200 \times 10^9/\text{л}$ ), но при отмене препаратов количество тромбоцитов снова снижается  $< 10 \times 10^9/\text{л}$ .

Таким образом, генез такой стойкой тромбоцитопении остается до конца не ясным, несмотря на хороший клинический, лабораторный и инструментальный эффект от терапии. Пациентка продолжает наблюдаться на кафедре факультетской терапии и в МОНИКИ, обсуждается возможность проведения лечения глюкокортикостероидами, повторное определение АТ к тромбоцитам (с учетом

гликопротеидов IIb/IIIa и Ib/IX), необходимость спленэктомии.

### Литература

1. Karchmer A.W. Infective Endocarditis. In: Longo D., et al., (eds), Harrison's Principles of internal medicine, 18th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2012:731–40.
2. Moore M.R., Poon M.C. Syndrome resembling thrombotic thrombocytopenic purpura associated with bacterial endocarditis. *South Med J.* 1980;73(4):541–542.
3. Морозов Ю.А., Чарная М.А., Гладышева В.Г., Исаева А.М. Гепарининдуцированная тромбоцитопения: этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Гематология и трансфузиология.* 2007;6:44-48.
4. Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *British Journal of Haematology.* 2003;121:535–555.
5. Warkentin T.E., et al. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *CHEST.* 2005;127(2 Suppl):35S–45S.
6. Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy». *CHEST.* 2004;126:311S–337S.
7. Gowthami M.A., Thomas L.O. Heparin-induced thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine.* 2006;14;355:2598.
8. Drygalski A.V., Curtis B.R., Bougie D.W., et al. Vancomycin-Induced Immune Thrombocytopenia. *N Eng J Med.* 2007;356:904–910.
9. Mizon P., Kiefel V., Mannessier L., et al. Thrombocytopenia induced by vancomycin-dependent platelet antibody. *Vox Sang.* 1997;73:49–51.

10. Aster R.H. Drug-induced immune cytopenias. *Toxicology*. 2005; 209:149–153.
11. Selleng K., Warkentin T.E., Greinacher A., et al. Very severe thrombocytopenia and fragmentation hemolysis mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura associated with a giant intracardiac vegetation infected with *Staphylococcus epidermidis*: role of monocyte procoagulant activity induced by bacterial supernatant. *Am J Hematol*. 2007;82:766–771.
12. Arnold D.M., Smaill F., Warkentin T.E. *Cardiobacterium hominis* endocarditis associated with very severe thrombocytopenia and platelet autoantibodies. *Am J Hematol*. 2004;76:373–377.
13. De Haas C.J., Weeterings C., Vughs M.M., et al. Staphylococcal superantigen-like 5 activates platelets and supports platelet adhesion under flow conditions, which involves glycoprotein Iba and alpha IIb beta 3. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1867–1874.
14. Silva H.L., Strabelli T.M., Cunha E.R., et al. Nosocomial coagulase negative *Staphylococci* bacteremia: Five year prospective data collection. *Braz J Infect Dis*. 2000;4:271–274.
15. Selleng K., Engelmann S., Thiel M., et al. Blood cell activation patterns induced by soluble *S. aureus* products. *Haemostaseologie*. 2006;1:A52 [abstract].
16. Gafer-Gvili A., Mansur N., Bivas A., et al. Thrombocytopenia in *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Risk Factors and Prognostic Importance. 2011;86:389–396.
17. Spika J.S., Peterson P.K., Wilkinson B.J., et al. Role of peptidoglycan from *Staphylococcus aureus* in leukopenia, thrombocytopenia, and complement activation associated with bacteremia. *J Infect Dis*. 1982;146:227–234.
18. Stephan F., Thioliere B., Verdy E., et al. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis*. 1997;255:1159–1164.

19. Sy R.W., Chawantanpitat C., Richmond D.R., et al. Thrombocytopenia and mortality in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1824–1825.
20. Levi M. Platelets in sepsis. *Hematology.* 2005;10:129–131.
21. Fitzgerald J.R., Foster T.J., Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Nat Rev Microbiol.* 2006;4:445–457.
22. Francois B., Trimoreau F., Vignon P., et al. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med.* 1997; 03:114-120.

**Мукополисахаридоз VI типа  
с мультисистемным поражением: лечение наглазном**

А.С. Писарюк, П.В. Лазарев, В.В. Чельцов,  
Т.В. Лобжанидзе

Мукополисахаридозы – это самые часто встречающиеся лизосомные болезни накопления. При этой патологии в результате недостаточности лизосомальных ферментов меняется катаболизм основного вещества соединительной ткани – гликозаминогликанов [1]. Происходит накопление их в лизосомах клеток, что приводит к грубым клеточным изменениям и формированию характерной клинической картины [2]. В зависимости от дефицита определенных ферментов, в настоящее время выделяют 14 типов мукополисахаридозов (табл. 1) [3].

**Таблица 1. Классификация мукополисахаридозов**

Тип МПС	Название	Дефицит фермента
МПС IH	Синдром Гурлер (Hurler)	$\alpha$ -L-идуронидаза
МПС IS	Синдром Шейе (Scheie)	$\alpha$ -идуронидаза
МПС IH/S	Синдром Гурлер-Шейе (Hurler-Scheie)	$\alpha$ -идуронидаза
МПС II	Синдром Хантера (Hunter)	идуронат-2-сульфатаза
МПС III A	Синдром Санфилиппо (Sanfilippo)	гепаран-N-сульфатаза
МПС III B		$\alpha$ -N-ацетилглюкозаминидаза
МПС III C		Ацетил-КоА $\alpha$ -глюкозаминидинацетилтрансфераза
МПС III D		N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза
МПС IV A	Синдром Моркио (Morquio)	галактозо-6-сульфатаза
МПС IV B		$\beta$ -галактозидаза
МПС VI	Синдром Марото-Лами (Maroteaux-Lamy)	N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза
МПС VII	Синдром Слая (Sly)	$\beta$ -глюкуронидаза
МПС IX	Синдром дефицита гиалуронидазы (Natowicz)	Гиалуронидаза

Мукополисахаридоз типа VI (МПС VI), синдром Марото-Лами, названный так по именам впервые описавших его в 1963 г. врачей — это лизосомная болезнь накопления, вызванная снижением количества или нарушением функции фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы B (ASB)), которая проявляется в постепенно усиливающейся задержке роста, приводящей к карликовости, выраженным скелетным деформациям, лицевым дисморфиям, обструкции верхних дыхательных путей, патологии сердечно-сосудистой системы, паренхиматозных органов (гепатоспленомегалия), глаз (помутнение роговицы),



слуха (тугоухость), при этом у больных чаще наблюдается нормальный интеллект [4].

Мы приводим описание пациентки с МПС VI с мультисистемным поражением (поражение центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, глаз, опорно-двигательного аппарата и других органов).

Пациентка Б., 19 лет наблюдается в стационаре с 2010г.

Из анамнеза: Оба родителя родом из Армении, в настоящий момент проживают в России. В близком родстве друг с другом не состоят. Пациентка – третий ребенок в семье, двое старших детей здоровы. Наследственность по болезням накопления в семье не отягощена. Беременность и роды матери протекали без особенностей, физиологические. Вес ребенка при рождении 4100 г, рост при рождении 52 см. До 2,5 лет развивалась нормально. В 2,5 года обратили внимание на косоглазие. В 4 года была обнаружена пупочная грыжа и контрактуры крупных суставов. Впервые диагноз МПС заподозрен в пятилетнем возрасте, когда стали наблюдать замедление, а вскоре, и полное прекращение роста, деформации скелета. В школу пошла с 7 лет, доучилась до 4 класса. С 10 лет стало наблюдаться прогрессирующее снижение зрения, тогда же диагностировали помутнение роговицы, начальную катаракту, дистрофию сетчатки. Постепенно зрение ухудшалось, и в 12 лет девочка полностью ослепла, вследствие тотального помутнения роговицы обоих глаз и частичной атрофии зрительных нервов. В 13 лет в связи с нарастанием гидроцефалии и возникновением общемозговых симптомов (тошнота, головокружение, головные боли) была проведена операция вентрикулоперитонеального шунтирования, на фоне чего вышеуказанные симптомы частично регрессировали. В 15 лет была обследована в лаборатории наследственных болезней обмена веществ. По результатам одномерного электрофореза ГАГ выявлена

повышенная экскреция с мочой дерматансульфата (концентрация ГАГ составила 37,7 мг/мМ креатинина, возрастная норма 0,3-2,6 мг/мМ креатинина), что характерно для МПС VI. До 16 лет проводилось только симптоматическое лечение (в качестве единственно возможного). С 17 лет начата еженедельная ферментозаместительная терапия препаратом наглазим (В России препарат зарегистрирован 15.07.2009 г.).

Данные физического обследования перед началом терапии наглазимом: состояние больной средней тяжести. Не видит. Контакт доступен. Голос осиплый, низкий. Грубое строение костей лицевого черепа (т.н. гаргоилический тип лица). Долихоцефалия. Короткие, толстые пальцы.

Диспропорциональность телосложения: короткий торс, короткая шея.

Положение активное. Удовлетворительного питания (Рост 99 см, Вес 21 кг, ИМТ=22 кг/м<sup>2</sup>). Пухлые губы, асимметрия лица, двусторонний экзофтальм. Кожа и видимые слизистые сухие. Глазные яблоки пальпаторно незначительно напряжены. Невыраженные контрактуры крупных и мелких суставов. Отечность нижних конечностей: симметричные отеки голеней и стоп.

Грудная клетка кифосколиотическая. Частота дыхания 16 в мин. Дыхание везикулярное, единичные влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах обоих легких. Верхушечный толчок не изменен, расположен в V межреберье смещен влево на 4,0 см. Границы относительной сердечной тупости: правая – на 1,5 см кнаружи от правого края грудины. Левая по передней подмышечной линии. Тоны приглушены, акцент II тона на аорте. Шумы – систолический в I, IV и V точках. Пульс 88 уд/мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД 130/80 мм рт. ст. Язык обложен у корня, не увеличен в объеме, влажный. Миндалины увеличены с обеих сторон. Кариозные зубы. Живот не увеличен, мягкий, безболезненный. Печень

увеличена, выходит из-под края реберной дуги на 4,0 см. Селезенка пальпируется, не выступает из-под реберного края. Стул – склонность к запорам.

В крови: гемоглобин 144 г/л, лейкоциты  $5,5 \times 10^9$  л, СОЭ 6 мм/час, дислипидемия (ЛПНП 3,31 ммоль/л, холестерин 5,38 ммоль/л).

При УЗИ органов брюшной полости и почек – умеренная гепатоспленомегалия.

ЭХО КГ: фракция выброса левого желудочка 60%; концентрическая гипертрофия левого желудочка (ИММЛЖ=97 г/м<sup>2</sup>, ОТС=0,45); умеренный стеноз митрального клапана (PG 10 мм рт. ст., S=1.7 см<sup>2</sup>). О размерах полостей сердца судить сложно, т.к. если оценивать их по критериям для взрослых пациентов 18 лет нормальной массы тела и роста, то они не расширены. Если же сравнивать их с показателями, характерными для девочек 5-летнего возраста, то например, КДР ЛЖ превышает 95-й перцентиль, а диаметр левого предсердий – 99-й.

ЭКГ: ритм предсердный, возможно синусовый, электрическая ось отклонена влево, ГЛЖ (по Корнельскому критерию) в правых грудных отведениях (V1-V4) желудочковый комплекс типа QS, вероятно обусловлен поворотом сердца по часовой стрелке.

Полисомнография: Выявлено нарушение дыхания: индекс апноэ-гипопное (среднее количество эпизодов за один час сна) 24/час, индекс десатурации (число эпизодов снижения SaO<sub>2</sub> более чем на 4%) 64/час. Нельзя исключить частые спорадические синоатриальные блокады, ассоциированные с апноэ/гипопноэ. Заключение: синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени.

СМАД: нарушена суточная динамика САД в виде стабильной артериальной гипертонии ночью.

ХМ ЭКГ: Зарегистрировано 2 эпизода элевации сегмента ST более 1.0 мм. Максимальная пауза 1,047 с в

8:24. Временной анализ ритма сердца за сутки — усиление симпатических влияний на сердце. ЦИ 1,15 (норма 1,24-1,44). Миграция водителя ритма из синусового узла в миокард правого предсердия.

Рентгенография органов грудной клетки: сердце с увеличением левых отделов (кардиоторакальный индекс - 60%), что позволяет диагностировать кардиомегалию.

Исследование функции легких: ЖЕЛ 28,1% от должного, ФЖЕЛ 32% от должного, ОФВ1 не определено.

Тест 6-минутной ходьбы: пройденная дистанция составляет 80 метров.

Был выставлен следующий диагноз: Основной: Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото-Лами). Осложнения: Артериальная гипертензия, стадия 3, риск 4. Концентрическая гипертрофия левого желудочка. Умеренный митральный стеноз. Синдром обструктивного апноэ сна. Хроническая сердечная недостаточность. NYHA 3-4 ФК. НК 2Б ст. Компенсированная обструктивная гидроцефалия, вентрикулоперитонеальное шунтирование в 2010 г. OU Ретинопатия сетчатки, полная слепота. Кифосколиотическая деформация грудной клетки. Сопутствующий: Множественный кариес.

Таким образом, тяжесть состояния обусловлена неврологическими нарушениями, потерей зрения, скелетными деформациями и клиникой нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности по обоим кругам кровообращения. Уровень переносимости физической нагрузки по данным 6-минутного теста с ходьбой соответствует 3-4 ФК по NYHA, т.е. близок к минимальному. Также имеются множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: дислипидемия, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна.

Наша больная была включена в регистр для проведения терапии ферментозамещающим препаратом наглазим — единственным патогенетическим средством лечения для

пациентов с данной патологией. На фоне регулярной ферментозаместительной терапии в течение 3 лет отмечалось улучшение качества жизни. Оценка клинической эффективности препарата оценивалась по изменению уровня ГАГ в моче: наблюдалось устойчивое прогрессивное снижение их концентрации. Через 9 месяцев непрерывной ФЗТ уровень экскреции ГАГ уменьшился втрое (12,5 мг/ммоль креатинина), а через 24 месяца достиг уровня нормальных значений. Кроме того уменьшились размеры печени и селезенки (по данным УЗИ). Рост увеличился на 7 см, вес на 5 кг, наблюдалось улучшение подвижности крупных и мелких суставов конечностей, увеличилась амплитуда сгибательных и разгибательных движений в позвоночном столбе. Регрессирование признаков сердечной недостаточности (увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы до 160 м, уменьшение окружности голени на 1,5 см с исчезновением отеков, исчезновение хрипов в легких). Несколько улучшились показатели СМАД (АД ночью на верхней границе нормы), полисомнографии (индекс апноэ-гипопноэ 18/час). Купировались головные боли и головокружения. В показателях общего анализа крови, биохимии изменений не наблюдалось, показатели ФВД достоверно не изменились, сохранялась слепота и выраженные деформации скелета. Побочных эффектов и плохой переносимости не выявлено. В качестве симптоматической терапии одновременно было начато лечение бисопрололом с медленной титрацией дозы до 7,5 мг/сут, проводилась физиотерапия, лечебная физкультура, консервативное лечение пупочной грыжи.

Частота возникновения МПС VI составляет 1 случай на 238 000-300 000 человек. На основании данных о частоте возникновения считается, что в США проживает от 50 до 300 пациентов и около 1100 больных в развитых странах. Селективный скрининг популяции высокого риска в Бразилии показал, что 19% пациентов с

мукополисахаридозом страдали МПС VI. Хотя МПС VI не связывают с определенными этническими группами, регионом эффекта основателя предположительно считают северную Португалию или Бразилию.

Выделяют две формы болезни – легкую и тяжелую, причем клиника зависит от времени возникновения и скорости прогрессирования заболевания [5]. МПС VI относят к заболеваниям с Гурлер-подобным фенотипом. Больным с «Гурлер-подобным» фенотипом свойственны внешние специфичные признаки. Обычно они проявляются задержкой роста, диспропорциональным строением скелета (короткие туловище и шея, длинные конечности), грубыми чертами лица, костными деформациями (кифозы, кифосколиозы, воронкообразные деформации грудной клетки), тугоподвижностью крупных и мелких суставов. Наряду с этим отмечаются макроглоссия, полные губы, гипертелоризм глаз, запавшее переносье, дистрофия зубной эмали, кариес, гепатоспленомегалия, пупочные и пахово-мошоночные грыжи, гипертрофия лимфоидного глоточного кольца. Типична патология центральной нервной системы (снижение интеллекта, иногда довольно грубое), органов зрения (помутнение роговицы, глаукома), слуха (тугоухость различной степени), а также сердца, сосудов (недостаточность клапанов сердца, гипертрофическая кардиомиопатия) и бронхолегочной системы (апноэ, синусобронхопатии с образованием обильного количества слизисто-гнойного отделяемого).

У пациентов, страдающих МПС VI часто встречаются аномалии сердца, которые иногда становятся причиной летального исхода. Развитие сердечной недостаточности у пациентов, страдающих мукополисахаридозами связано с аномальным накоплением дерматансульфата в сердце и кровеносных сосудах, при этом с возрастом наблюдается прогрессирование сердечной недостаточности. Первым симптомом поражения сердца при МПС VI чаще является

прогрессирующая патология клапанов сердца (стеноз и/или недостаточность). Как правило, более выражено поражение митрального и аортального клапанов, однако, могут затрагиваться все клапаны сердца [6]. Наряду с пороками, могут наблюдаться кардиомиопатии, фиброэластоз, легочная гипертензия и дефекты проводящей системы сердца [7]. Поражение сердца может как протекать латентно, так и приводить, например, к возникновению острой сердечной недостаточности [8]. У пациентов с МПС VI часто отмечаются аномалии на ЭКГ. Наиболее частые из них: синусовая тахикардия, отклонения электрической оси сердца вправо и влево, увеличение предсердий. У этих больных также может быть артериальная гипертензия, которая нередко обусловлена сужением аорты или почечной артерии или хронической периодической гипоксией почек. Кардиомиопатия при МПС VI редка и не считается характерной для заболевания.

Гидроцефалия, поражение спинного мозга и компрессионные нейропатии являются самыми частыми нарушениями со стороны нервной системы у пациентов с МПС VI. Более редки такие нарушения, как цервикальная миелопатия с нестабильностью первого и второго шейных позвонков или компрессией спинного мозга [9]. Обычно пациентам с такими аномалиями диагноз ставится несвоевременно, вследствие чего не вовремя назначается лечение. Считается, что повышенное внутричерепное давление у пациентов с МПС VI вызвано утолщением твердой мозговой оболочки и дисфункцией арахноидальный грануляций. Диагностика сообщающейся гидроцефалии даже с применением КТ или МРТ часто затруднена, поскольку расширение желудочков может быть связано с атрофией коры головного мозга, поэтому может потребоваться прямое измерение внутричерепного давления. Типичные признаки обструктивной гидроцефалии, такие как головные боли по утрам, рвота и отек диска зрительного нерва, изменения на

глазном дне зачастую отсутствуют. У некоторых пациентов на этом фоне может отмечаться резкое ухудшение зрения. Прогрессирующая компрессионная миелопатия может затрагивать спинной мозг пациентов с МПС VI на разных участках, хотя чаще всего поражается шейный отдел. Причиной этой патологии может быть прогрессирующее накопление гликозаминогликанов в твердой мозговой оболочке и поддерживающих связках, выраженный кифосколиоз и костный стеноз. Изначально компрессионная миелопатия может проявляться в виде ослабления сухожильных рефлексов при неврологическом обследовании, однако позже развивается слабость в нижних конечностях и, впоследствии, спастическая параплегия или квадриплегия. Как правило, при любом вовлечении центральной нервной системы интеллект у больных относительно сохранен.

Часто наблюдается потеря зрения. Причинами ее могут быть катаракта, глаукома, ретинопатия и компрессия зрительного нерва.

Ген VI типа мукополисахаридоза (ARSB - arylsulfatase B) картирован на длинном плече хромосомы 5 в участке q11-q13, имеет длину 206 килобаз и содержит 8 экзонов. Ген арилсульфатазы B кодирует одноименный фермент, который осуществляет гидролиз сульфатной группы N-ацетилгалактозамин-4-сульфата, дерматан сульфата и хондроитин-4-сульфата [10]. Арилсульфатаза B состоит из 492 аминокислот и имеет молекулярный вес 47 kDa. Мутации в гене ARSB ведут к развитию МПС VI. ДНК-диагностика заболевания показала, что большая часть мутаций у российских больных являются новыми, среди которых чаще встречается мутация R152W (около 1/3 пациентов) [11]. Тип наследования заболевания аутосомно-рецессивный. МПС VI характеризуется врожденным дефицитом арилсульфатазы B (ASB), одного из пяти ферментов, необходимых для расщепления дерматансульфата — важного компонента соединительной ткани. Дерматансульфат содержится в



соединительной ткани разных органов, в том числе кожи, сухожилий, кровеносных сосудов, дыхательных путей и клапанов сердца. Постепенное накопление продуктов распада дерматансульфата в лизосомах всех клеток приводит к необратимым повреждениям клеток и тканей и, соответственно, к дисфункции органов. МПС VI проявляется только у пациентов с тяжелым дефицитом ферментативной активности арилсульфатазы В (обычно менее 10% от нижней границы нормы). У носителей одного аномального аллеля сохраняется достаточная активность фермента, позволяющая избежать проявлений заболевания [3, 4].

Зарубежные исследования показали, что в гене ARSB выявляют миссенс и нонсенс мутации, делеции, инсерции, мутации сайтов сплайсинга. Наиболее частым аллелем является аллель с мутацией с.629A>G (p.Y210C), который находят у 18% пациентов. Кроме того часто встречаются мутации с.1151G>A (p.S384N) – 12,4% пациентов; с.944G>A (p.R315Q) – 11,4% пациентов. Остальные мутации составляют 10% случаев. Некоторые мутации не могут быть обнаружены с помощью секвенирования. Если мутаций не обнаружено в двух аллелях гена ARSB, то рекомендуется провести поиск делеций гена с использованием таких методов как полимеразная цепная реакция в реальном времени или серийной сравнительной геномной гибридизации.

На рис.1 приведен алгоритм диагностики МПС VI. Как говорилось ранее, все элементы диагностики были выполнены для нашей пациентки, за исключением последнего: молекулярно-генетическое тестирование выполняется исключительно с научно-исследовательской целью [3].

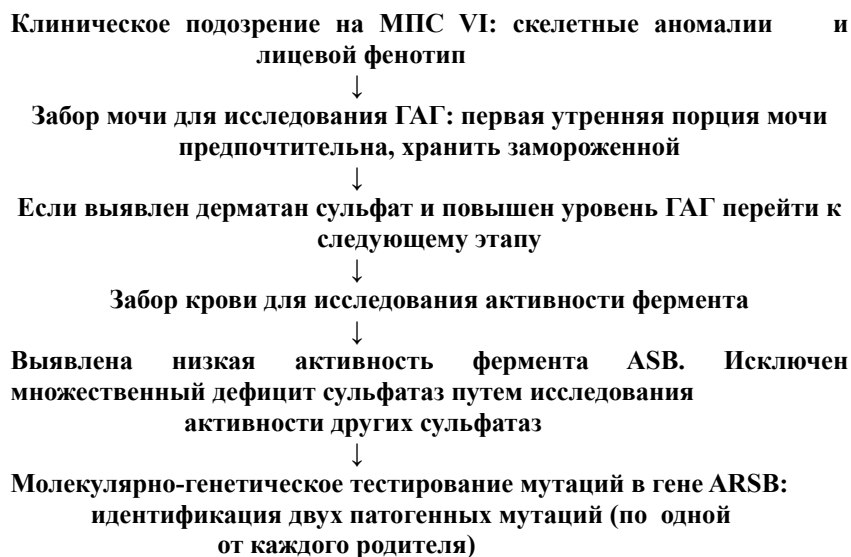


Рис. 1. Алгоритм диагностики МПС VI

Использование ферментозамещающей терапии. Наглазим (galsulfase) – первое специально разработанное ферментозамещающее лекарственное средство, предназначенное и одобренное для лечения больных с МПС VI. Производством и распространением препарата занимается фармацевтическая компания BioMarin («Биомарин», США). Наглазим зарегистрирован в США и странах Евросоюза в 2005 и 2006 годах, соответственно. В России препарат зарегистрирован 15.07.2009 года; регистрационный номер: РЛС 005730/01. Доказано, что наглазим улучшает у больных с синдромом Марото-Лами показатели тестов 12-минутной ходьбы и трехминутного подъема по лестнице. Наряду с этим в процессе лечения зарегистрировано также значительное снижение почечной экскреции ГАГ [12,13]. При позднем начале терапии

наглазимо́м отмечается снижение толщины межжелудочковой перегородки, хотя уже имевшиеся клапанные пороки не регрессируют [14]. Наглазим в любом возрасте замедляет ремоделирование левого желудочка [15]. Также ферментозаместительная терапия оказывает заметное положительное влияние на показатели функции внешнего дыхания [4].

Доказано, что раннее начало терапии ведет к лучшим отдаленным результатам. При сравнении братьев и сестер разных возрастов тяжесть пороков сердца и сердечной недостаточности была намного меньше у больных, получивших терапию в превентивном режиме после выявления заболевания у старшего родственника [16]. В таких случаях удавалось избежать назначения бета-адреноблокаторов и диуретиков. При начале заместительной терапии в возрасте до 5 лет у 47% пациентов сохранялся нормальный рост и показатели полисомнографии [17]. При ещё более раннем старте лечения наглазимо́м (до 1 года) у больных не выявляются пороки сердца, нарушения слуха, мало выражены явления лицевого дисморфизма. К сожалению, единственным не поддающимся коррекции признаком являются аномалии скелета [18].

Трансплантация костного мозга (стволовых клеток) применяется редко, хотя существуют данные, предполагающие лучшие результаты при ее комбинации с наглазимо́м у детей раннего возраста (3-5 лет) [37].

В процессе терапии наглазимо́м, также как при лечении другими ферментозамещающими препаратами, зарегистрирован ряд побочных реакций. Среди них наиболее частыми являлись: лихорадка, озноб, головная боль, артралгия, рвота, боли в брюшной полости и ушах, кашель, бронхоспазм, остановка дыхания, крапивница, ангионевротический отек, повышение или снижение артериального давления.

Так, обычно введение наглазима предваряет премедикация в виде стероидных или антигистаминных препаратов. Тем не менее, полностью избежать побочных реакций не удастся, поэтому рекомендуется проведение лечения лишь в условиях медицинского учреждения.

Характерно также образование антител к препарату, наличие которых, правда, не сказывается на результатах лечения [18]. Прогностически значимым неблагоприятным фактором является увеличение концентрации ГАГ в моче свыше 100 мкг/мг креатинина [20].

Наглазим применяется в/в в виде инфузии в дозе 1 мг/кг 1 раз/нед, лечение проводится пожизненно. Перед проведением инфузии рекомендуется проведение премедикации антигистаминными средствами. Однако следует иметь в виду, что у пациентов, страдающих МПС VI, часто наблюдается апноэ во сне. Применение антигистаминных препаратов повышает риск развития этого состояния [4].

В качестве симптоматической больным с синдромом Марото-Лами целесообразно назначение широкого спектра медикаментозных средств: ноотропов, сердечно-сосудистых препаратов, гепатопротекторов, витаминов и медикаментов, направленных на нормализацию минерального обмена с целью предотвращения остеопороза. Проводятся различные физиотерапевтические процедуры. Обязательна санация хронических очагов инфекции носоглотки и полости рта. Хирургические операции при синдроме Марото-Лами включают, как правило, грыжесечения, аденотонзиллэктомии и вентрикулоперитонеальное шунтирование [3].

Таким образом, тяжелое течение мукополисахаридоза с множественным поражением внутренних органов у пациентки обусловлено поздним подтверждением диагноза и, как следствие, несвоевременным началом ферментзаместительной терапии. Время от постановки диагноза до начала лечения, согласно литературным данным,

является ключевым предиктором эффективности терапии. Однако следует отметить, что даже поздно начатая терапия оказала на больную отчетливый положительный эффект в виде увеличения толерантности к физической нагрузке, уменьшения одышки и головокружения.

### Литература

1. Hopkin R.J., Grabowski G.A. Lysosomal storage diseases. In: D. Longo, et al., (eds), Harrison's Principles of internal medicine, 18th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2012:2315–19.
2. Внутренние болезни под редакцией академика РАМН В.С. Моисеева, академика РАМН А.И. Мартынова, академика РАМН Н.А. Мухина. М.: «ГЭОТАР-Медиа» 2013:831–836.
3. Новиков П.В., Семячкина А.Н., Воинова В.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза типа VI. Москва 2013–22 с.
4. Valayannopoulos V., Nicely H., Harmatz P., Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:5. doi: 10.1186/1750-1172-5-5.
5. Swiedler S.J., Beck M., Bajbouj M., Giugliani R., et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome) Am J Med Genet. 2005;134A:144–150.
6. Giugliani R., Harmatz P., Wraith J.E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics. 2007;120:405–418.
7. Golda A., Jurecka A., Tylki-Szymanska A. Cardiovascular manifestations of mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome). Int J Cardiol. 2012;158(1):6–11.
8. Golda A., Jurecka A., Opoka-Winiarska V., Tylki-Szymańska A. Mucopolysaccharidosis type VI: a cardiologist's

guide to diagnosis and treatment. *Int J Cardiol.* 2013;167(1):1–10

9. Schwartz G.P., Cohen E.J. Hydrocephalus in Maroteaux-Lamy syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:400.

10. Litjens T., Baker E.G., Beckmann K.R., et al. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalactosamine-4-sulphatase. *Hum Genet.* 1989;82:67–68.

11. Jurecka A., Zakharova E., Cimbalistiene L., et al. Mucopolysaccharidosis type VI in Russia, Kazakhstan, and Central and Eastern Europe. *Pediatr Int.* 2013 Dec 26. doi:10.1111/ped.12281. [Epub ahead of print]

12. Harmatz P., Ketteridge D., Giugliani R., et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics.* 2005;115:e681–e689.

13. Harmatz P., Giugliani R., Schwartz I., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr.* 2006;148:533–539.

14. Braunlin E., Rosenfeld H., Kampmann C., et al.; MPS VI Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):385–94.

15. Kampmann C., Lampe C., Whybra-Trümpler C., et al. Mucopolysaccharidosis VI: cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Sep 24. [Epub ahead of print]

16. Leal G.N., de Paula A.C., Morhy S.S., et al. Advantages of early replacement therapy for mucopolysaccharidosis type VI:

echocardiographic follow-up of siblings. *Cardiol Young*. 2013;5:1–7. [Epub ahead of print]

17. Horovitz D.D., Magalhães T.S., Acosta A., et al. Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. *Mol Genet Metab*. 2013;109:62–9.

18. Harmatz P.R., Garcia P., Guffon N., et al. Galsulfase (Naglazyme®) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI. *J Inher Metab Dis*. 2013 Oct 10. [Epub ahead of print]

19. Sillence D., Waters K., Donaldson S., et al. Combined Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Mucopolysaccharidosis Type VI. *JIMD Rep*. 2012;2:103–6.

20. Swiedler S.J., Beck M., Bajbouj M., et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome) *Am J Med Genet*. 2005;134A:144–150.

### **Незидиобластоз поджелудочной железы с дебютом у взрослого как причина органического гиперинсулинизма и выраженной гипогликемии**

Ю.А. Дядина, Ю.А. Пигарева, С.В. Виллевальде

Органический гиперинсулинизм (гипогликемическая болезнь) - редкое заболевание (1-4 случая на 1 млн населения), характеризующееся гипогликемическими состояниями, нарастающими по частоте и выраженности, купирующимися введением глюкозы. Органический гиперинсулинизм в течение 3-5 лет от его начала приводит к тяжелым и часто необратимым изменениям, являясь причиной выраженной энцефалопатии и

нетрудоспособности. Органический гиперинсулинизм связан с поражением инсулярного аппарата поджелудочной железы. У взрослых его основной причиной является инсулинома (как правило, солитарная опухоль из  $\beta$ -клеток, секретирующая избыточное количество гормона), значительно реже - незидиобластоз. Незидиобластоз - врожденная дисплазия эндокринных клеток. Из незидиобластов, которые внутриутробно формируются из эпителия панкреатических протоков, образуются островки Лангерганса.

Термин «незидиобластоз» был впервые введен G.F. Laidlaw в 1938 г. для описания персистирующей гиперинсулинемической гипогликемии у новорожденных. В 1971 г. Уаковас с соавторами использовали этот термин для описания случаев заболевания поджелудочной железой у 12 новорожденных с необъяснимыми гипогликемическими состояниями. В 1975 г. впервые сообщено о незидиобластозе у взрослого пациента. Первая серия взрослых пациентов (n=6) описана Harness в 1981 г. В настоящее время термин «незидиобластоз» используется для обозначения всех стойких гиперинсулинемий, не вызванных инсулиномами, хотя корректность такого обозначения является спорной. Незидиобластоз, дебютировавший у взрослых, в англоязычной литературе описывают как «синдром неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии» (NIPHS-syndrome).

В основе незидиобластоза лежит ряд генетических аномалий. Наиболее важными являются мутации в смежных генах (SUR1 и Kir6.2) в хромосоме 11, которые кодируют белки, включающие в себя АТФ-чувствительные калиевые каналы в клеточной мембране  $\beta$ -клетки. Другие мутации связаны с генами глюкокиназы и глутаматдегидрогеназы. Кроме того, может наблюдаться потеря материнской матрицы, ингибирующей рост генов в хромосоме 11p15 в сочетании с унаследованными от отца мутациями генов



SUR1 или Kir6.2. Гистологически заболевание характеризуется трансдифференцировкой клеток протокового эпителия в  $\beta$ -клетки.

Определение наличия инсулиномы или незидиобластома поджелудочной железы как причины органического гиперинсулинизма, степени злокачественности опухоли на дооперационном этапе имеет важное значение для прогноза и определения объема хирургического лечения.

С., 28 лет, без вредных привычек, инвалид 2 группы, с посттравматической эпилепсией, органическим гиперинсулинизмом, гистологически подтвержденным незидиобластомой поджелудочной железы. Госпитализирована экстренно 05.02.2014 в связи с эпизодом потери сознания. Считает себя больной с июня 2012 г., когда стала отмечать приступы потливости, сильного чувства голода, тремора верхних конечностей, помрачения сознания на фоне гипогликемии до 1,5 ммоль/л, без четкой связи с приемом пищи. Больная была направлена в ЭНЦ, где в октябре 2012 г. на основании синдромной и топической диагностики был выявлен органический гиперинсулинизм, высказано предположение о незидиобластоме как причине органического гиперинсулинизма. Пациентке рекомендовали прием пищи каждые 2-3 часа (включая ночное время), дополнительное питание (хлебо-булочные изделия, макаронные изделия, каша, картофель, сладкие напитки, фрукты, сахар), в/в введение 40% р-ра глюкозы 40-60 мл при выраженной гипогликемии, р-р сандостатина (октреатид – аналог соматостатина) по схеме (День 1 0,05 мг п/к утром, Дни 2-6 утром и вечером, с Дня 7 - по 100 мг 3 р/д). Однако назначения не были выполнены в связи с лекарственной непереносимостью.

С учетом тяжести гипогликемического синдрома пациентка была направлена на хирургическое лечение в онкологическое хирургическое отделение Клиники

факультетской хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В ноябре 2012 г. выполнена ревизия органов брюшной полости, резекция хвоста поджелудочной железы. При интраоперационном УЗИ поджелудочная железа равномерно увеличена в размерах, диффузная гиперэхогенность ткани в области хвоста. В области головки железы, ближе к перешейку участок гиперэхогенности диаметром 1 см. Четко очаговых образований в поджелудочной железе не выявлено. При гистологическом исследовании резецированного участка хвоста поджелудочной железы картина диффузного незидиобластоза, иммуногистохимически - диффузный незидиобластоз с наличием  $\beta$ - и  $\alpha$ -клеточных микроаденом.

Со второй половины 2013 г. у пациентки возобновились приступы гипогликемии и к началу 2014 г. стали ежедневными, пациентке был установлен подключичный катетер для постоянной инфузии глюкозы. В феврале 2014 г. пациентка предприняла попытку уехать для лечения в Израиль, где планировалось возможное оперативное лечение, из-за финансовой несогласованности была вынуждена в тот же день вернуться обратно. На обратном пути в самолете развился эпизод гипогликемии до 2,5 ммоль/л, самостоятельно ввела 40 мл 40%- глюкозы. По прилету в Москву была госпитализирована в ГКБ №64.

Образование среднее. Занималась народными танцами. В 1997 г. (11 лет) – закрытая черепно-мозговая травма, посттравматическая энцефалопатия, симптоматическая эпилепсия с генерализованными припадками, многолетняя терапия противосудорожными препаратами, в том числе карбамазепином.

При поступлении состояние средней тяжести. Телосложение правильное, конституция нормостеническая. Кожные покровы физиологической окраски, влажные, высыпаний нет. Отеков нет. Костно-мышечный аппарат без видимых изменений. АД 110/70 мм рт.ст., ЧСС 80 уд./мин, Пульс ритмичный. Язык чистый, влажный. Частичная

вторичная адентия, резцы на верхней челюсти отсутствуют (со слов больной за последние 6 месяцев потеряла 4 зуба). Живот обычной формы, симметричен, при пальпации мягкий, безболезненный. Патологические образования в брюшной полости не пальпируются. Размеры печени по Курлову 9x8x7 см. Край печени безболезненный, закругленный мягкий, ровный. Селезенка не пальпируется. Стул нормальный, без патологических примесей. В правой подключичной области установлен центральный катетер, без признаков воспаления.

Общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи без патологических изменений. Без инфузии глюкозы гипогликемия до 1,9 ммоль/л развивалась через 40-50 мин. При УЗИ поджелудочная железа доступна осмотру только в области головки и тела, в пределах видимости не увеличена, контуры ровные, нечеткие. Паренхима диффузно неоднородна. КТ-признаки опухолевого поражения поджелудочной железы с ростом вдоль воротной и нижней полой вен (мягкотканная структура неправильной формы с относительно четкими полициклическими контурами, замещающая головку, тело и большую часть хвоста поджелудочной железы, обрастает воротную вену, сопровождает ее до ворот печени, частично обрастает селезеночную артерию, распространяется назад до полой вены, спускается вдоль нее до уровня L2-L3 диска). При ЭГДС выявлена острая язва антрального отдела желудка 6x4 мм.

Таким образом, за весь период болезни ведущим клинико-лабораторным проявлением являлась гипогликемия. Все причины, приводящие к гипогликемии, можно разделить на несколько групп:

- при дефиците гормонов (пангипопитуитаризм - снижение секреции адренокортикотропина, пролактина, соматотропина, фоллитропина,

лютропина, тиреотропина; глюкокортикоидов, катехоламинов, глюкагона);

- связанные с повышением потребления глюкозы (инсулинома, незидиобластоз);
- при дефиците ферментов (дефект фермента глюкозо-6-фосфатазы (болезнь Гирке), дефицит амило-1,6-глюкозидазы, дефект печеночной фосфорилазы (болезнь Герса), недостаточность гликогенсинтетазы, недостаточность фосфоэнолпируваткарбокскиназы)

Алгоритм обследования пациента с органическим гиперинсулинизмом предполагает синдромальную и топическую диагностику. Для синдромальной диагностики используются следующие критерии: уровень глюкозы, инсулина, С-пептида, проба с голоданием. Важное диагностическое значение имеет «триада Уиппла»: возникновение приступов гипогликемии после длительного голодания или физической нагрузки; снижение уровня гликемии во время приступа  $<1,7$  ммоль/л у детей до двух лет,  $<2,2$  ммоль/л - старше двух лет; купирование гипогликемии внутривенным или пероральным приемом растворов глюкозы.

При обследовании в ЭНЦ (ноябрь 2012 г.) у пациентки выявлено повышение уровня инсулина до 40,7 мкЕ/мл (норма 2,3-26,4), С-пептида до 9,99 нг/мл (норма 1,1-4,4), инсулиноподобного фактора роста (ИПФР) до 528,1 нг/мл (норма 88,0-250,0), АКТГ до 79,9 мг/мл (норма 7,0-66,0), пролактина до 4725 мЕд/л (норма 90,0-540,0), соматотропного гормона (СТГ) до 12,7 нг/мл (норма 0,06-6,88), кальцитонина до 14,9 пг/мл (норма 0-10,9). Длительность пробы с голоданием (период до появления гипогликемии) - 1,5 часа; в момент завершения пробы С-пептид 10,8 нг/мл, инсулин 195,2 мкЕ/мл, гликемия 2,3 ммоль/л. Повышение уровней СТГ и ИПФР расценено как

следствие гиперинсулинизма и частых гипогликемических состояний.

Для топической диагностики (дифференциальной диагностики между инсулиномой и незидиобластомом) используют следующие методы исследования: до оперативного лечения - УЗИ, в том числе эндоскопическое, компьютерную томографию, сцинтиграфию всего тела с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом, ангиографию и артериально-стимулированный забор крови; интраоперационно – УЗИ. Основная проблема заключается в отсутствии методов визуализации достаточно чувствительных, чтобы отличить очаговое от диффузного поражения поджелудочной железы до операции. Во многих случаях новообразования малы (от 3 до 10 мм) и не могут быть обнаружены с помощью наиболее распространенных методов исследования.

При неоднократных УЗИ поджелудочной железы объемных образований не выявлялось. В ноябре 2012 г. при эндоскопическом УЗИ (2012 г.) неотчетливо лоцировалось гипоехогенное образование диаметром около 1 см на границе тела и головки по передней поверхности железы, при МСКТ-исследовании брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием – только признаки гиперплазии поджелудочной железы.

Наиболее перспективными современными диагностическими методами предоперационной диагностики являются сцинтиграфия всего тела с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом и ангиография с артериально-стимулированным заборами крови. Сцинтиграфия с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом - это высокоспецифичный метод радионуклидной диагностики для выявления и оценки распространенности новообразований с высокой плотностью соматостатиновых рецепторов. Используется для первичной диагностики нейроэндокринных опухолей, оценки эффективности лечения нейроэндокринных опухолей в динамике, определения рецепторного статуса нейроэндокринной

опухоли с целью выработки тактики лечения. В настоящее время в Москве методика недоступна.

Ангиографическое исследование (целиакография, верхняя мезентерикография, селективная артериография ветвей чревного ствола) и артериально-стимулированный забор крови - это взятие проб крови из правой печеночной вены через 30 секунд, 1, 2 и 3 минуты после внутриартериальной стимуляции различных отделов поджелудочной железы глюконатом кальция (секретогонин инсулина, доза 1,8-3,6 мг) с последующим определением в пробе крови уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ). Минимальное время между стимуляциями различных артериальных бассейнов - не менее 5-10 минут после взятия последней пробы крови при предыдущей стимуляции. Чувствительность сочетанного исследования 88-95%. Достоверным считается повышение уровня ИРИ после стимуляции соответствующей зоны поджелудочной железы более чем в 2 раза по сравнению с его уровнем в печеночной вене до введения кальция. У пациентки в ноябре 2012 г. выявлено диагностически значимое повышение уровня инсулина в крови из проксимальной части селезеночной артерии и гастродуоденальной артерии, что свидетельствовало об инсулинпродуцирующей опухоли на границе головки и тела поджелудочной железы.

Эндокринные панкреатические опухоли могут быть компонентом синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа. Методом ПЦР и последующего прямого секвенирования проведен анализ экзонов 2-10 и примыкающих участков интронов гена MEN 1. Мутаций не выявлено. Таким образом, в ноябре 2012 г. у пациентки был верифицирован органический гиперинсулинизм. Учитывая результаты селективного забора крови после внутриартериальной стимуляции различных отделов поджелудочной железы и эндоскопического УЗИ,

предполагалось наличие инсулинпродуцирующей опухоли на границе головки и тела.

В качестве медикаментозного лечения органического гиперинсулинизма обсуждаются препараты, подавляющие секрецию инсулина: октреотид (аналог соматостатина) парентерально, диазоксид (ингибитор калиевых каналов), нифедипин. Однако в подавляющем большинстве случаев консервативное лечение незидиобластома оказывается неэффективным и возникает необходимость в хирургическом лечении.

Резекция хвоста поджелудочной железы пациентке была выполнена в ноябре 2012 г. При интраоперационном УЗИ поджелудочная железа равномерно увеличена в размерах, диффузная гиперэхогенность ткани в области хвоста. В области головки железы, ближе к перешейку участок гиперэхогенности диаметром 1 см. Четко очаговых образований в поджелудочной железе не выявлено. Окончательный диагноз устанавливается на основании комплексного морфологического исследования, включающего гистологическое и иммуногистохимическое исследование, электронную микроскопию. Основными гистологическими критериями незидиобластома у взрослых являются:  $\beta$ -клетки с увеличенными и гиперхромными ядрами и богатые прозрачной цитоплазмой в большинстве островков, новообразование островков из протоков, гипертрофия островков, протоково-инсулярный комплекс, отсутствие пролиферативной активности Ki-67 антигена (MIB-1) эндокринных клеток.

При гистологическом исследовании резецированного (2012 г.) участка поджелудочной железы определялось большое количество часто бесформенных мелких, средних и очень крупных островков, микроаденом, в том числе трабекулярного строения с кистозной трансформацией, небольших скоплений и отдельных диффузно рассеянных в паренхиме железы эндокринных клеток. Наличие

островковоподобных комплексов, в микроаденомах – клетки с заметно увеличенными ядрами. При иммуногистохимическом исследовании с маркерами нейроэндокринной дифференцировки и антителами к гормонам (инсулину, глюкагону и соматостатину) выявлялись эндокринные инсулин- и глюкагон-секретирующие клетки, рассеянные в паренхиме железы и локализованные в междольковых и внутридольковых протоках. Обращало на себя внимание то, что большинство микроаденом представляло собой почти моногормональные  $\alpha$ -клеточные островки с небольшим числом инсулин-продуцирующих  $\beta$ -клеток. Встречались соматостатин-продуцирующие островки средних размеров, а также островки с нормальным топографическим распределением островковых клеток. Таким образом, в удаленной ткани поджелудочной железы наблюдалась картина диффузного незидиобластоза с наличием  $\beta$ - и  $\alpha$ -клеточных микроаденом.

Итак, диагноз незидиобластоза поджелудочной железы с дебютом во взрослом возрасте у пациентки был установлен только на основании комплексного морфологического исследования после оперативного лечения. При незидиобластозе по возможности производится резекция 70% ткани поджелудочной железы, что дает пациенту шанс избежать в дальнейшем развития сахарного диабета. В случае неэффективности (возобновлении гипогликемии) производят субтотальную (90%) или даже тотальную резекцию поджелудочной железы. При обсуждении каждого оперативного вмешательства надо решать вопрос между «слишком много» и «слишком мало». Стоит обратить внимание на то, что риск от повторной операции может быть меньшим, чем последующая жизнь с тяжелой формой сахарного диабета.

В Клинике факультетской хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 1988-2005 гг. прооперировано 126



больных (84 женщины, возраст  $44,5 \pm 4,2$  года) с органическим гиперинсулинизмом. Причиной заболевания была инсулинома у 114 (90,5%) пациентов, гиперплазия  $\beta$ -клеток и микроаденоматоз (незидиобластоз) - у 12 (9,5%) больных. С помощью артериально-стимулированного забора крови выявлено 108 (89,3%) из 121 «зоны гиперинсулинизма». Сочетанная радиологическая диагностика (ангиография и артериально-стимулированный забор крови) позволила точно локализовать опухоль или зону гиперплазии  $\beta$ -клеток в 96,8% случаев.

В 1975-2005 гг. 128 пациентов (14-89 лет, 62% женщин) с органическим гиперинсулинизмом прооперированы в Университетской клинике Дюссельдорфа. В большинстве случаев имелись типичные симптомы гипогликемии. Между появлением первых симптомов и диагностикой заболевания прошло несколько месяцев, а иногда и лет. У 123 пациентов была диагностирована инсулинома, у 4 больных - на основании гистологических исследований был достоверно подтвержден незидиобластоз (1 пациент отказался от участия в исследовании). Пациенты с незидиобластозом и инсулиномой не различались по клиническим проявлениям и функциональным тестам. После оперативного лечения у двоих пациентов в дальнейшем наблюдалась стойкая нормогликемия. У двух других пациентов эпизоды гипогликемии повторялись как в случае дистальной резекции поджелудочной железы, так и в случае субтотальной (90%) резекции.

Предложен следующий алгоритм хирургического лечения пациентов с органическим гиперинсулинизмом (рис. 1).

У представленной пациентки гипогликемические состояния возобновились через 6 мес после оперативного лечения и прогрессировали по выраженности и длительности до потребности в постоянной внутривенной инфузии глюкозы. Учитывая гистологически верифицированный

диагноз незидиобластога, данные КТ (опухолевое поражение поджелудочной железы с ростом вдоль воротной и нижней полой вен), планировалось повторное хирургическое лечение. 19.03.2014 выполнена дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы, спленэктомия. При ревизии брюшной полости большая кривизна желудка плотно спаяна с селезенкой, которая «замурована» в спайках по типу панцирного висцероза. Поджелудочная железа диффузно увеличена (до 15x4x3 см), плотная. В области хвоста поджелудочной железы, вблизи стенки желудка - каменистой плотности участок 3x2 см, предположительно место взятия биопсии при предыдущей операции. Поджелудочная железа пересечена на уровне головки вдоль «подковы» двенадцатиперстной кишки с оставлением 15% ее ткани. При гистологическом исследовании ткани поджелудочной железы выявлена выраженная пролиферация островков, очаги метаплазии протокового эпителия с образованием мелких островковоподобных структур. Морфология соответствует незидиобластозу поджелудочной железы. Ранний послеоперационный период без осложнений. Эпизодов гипогликемии не отмечалось. Пациентка выписана под наблюдение онколога, эндокринолога по месту жительства.

Целью описания данного клинического случая является демонстрация редкой причины органического гиперинсулинизма – незидиобластога поджелудочной железы с дебютом во взрослом возрасте. Представлен алгоритм обследования пациентов с органическим гиперинсулинизмом с целью дифференциальной диагностики очагового (инсулиномы) и диффузного (незидиобластога) поражения поджелудочной железы. Обсуждены консервативные (имеющие крайне ограниченное значение) и хирургические подходы к лечению пациентов с органическим гиперинсулинизмом.

Незидиобластоз у пациентки С. как причина органического гиперинсулинизма был верифицирован только на основании гистологического и иммуногистохимического исследований после частичной резекции поджелудочной железы. После резекция части хвоста поджелудочной железы симптомы гипогликемии возобновились через 6 мес и прогрессировали по частоте, длительности и выраженности до потребности в постоянной инфузионной терапии глюкозой, что потребовало повторного хирургического лечения – субтотальной резекции поджелудочной железы. Гистологически незидидобластоз подтвержден.

#### Литература

1. Егоров А.В., Кузин Н.М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Практическая онкология. 2005;4:206–212.
2. Кондрашин С.А., Егоров А.В., Пашкова И.Л., Майорова Е.М. Ангиография и артериально-стимулированный забор крови в топической диагностике органического гиперинсулинизма. Диагностическая и интервенционная радиология. 2008;2:13–30.
3. Органический гиперинсулинизм. Под ред. Н.А. Майстренко. СПб.:ЭЛБИ-СПб, 2004–98 с.
4. Witteles R.M., Straus F.H., Sugg S.L. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia. An important clinical entity and continuing treatment dilemma. Arch Surg. 2001;136:656–63.
5. Jabri A.L., Bayard C. Nesidioblastosis associated with hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: Review of the literature. Eur J Intern Med. 2004;15:407–10.
6. Anlauf M., Wieben D., Perren A., et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis. Am J Surg Pathol. 2005;29:524–33.

7. Cryer P.E., Axelrod L., Grossman A.B., et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:709.
8. Qintar M., Sibai F., Taha M. Hypoglycemia due to an adult-onset nesidioblastosis, a diagnostic and management dilemma. *Avicenna J Med.* 2012;2:45–7.
9. Then C., Nam-Apostolopoulos Y.C., Seissler J., Lechner A. Refractory idiopathic non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia in an adult: case report and review of the literature. *JOP.* 2013;14(3):264–8.

**Миксома левого предсердия у больной с  
длительным наблюдением у психоневролога с  
кардиальными жалобами**

Х.Р. Кафарова, И.М. Балабаненко,  
Л.А. Горева, А.Ф. Сафарова, Т.В. Лобжанидзе

Миксома является наиболее распространенной первичной доброкачественной опухолью сердца [1]. Миксомы представляют собой внутрисердечные блестящие полипоидные массы, возникающие чаще всего из межпредсердной перегородки в левом предсердии. Они состоят из звездчатых полигональных миксоматозных клеток с богатой мукополисахаридом матрицей [2]. Эти опухоли могут быть спорадическими (93% случаев) или семейными с наследованием по аутосомно-доминантному типу. Кроме того, некоторые пациенты с миксомой могут иметь целый комплекс аномалий, который включает лентиго, пигментированные невусы, множественные веснушки, первичную гиперплазию коры надпочечников, миксоматозные фиброаденомы молочных желез, опухоли

яичек, аденомы гипофиза, сопровождающиеся акромегалией. Пациенты с этими синдромами более молодые, чем пациенты со спорадической миксомой и имеют существенно более высокую частоту возникновения желудочковых, множественных, биатриальных, рецидивирующих и семейных миксом сердца, а также чаще могут иметь эндокринные опухоли. [1]. По разным данным, миксомы составляют до 50% от числа всех доброкачественных опухолей сердца [3]. Миксома может возникнуть в любом возрасте, но обычно встречается у людей от 30 до 60 лет, и в два раза чаще у женщин, чем у мужчин [4, 5]. Она обычно развивается в левом предсердии (75%), реже в правом (15-20%), как правило, прикреплена к межпредсердной перегородке в области овальной ямки [3-6]. Согласно одной из концепций морфогенеза миксом, это новообразование возникает в результате опухолевой трансформации эндотелиоцитов мелких артерий коронарного русла [3].

Проявления миксом варьируют в зависимости от размера, местоположения и подвижности опухоли. Возможны неспецифические симптомы: лихорадка, усталость, боли в суставах, боль в мышцах и потеря веса [3, 4]. Пациенты с миксомой сердца могут иметь разнообразные неврологические синдромы [2, 7], описаны: ухудшение памяти, сильные головные боли, головокружения, гемипарезы, центральный парез лицевого нерва, диплопия, бледность диска зрительного нерва, полная потеря зрения, атаксия, афазия, анозогнозия [8]. Системная эмболия является частым проявлением (29%) у этой категории больных. Эмболия наиболее часто поражает сосуды головного мозга, приводя к инсультам (21%) [2, 10]. Вероятность эмболизации определяется подвижностью, а не размером опухоли [2, 9]. Внезапная сердечная смерть может быть результатом либо полной обструкции отверстия митрального клапана или инфаркта миокарда в результате эмболии коронарных артерий [4]. Связь миксомы сердца с

церебральной эмболией описана многими авторами [2, 10, 11], однако, есть и другие более редкие неврологические осложнения, такие как аневризма сосудов головного мозга [2, 11, 12], миксоматозные метастазы [2, 9], формирование кавернозных мальформаций головного мозга [2, 13].

При физическом обследовании может выслушиваться как диастолический (в 75 % наблюдений), так и систолический (50%) шумы в проекции предсердно-желудочковых клапанов, меняющие свою интенсивность при изменении положения тела больного, а иногда может быть слышно, как опухолевой масса проходит через атриовентрикулярное (АВ) отверстие, так называемый "tumor plop" - "хлопок" опухоли [3, 4]. Однако, описаны случаи, когда миксомы огромных размеров не давали шумов при аускультации и были случайными находками [14]. Данные электрокардиографии неспецифичны, в то время как ЭХОКГ является основным методом визуализации. Магнитно-резонансная томография, благодаря высокой разрешающей способности позволяет идентифицировать небольшие опухоли и кальцификаты в них [4].

Оперативное вмешательство является методом выбора в лечении опухолей сердца (в т.ч. миксом), и во многих случаях приводит к полному излечению. В 1-5% случаев после операции возможен рецидив или вторичный рост опухоли. К возможным причинам вторичной опухоли относятся неполная резекция первичной опухоли с продолжающимся ростом и рост из "претуморозного" очага. В связи с этим некоторые хирурги выполняют иссечение всей области овальной ямки и последующую реконструкцию дефекта межпредсердной перегородки с целью удаления всех предположительно "претуморозных" клеток. Альтернативой этому методу предлагается лазерная фотокоагуляция области в 1 см вокруг резецированной первичной опухоли. Хорошие долгосрочные результаты также наблюдаются при обычном иссечении первичной опухоли и небольшой зоны вокруг ее

основания. Оказалось, что приблизительно у 7% пациентов с семейным анамнезом миксомы, наличием комплекса аномалий (в т.ч. лентиго, невусов, узловой гипертрофии коры надпочечников и др.) или множественными одновременно появившимися опухолями частота возникновения вторичных опухолей составляет 12-22 %, в то время как у больных спорадической миксомой предсердий только 1%. [1]

Приводится наблюдение миксомы левого предсердия больших размеров с динамической обструкцией левого АВ-отверстия и последующим оперативным вмешательством с протезированием митрального клапана.

Пациентка 42 лет, работник социальной сферы, курильщица, обратилась в клинику в связи с жалобами на сердцебиение, нарастающую одышку, периодическое повышение АД до 160/95 мм рт. ст.

На фоне длительного стресса с жалобами на тревожное состояние, ночные панические атаки, сопровождающиеся одышкой, сердцебиением, тремором, повышенной потливостью, и боли в животе разнообразного характера была госпитализирована в 2000 году в клинику неврозов с астено-невротическим синдромом и синдромом раздраженной толстой кишки. Курсы лечения повторяла 4 года подряд, была достигнута стойкая ремиссия.

В ноябре 2013 года после психо-эмоционального стресса вновь появились сердцебиение, одышка, эпизодическое повышение АД, боли в животе и тревожность, в связи с чем и была направлена в нашу клинику для уточнения диагноза и лечения.

Объективно: гиперстеническое телосложение, избыточная масса тела, кожные покровы бледно-розовые, теплые, сухие, высыпаний нет, симметричные отеки нижних конечностей до уровня колен, суставы не изменены. При перкуссии ясный легочный звук, аускультативно дыхание везикулярное. Пульс частый, ритмичный,

удовлетворительного наполнения и напряжения. ЧСС 100 уд/мин, АД 130/80 мм рт. ст. Границы сердца в пределах нормы. При аускультации тоны ясные, ритмичные, усиление I тона, диастолический шум на верхушке. Язык чистый, влажный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется.

В крови - гипохромная микроцитарная железодефицитная анемия легкой степени (Hb 112 г/л, Fe 6,1 мкмоль/л), ЛПНП 3,65 ммоль/л, глюкоза натощак 6,90 ммоль/л, повышение СА-125 до 45 МЕ/мл (N 0-35). На ЭКГ вертикальное положение ЭОС. При ХМ ЭКГ ритм синусовый, ЧСС средняя 98 уд/мин, максимальная - 144, минимальная - 85 уд/мин. Зарегистрировано 20 желудочковых и 17 наджелудочковых экстрасистол.

При ЭХОКГ выявлено расширение ЛП (4,5 см), в котором визуализируется гомогенное эхоплотное подвижное образование (4,4×4,6 см), прикрепленное к нижней трети межпредсердной перегородки, флотирующее в полость ЛЖ с признаками динамической обструкции левого АВ отверстия, ФВ сохранена (62%), расширение ПП (5,1×5,1 см), повышение давления в легочной артерии до 73 мм рт. ст., митральная недостаточность I степени, трикуспидальная недостаточность II степени.

В декабре 2013 года было проведено удаление миксомы левого предсердия и протезирование митрального клапана механическим протезом, в связи с выраженной деформацией створок митрального клапана флотирующей через него опухолью и растяжением левого АВ-отверстия, выполнение аннулопластики было невозможно. Течение послеоперационного периода осложнилось гемотампонадой и пароксизмом фибрилляции предсердий, проводилась пункция полости перикарда и в/в инфузия кордарона с хорошим эффектом. После стабилизации состояния (Hb 131 г/л), проводилась антикоагулянтная терапия в/в гепарином под контролем АЧТВ с последующим переходом на



варфарин. При контрольной ЭХОКГ жидкости в перикарде и плевральной полости не обнаружено, функция протеза митрального клапана нормальная.

Через месяц после выписки из стационара состояние пациентки удовлетворительное, явлений недостаточности кровообращения нет, АД в пределах нормы, нарушения ритма не рецидивировали.

Таким образом, появление тревожности и сердцебиения заставило больную обратиться к психоневрологам и длительно наблюдаться по этому поводу, лечение давало хороший эффект с регрессом симптомов, длительным отсутствием жалоб. ЭХОКГ не проводилась в виду отсутствия подозрений на какое-либо заболевание сердца. Настоящее ухудшение состояния, как и ранее, было вызвано психоэмоциональным перенапряжением, к прежним симптомам присоединилась выраженная одышка и отеки нижних конечностей, что и послужило поводом для направления к кардиологу и обследования. Аускультативная картина имитировала митральный стеноз, что было обусловлено большими размерами опухоли (4,4×4,6 см) и динамической обструкцией левого АВ-отверстия, выявленных при ЭХОКГ.

В литературе есть немногочисленные данные о темпах роста миксом, который может достигать от 1,3 до 6,9 мм/мес [15]. В исследовании MEDLINE, включавшем 107 пациентов с первичной спорадической миксомой, было выявлено, что в среднем рост опухоли составил 4,9 мм/мес [16]. Учитывая длительное отсутствие клинических симптомов у пациентки, можно предположить, что миксома ЛП у пациентки развилась в течение последнего года. Таким образом, можно обсуждать настоящее клиническое наблюдение, как вариант быстрого роста миксомы ЛП с появлением симптомов недостаточности кровообращения при достижении опухолью больших размеров и динамической обструкции ею левого АВ-отверстия.

В настоящее время нет рекомендаций относительно последующего наблюдения пациентов, подвергшихся оперативному удалению миксомы. Долгосрочный прогноз при спорадических миксомах благоприятный, рецидив в первые 3 года после вмешательства составляет 1-5%, после 4-х лет – еще меньше. Чаще рецидивируют семейные миксомы (20% случаев), миксомы с нетипичным расположением, или возможен вторичный рост при неполном иссечении опухоли [17]. Поэтому в течение первых 1-3 лет после оперативного лечения рекомендовано регулярное проведение ЭХОКГ для раннего выявления возможного повторного образования опухоли [3, 4].

### Литература

1. In Braunwald's heart disease. McManus B. The primary tumors of the heart. 2012, 1638-1651.
2. Xu O., Zhang X., Wu P., et al. Multiple intracranial aneurysms followed left atrial myxoma: case report and literature review. *J Thorac Dis.* 2013; 5(6): E227-E231. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.27
3. Моисеев В.С., Моисеев С.В., Кобалава Ж.Д. Болезни сердца. МИА, 2008. С. 347-351.
4. Layton S., Ripley D.P., Bellenger N.G. A Patient's Journey: Left atrial myxoma. *BMJ* 2013; 347:f4430 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4430>
5. Fisicaro A., Slavich M., Agricola E., et al. Acute pulmonary edema caused by a giant atrial myxoma. *Case Rep Med.* 2013;904952. doi: 10.1155/2013/904952.
6. Mlika M., Ben Youssef A., Hamrouni R., et al. Diagnosis and clinical course of cardiac myxoma. *Pathologica.* 2013;105:66-8.
7. Livi U., Bortolotti U., Milano A., et al. Cardiac myxomas: results of 14 years' experience. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;32:143-7.

8. Knepper L.E., Biller J., Adams H.P., et al. Neurologic manifestations of atrial myxoma. A 12-year experience and review. *Stroke*. 1988;19:1435-1440 doi: 10.1161/01.STR.19.11.1435
9. Lee V.H., Connolly H.M., Brown R.D. Central nervous system manifestations of cardiac myxoma. *Arch Neurol*. 2007;64:1115-20.
10. Kebede S., Edmunds E., Raybould A. A large left atrial myxoma causing multiple cerebral infarcts. *BMJ Case Rep*. 2013; bcr2013010007. doi: 10.1136/bcr-2013-010007.
11. Messouak M., Zaam A., Maaroufi M., et al. Cardiac myxoma complicated with cerebral aneurysms and revealed by an ischemic stroke. *Rev Neurol*. 2011;167:150-4.
12. Srivastava S., Tewari P. Stroke associated with left atrial mass: Association of cerebral aneurysm with left atrial myxoma! *Ann Card Anaesth*. 2014;17:56-8.
13. Sharma S., Tsyvine D., Maldjian P.D., et al. An intriguing co-existence: atrial myxoma and cerebral cavernous malformations: case report and review of literature. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:110.
14. Nishizaki Y., Yamagami S., Myojin M., et al. A murmur-free giant myxoma discovered incidentally on abdominal ultrasonography. *Intern Med*. 2013;52:2529-31.
15. Vaziri A., and Douthwaite H. Rapidly growing left atrial myxoma: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2011, 5:417 doi:10.1186/1752-1947-5-417
16. Walpot J., Shivalkar B., Rodrigus I., et al. Atrial myxomas grow faster than we think. *Echocardiography*. 2010;27:E128-E131.
17. Sheng W.B., Luo B.E., Liu Y., et al. Risk factors for postoperative recurrence of cardiac myxoma and the clinical managements: a report of 5 cases in one center and review of literature. *Chin Med J (Engl)*. Aug 2012;125(16):2914-8.

**Массивные отложения уратов (подагра) в тонкой кишке,  
брыжейке и легких картиной подозрительной на  
опухоль больного хронической сердечной  
недостаточностью**

А.А. Петров, Е.А. Семина,  
Т.М. Демидова, А.А. Шаваров

Образование депозитов кристаллов моноурата натрия – характерный признак подагры. [1]. В литературе имеются единичные наблюдения, описывающие отложения уратов во внутренних органах без поражения суставов. Приводим наше наблюдение.

Пациент М., 52 лет, с анамнезом гипертонической болезни, двумя перенесенными инфарктами миокарда, анемией тяжелой степени был госпитализирован в связи с декомпенсацией бивентрикулярной хронической сердечной недостаточности (ХСН).

За год до этого пациент был госпитализирован по поводу тяжелой железодефицитной анемии. При колоноскопии в области баугиниевой заслонки было обнаружено плотное бугристое образование красного цвета диаметром около 3 см без сужения просвета толстой кишки, при биопсии которого определялась фрагментация тканей. При гистологическом исследовании ткани образования признаков опухолевого роста обнаружено не было. По данным цитологического исследования нельзя было исключить гастроинтестинальную стромальную опухоль. При лапаротомии с ревизией органов брюшной полости, на всем протяжении тонкой кишки определялись опухолевидные образования размерами до 0,5-1,5 см, растущие внутрь просвета кишки; в области баугиниевой заслонки опухолевидное образование пролабировало в слепую кишку. В брыжейке тонкой кишки забрюшино определялись пакеты лимфоузлов, при гистологическом исследовании одного из

которых были выявлены клетки с овально-округлыми ядрами, подозрительные на наличие гастроинтерстициальной стромальной опухоли. При КТ очаговых образований в легких не выявлено. На основании полученных данных был установлен диагноз: множественные опухоли тонкой и слепой кишок.

Ухудшение состояния за две недели до госпитализации в виде нарастания одышки при минимальной физической нагрузке, отеков на нижних конечностях до верхней трети голеней. Постоянную лекарственную терапию не получал, периодически прием каптоприла (при повышении цифр артериального давления выше 160/100 мм рт. ст.), аспирин.

Состояние при поступлении тяжелое. Пониженного питания. Возбужден, медикаментозно седирован. Видимые слизистые бледные с желтушным оттенком. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Симметричные отеки нижних конечностей до верхней трети голеней. Температура 36,7<sup>0</sup>С. Пульс симметричный, ритмичный, слабого наполнения, 100 уд/мин, АД 80/40 мм рт. ст.

При перкуссии легких перкуторный легочный звук с притуплением в нижних отделах обоих легких. Дыхание жесткое, единичные влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких. ЧДД 30/мин. I тон сердца ослаблен, расщепление II тона в проекции a. pulmonalis, на верхушке – короткий систолический шум второй степени громкости с проведением в левую подмышечную область. Живот мягкий, безболезненный, пальпировалось плотноватое образование в надпупочной области. Размер печени по Курлову 12×8×7 см.

В анализах крови обращали на себя внимание снижение уровня гемоглобина до 43 г/л (нормоцитоз, гипохромия), повышение уровней лейкоцитов и тромбоцитов, СОЭ, D-димера, активированного частичного тромбопластинового времени, глюкозы, повышение тропонина I до 0,037 нг/мл (табл. 1).

При эхокардиографическом исследовании (ЭХО-КГ) выявлено снижение фракции выброса (ФВ) до 35%, нарушение локальной сократимости левого желудочка (дискинез верхушечных, акинез средне-перегородочных отделов), расширение всех полостей (ЛП 4,7 см, КДР 5,8 см, КСР 4,4 см, ПП 5,6x5,7 см, ПЖ 3,0 см, митральная регургитация 3 степени, трикуспидальная регургитация 3-4 степени, гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка 158 г/м<sup>2</sup>), легочная гипертензия 3 ст. (систолическое давление в легочной артерии 80 мм рт. ст.)

Таблица 1. Лабораторные показатели при поступлении

Показатель	Значение	Норма
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	<b>10,7</b>	4,0 – 9,0
Гемоглобин, г/л	<b>43,0</b>	130 – 160
MCV, фл	81,1	80 – 95
MCH, пг	<b>20,9</b>	27 – 31
Тромбоциты, $10^9$ /л	<b>819</b>	150 – 400
СОЭ, мм/час	<b>100,0</b>	2 – 10
Креатинин, мкмоль/л	89	59 – 104
СКФ (MDRD)	84,4	90 – 140
АСТ, Ед/л	15,0	0 – 50
АЛТ, Ед/л	32	0 – 50
D-димер нг/мл	<b>1002</b>	0 – 250
Тропонин I, нг/мл	<b>0,037</b>	0,000 – 0,010

На электрокардиограмме (ЭКГ) – ритм синусовый, ЧСС 100 уд/мин, электрическая ось сердца отклонена влево, отрицательные зубцы Т в отведениях I, aVL, депрессия сегмента ST в отведениях V4-V6 до 0,5 мм.

В связи с отсутствием значимой динамики при сравнении с предыдущей ЭКГ, повышение уровня тропонина I расценено в рамках тяжелой ХСН. С учетом онкопатологии,

повышенным уровнем D-димера (4 ВГН), высокой легочной гипертензии не исключалась тромбоэмболия легочной артерии как причина декомпенсации ХСН и положительного тропонина.

Пациенту проводилась инотропная поддержка допамином, парентеральная антибактериальная терапия (ципрофлоксацин+сульгасин) по поводу возможной пневмонии (аускультативная картина в легких, лейкоцитоз). Однократно вводился лазикс. Антикоагулянтная терапия не была начата до планировавшейся ФГДС для исключения желудочно-кишечного кровотечения. Несмотря на проводимую терапию, через 6 часов после поступления наступила смерть на фоне нарастающих явлений сердечно-легочной недостаточности.

На основании полученных данных были диагностированы опухоль кишечника, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь с гипертрофией левого желудочка, ТЭЛА, нижнедолевая пневмония, отек легких.

При патологоанатомическом исследовании в обоих легких, во всех долях, отмечались округлые образования правильной формы, с четкими, ровными границами, серовато-желтого цвета, эластической консистенции, диаметром до 1 см, в тонкой кишке выявлены множественные выпячивания стенки диаметром до 2 см, в области баугиниевой заслонки обнаружено образование сероватого цвета, размерами 3,0x2,5 см, в брыжейке единый бугристый конгломерат размерами 17x12 см из образований правильной формы, мягко-эластической консистенции. В сердце отмечен стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, гипертрофия миокарда.

При гистологическом исследовании в тканях легких и тонкой кишки выявлены образования, подозрительные на подагрические тофусы (рис. 1). При световой поляризующей микроскопии содержимого этих образований выявлены

игловидные кристаллы моноуратов, имеющие отрицательное двойное лучепреломление.

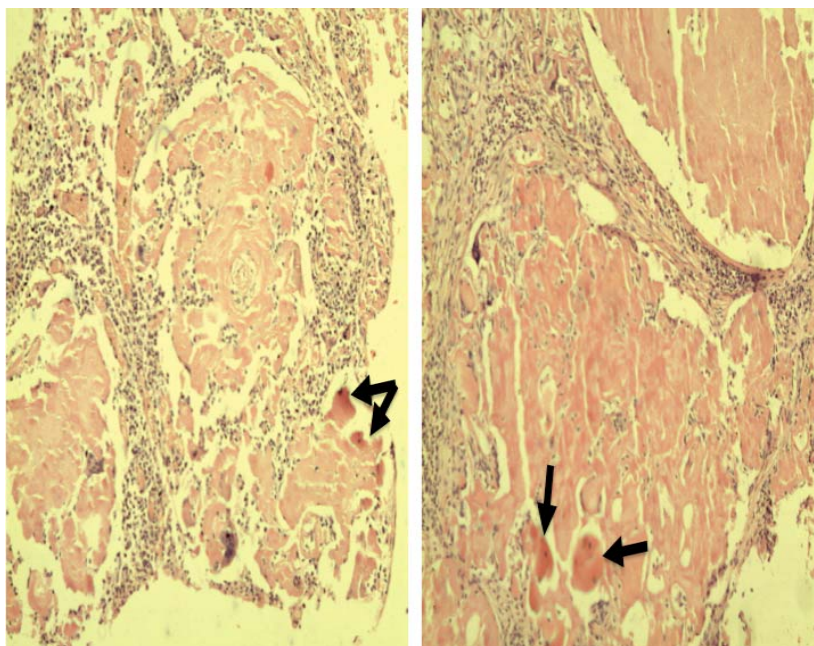


Рисунок 1. Гистологическая картина биоптата легких (А) и тонкой кишки (В).

*Панель А:* В препаратах фрагмента легкого сохранная легочная ткань с явлениями умеренного пневмосклероза и эмфиземы располагаются, накопления кристаллов мочевой кислоты гомогенно розового цвета, окруженные валом воспалительного инфильтрата из лимфо-плазмоцитарных элементов с примесью многоядерных гигантских клеток типа инородных тел (указаны стрелками). *Панель В:* В препаратах фрагмента стенки кишечника располагаются кристаллы мочевой кислоты гомогенно розового цвета, окруженные валом воспалительного инфильтрата из лимфо-плазмоцитарных элементов с примесью многоядерных гигантских клеток типа инородных тел (указаны



стрелками), находящиеся в различных слоях стенки кишки, преимущественно за собственной пластинкой слизистой оболочки.

В миокарде выявлены участки разрастания грубоволокнистой соединительной ткани, замещающей мышечные волокна (крупноочаговый кардиосклероз), по периферии рубца кардиомиоциты гипертрофированы, с крупными гиперхромными ядрами, некоторые клетки с признаками жировой дистрофии.

В препаратах почки клубочки обычных размеров, полнокровны, отдельные клубочки уменьшены в размерах, склерозированы, с разрастающейся вокруг соединительной тканью. Отдельные клетки эпителия проксимальных и дистальных канальцев в состоянии гиалиново-капельной дистрофии, просвет канальцев сужен. Сосуды коркового и мозгового вещества почки полнокровные, с диапедезными кровоизлияниями вокруг. Артериолы с утолщенными, гиализированными стенками.

При биопсии тканей, в том числе костного мозга, данных за онкологический процесс не получено. Макроскопических изменений в суставах не обнаружено, в синовиальной жидкости, ткани коленного сустава кристаллы уратов не выявлены. Также не подтвердились пневмония и тромбоз ветвей легочной артерии.

Признаки полнокровия внутренних органов (мускатная печень, цианотическая индурация почек, селезенки) с отеком легких и головного мозга подтверждали, что летальный исход наступил от явлений ХСН на фоне постинфарктного кардиосклероза, гипертонической болезни и анемии.

Учитывая данные световой поляризующей микроскопии содержимого образований легких, тонкой кишки и брыжейки, данных гистологического заключения легких и тонкой кишки установлен патологоанатомический диагноз висцеральной формы подагры.

Первичная или идиопатическая подагра является генетически детерминированным заболеванием, при котором нарушена структура генов, ответственных за синтез ферментов, участвующих в метаболизме пуринов. Дебют заболевания, как правило, у больных старше 40 лет, но имеются описания подагры и у детей. А. Garrod (1876) и S. Bernstein (1948) в своих монографиях описали восемь случаев подагры у детей, чей возраст колебался от 7 до 16 лет [3, 4]. У всех в последующем развился деформирующий артрит и тофусы.

М. Berk (1948) описал тяжелый деформирующий подагрический артрит у пациента 11 лет с типичными рентгенологическими изменениями при нормальном уровне мочевой кислоты в крови, хотя из тофусов были выделены кристаллы урата натрия [5].

Вторичная подагра может возникать при заболеваниях, сопровождающихся интенсивным распадом нуклеиновых кислот или нарушением выведения уратов через почки. К таким заболеваниям относятся сахарный диабет, гемобластозы, гемолитические анемии, псориаз, саркоидоз, хроническая почечная недостаточность. Вторичная подагра может появиться у больных, длительно принимающих некоторые лекарственные препараты (эуфиллин, аспирин, салуретики, цитостатики, кортикостероиды, витамин В<sub>12</sub>, при отравлении солями свинца).

В соответствии с рекомендациями Американской ревматологической ассоциации диагностики подагры [6] наличие тофусов и уратов натрия по данным световой поляризующей микроскопии позволяет установить пациенту достоверный диагноз подагра даже при отсутствии клинических признаков.

Учитывая диагностические критерии подагры В.А. Насонова, М.Г. Астапенко по балльной системе [7], наличие тофусов у нашего пациента соответствует четырем баллам,

что недостаточно для постановки достоверного диагноза подагра.

В развитии клинической картины заболевания выделяются четыре стадии.

*Латентная стадия с бессимптомной гиперурикемией.*

На этой стадии отсутствуют клинические признаки поражения суставов, почек, кожи. У больных выявляют повышенный уровень мочевой кислоты при лабораторных анализах крови или в моче

*Вторая стадия – острый подагрический артрит.*

Впервые возникает острый артрит, как правило, одного сустава. Чаще всего поражается плюснефаланговый сустав первого пальца стопы.

*Межприступный период – третья клиническая стадия подагры.* На этой стадии болезни начинают появляться тофусы (очаговые отложения уратов).

*Четвертая стадия – хронический подагрический артрит.* Наиболее выраженные изменения возникают в суставах, могут появляться тофусы.

Подагрическая нефропатия, которая может развиваться со второй стадии заболевания, встречается у 60-90% больных в виде уrolитиаза, либо интерстициального нефрита [8]. При гистологическом исследовании у нашего больного отсутствовало поражение почек, характерное для подагрической нефропатии, а выявленный нефросклероз являлся следствием неконтролируемой артериальной гипертонии.

Образование тофусов прямо коррелирует с длительностью и выраженностью гиперурикемии и тяжестью поражения почек и чаще наблюдается в хрящевой ткани, синовиальной оболочке, связках [8]. У пациентов с тофусами подагрические атаки возникают реже и протекают легче, чем у больных без тофусов. Раннее начало антигиперурикемической терапии позволяет избежать структурных изменений суставов и предотвратить

формирование тофусов, модифицируя естественное течение подагры.

Тофусы во внутренних органах – редкое явление, наблюдаются, как правило, при выраженных подагрических артритах, крайне редко без подагрического артрита у больных с гиперурикемией на фоне гемобластозов и врожденных дефектов ферментов.

L. Lichtenstein и соавт. (1956) при тщательном патологоанатомическом исследовании описал одиннадцать случаев с образованием конгломератов уратов в тканях межпозвоночных дисков [9]. Также описаны примеры с дегенеративными изменениями межпозвоночных суставов, преимущественно шеи и поясничного отдела 4 и 5 позвонков, с отложением уратов в капсулах, связках, суставном хряще [10, 11]. Описано поражение лобкового симфиза (*symphysis pubica*), у пациентки 89 лет, с подагрическими тофусами на руках и ногах, не получавшей гипоурекимической терапии. В клинической картине превалировала болезненность в области лонного сочленения и фебрильная температура. Диагноз был подтвержден при поляризационной микроскопии участка биоптата симфиза [12].

E. Pund и соавт. описали отложение солей уратов в тонкой кишке, которые были обнаружены при макроскопическом исследовании и подтверждены поляризационной микроскопией [13].

H. Wu и соавт. описали пациентку 37 лет негроидной расы с системной красной волчанкой и люпус-нефритом без подагрического артрита, у которой при КТ было обнаружено образование в толстой кишке. Аспирационная биопсия образования с последующей поляризующей микроскопией выявили кристаллы уратов. Пациентке было выполнена лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия по поводу массивного субсерозного образования поперечно-ободочной кишки, оказавшимся подагрическим тофусом [14].

Чаще в литературе встречаются описания поражения сердца при подагре с локализацией тофусов на митральном клапане, клапане легочной артерии, так же возможно развитие острого подагрического перикардита [15, 16, 18]. Интересно описание пациента с тофусом на створке митрального клапана, ставшим причиной сдавления огибающей коронарной артерии и развития инфаркта миокарда. При морфологическом исследовании миокарда был обнаружен типичный тофус в виде аморфной массы, содержащей мочевую кислоту и ураты и окруженный фиброзной тканью, гигантскими клетками и макрофагами [15]. При тофусах в миокарде описаны также нарушения сердечного ритма и проводимости в виде стойкой желудочковой бигемии и полной атриовентрикулярной блокады, при этом под влиянием урикозурической терапии отмечались регресс желудочковой экстрасистолии и улучшение атриовентрикулярной проводимости [15].

К редким примерам также следует отнести образование кристаллов уратов на конъюнктиве у пациентки с длительным анамнезом подагры [17].

В клинических наблюдениях у пациентов с подагрой нередко описываются анемии. Наиболее вероятными причинами анемии в данном случае могут быть ее алиментарный генез, а также ухудшение всасывания железа из-за наличия тофусов в тонкой кишке [2].

Вторичный характер подагры представляется маловероятным, т.к. данных за миелопролиферативное заболевание, онкологический процесс при патологоанатомическом исследовании получено не было, пациент не получал постоянной лекарственной терапии.

У больного имелась ХСН, при которой отмечают гиперурикемию, причем выраженность последней связана с тяжестью ХСН и определяет неблагоприятный прогноз в отношении жизни. При этом чаще всего отсутствуют проявления артрита и не идёт речь о подагре. У нашего

больного отмечено существенное накопление уратов в тканях лёгких, тонкой кишке и брыжейке именно за последний год, т.е. когда после повторных инфарктов миокарда прогрессировала ХСН. Связать с явлениями ХСН накопление уратов в тканях трудно (ничего подобного в литературе не описано), однако обсуждать такую возможность, по-видимому, можно.

Таким образом, скорее следует считать более вероятным, что у больного имелся редкий вариант первичный подагры с образованием тофусов в легких, брыжейке, тонкой кишке без четких признаков подагрического артрита.

#### Литература

1. Барсукова В.Г., Кудаева Ф.М. Кристаллические артропатии. Подагра. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 372–380.
2. Hawkins C. F., Ellis A., Rawson A. Malignant gout with tophaceous small intestine and megaloblastic anaemia. From the Rheumatism Research Wing, Queen Elizabeth Hospital, Birmingham. *Ann Rheum Dis.* 1965;24:224.
3. Garrod A.B. A Treatise on Gout and Rheumatic Gout. In: 3rd ed. Longmans, London. 1876: 364–394.
4. Bernstein S.S. Gout in early life. *J Mt Sinai Hosp.* 1948;14:747.
5. Berk M.E. Gout: report of an unusual case in a young man. *Amer J Med Sci.* 1948; 215L: 290.
6. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977; 20:895–900.
7. Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В., Моисеев В.С. Основы внутренней медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008–882 с.
8. Schumacher H.R., Chen L.X. Gout and other crystal-associated arthropathy. In: A. Fauci, et al., (eds), *Harrison's*

Principles of Internal Medicine, 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008:2165–68.

9. Lichtenstein L., Scott H.W., Levin M.H. Pathologic changes in gout: survey of eleven necropsied cases. *Amer J Path.* 1956;32:871.
10. Talbott J.H. Gout and blood discrasias. In: *Gout*. Oxford University Press, London, 1959, *Medicine (Baltimore)*, 38, 173.
11. Hall M.C., Selin G.J. *Bone J Surg.* 1960;42A:341.
12. Van den Berge M., Vrugt B., Holt C., Smit C.J., Hoogenberg K. Gout as an unusual cause of pelvic pain. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150(3):151.
13. Pund E.E., Hawley R.L., McGee H.J., Blount S.G. Gouty heart. *New Engl J Med.* 1960;263:835.
14. Wu H., Klein M.J., Stahl R.E., Sanchez M.A. Intestinal pseudotumorous gouty nodulosis: a colonic tophus without manifestation of gouty arthritis. *Hum Pathol.* 2004;35(7):897.
15. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д., Моисеев С.В. *Болезни сердца: Руководство для врачей.* М.: ООО Медицинское информационное агенство, 2008–528 с.
16. Scalapino M.D., Edwards W., Steckelberg J., et al. Mitral stenosis associated with valvular tophi. *Mayo Clin Proc.* 1984;59:509–512.
17. LoW.R., Broocker G., Grossniklaus H.E. Histopathologic examination of conjunctival tophi in gouty arthritis. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(6):1152–4.
18. Spieker L.E., Ruschitzka F.T., Luscher T.F., Noll G. The management of hyperuricemia and gout in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4: 403–410.

## **Атипичная пневмония с острым повреждением почек при орнитозе**

П.В. Лазарев, А.Н. Серебров,  
Т.Б. Дмитрова, Г.К. Киякбаев

Самым частым этиологическим агентом внебольничной пневмонии является *Streptococcus pneumoniae*. Принимая во внимание индивидуальные факторы риска и тяжесть заболевания, также можно рассматривать другие микроорганизмы. К типичным возбудителям пневмонии относят *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, и (у некоторых больных) *S. aureus*, а также Грам-отрицательные организмы, такие, как *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Группа атипичных включает в себя *Mycoplasma spp.*, *Chlamydia spp.*, и *Legionella spp.*, а также некоторые респираторные вирусы (в т.ч. грипп, аденовирус и респираторный синтициальный вирус). Особенностью атипичных организмов является то, что их невозможно увидеть при микроскопии мокроты по Граму или получить при посеве мокроты на обычные питательные среды. Другим важным фактором, требующим необходимость как можно более быстрой диагностики атипичной пневмонии, является особенность ее лечения, а именно: все атипичные микроорганизмы устойчивы к любым препаратам группы бета-лактамов и поэтому должны быть лечены с помощью других антибактериальных средств. В 10-15% случаев этиология пневмонии является полимикробной и представляет собой комбинацию типичного и атипичного возбудителя.

Орнитоз (пситаккоз, попугайная болезнь) – острое зоонозное хламидиозное заболевание, вызываемое *Chlamydia psittaci*, с преимущественным поражением лёгких и развитием синдрома интоксикации. Впервые как один из видов атипичной пневмонии данное заболевание было



описано Т. Юргенсеном под названием атипичной пневмонии (1876), а в 1879 г. Д. Риттер установил его связь с заражением от попугаев. Вспышку инфекции, источником которой стали попугаи, завезённые из Бразилии, наблюдали в 1892 г. в Париже, вследствие чего заболевание получило название «пситтакоз», т.е. попугайная болезнь. Позднее было установлено, что источниками инфекции могут быть не только попугаи, но и многие другие виды птиц, в связи с чем заболевание получило название «орнитоз».

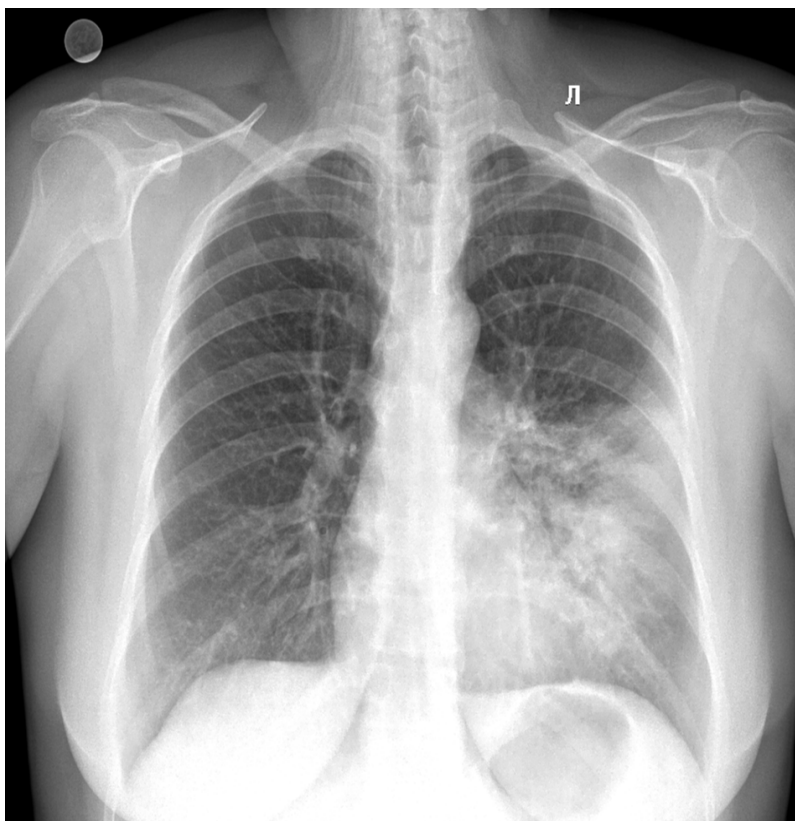
Мы представляем наблюдение больной орнитозом в терапевтическом стационаре. Женщина, 40 лет, без анамнеза хронических заболеваний, поступила в больницу экстренно с клиникой бронхолегочной инфекции. Заболела остро: за три дня до госпитализации отмечался подъем температуры тела до 39С, сопровождавшийся ознобом, миалгиями, артралгиями общей слабостью. Для снижения лихорадки пациентка использовала симптоматические средства (нестероидные противовоспалительные препараты, с переменным эффектом). К вечеру следующих суток присоединился сильный сухой кашель. В течение последующего времени кашель и одышка нарастали, лихорадка оставалась на прежнем уровне с максимальным подъемом до 39,6С. В связи с сохранением вышеуказанных жалоб и отсутствием эффекта от симптоматической терапии была доставлена в терапевтическое отделение.

При сборе анамнеза установлено, что больная не курит и не подвергается пассивному курению. В семье хронических заболеваний легких не зафиксировано; Профессиональные вредности отсутствовали: больная работает менеджером в крупной компании. Аллергоанамнез не отягощен: на бытовые и природные аллергены не реагирует. За границу в последние полгода не выезжала, с инфекционными больными не контактировала. В доме имеется попугай.

При осмотре состояние средней тяжести. Кожные покровы бледноватые. Положение активное. Отеков, сыпи нет. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы (до 1-1,5 см) с обеих сторон, безболезненны, не спаяны с подлежащими тканями. Очаговой неврологической и менингеальной симптоматики нет. ЧД = 24 в 1 мин. При перкуссии легких перкуторный звук легочный, немного притупленный в нижних отделах слева. Дыхание при аускультации жесткое, ослабленное в месте притупления перкуторного звука, там же звонкие влажные мелкопузырчатые хрипы. ЧСС = 104/мин. АД = 110/68 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, ритмичны, шумы не выслушиваются. Зев чистый; язык обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень выступает на 2 см из-под реберной дуги, ее размеры по Курлову 11\*9\*8 см. Край закругленный, безболезненный. Селезенка не пальпируется, ее перкуторные размеры соответствуют норме. Стул регулярный, оформленный. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание регулярное, свободное, безболезненное.

В общем анализе крови лейкоциты  $11,9 \cdot 10^9/\text{л}$  (N 4,0-9,0) , нейтрофилы 81,4%, в т.ч. палочкоядерные 10%, гемоглобин 128 г/л, СОЭ 62 мм. Повышение С-реактивного белка до 318,3 мг/л (N до 5,0), креатинина до 147 мкмоль/л, что соответствует скорости клубочковой фильтрации (СКФ), равной 33 мл/мин по формуле MDRD. В общем анализе мочи – белок 0,5 грамм.

На рентгенограмме органов грудной клетки – отмечалось гомогенное затемнение нижних отделов левого легочного поля (массивная сливная инфильтрация), плевральные синусы свободны (см. рис).



Общий и бактериологический анализы мокроты не были взяты по причине ее скудного отхождения.

На основании вышеуказанных данных (жалобы на кашель и одышку, интоксикация, лабораторно-воспалительный синдром, рентгенологическая картина) был установлен диагноз: Внебольничная левосторонняя нижнедолевая пневмония. Дыхательная недостаточность 1ст. Интоксикация. Была назначена антибактериальная (амоксциллин + клавулановая кислота 1,5 г 4 раза в сутки), дезинтоксикационная (в/в капельные инфузии 5% глюкозы с витамином С), муколитическая (амброксол per os, АЦЦ

внутривенно) терапия, при повышении температуры тела свыше 38 С – вводился диклофенак в/м. По прошествии 48 часов с момента начала терапии отмечалось сохранение всех вышеуказанных симптомов. В анализах крови креатинин снизился до 102 мкмоль/л (на 45 мкмоль/л, СКФ 58 мл/мин), что соответствует критериям острого повреждения почек (ОПП) 1 степени.

Проведен дополнительный расспрос больной, в ходе которого было установлено, что больная купила своего домашнего попугая два месяца назад на птичьем рынке. Птица в течение последнего времени была вялой и отказывалась от пищи. После этого наряду с другими возбудителями мы не могли исключить орнитоз при диагностике этиологии пневмонии у данной больной. Учитывая отсутствие ответа на терапию бета-лактамами, была произведена смена антибиотика на фторхинолон второго поколения – левофлоксацин в дозе 500 мг/сут. На следующий день после начала приема левофлоксацина больной стало лучше: температура тела снизилась до субфебрильных цифр, стала отходить мокрота сероватого цвета в небольшом количестве, уменьшились боли в суставах и мышцах. В то же время, стало известно, что домашний попугай умер во время нахождения пациентки в стационаре. Ввиду высокой клинической вероятности наличия орнитоза, у больной был взят анализ крови на наличие антител к *Chlamydia psittaci*, а сама пациентка переведена в инфекционную больницу №1 для дальнейшего наблюдения и лечения.

Резервуарами микроорганизмов типа *C. psittaci* в природе являются многие птицы и некоторые млекопитающие. Непосредственно *C. psittaci* поражает людей только при заражении от птиц. Почти все пернатые чувствительны к данной инфекции, но некоторые из них наиболее часто передают вирус человеку: такие декоративные птицы, как коротко- и длиннохвостые попугаи,

канарейки; а также индейки и утки. Наибольший риск заболеть имеют разводчики и обладатели вышеуказанных видов птиц. Часто страдают орнитозом фермеры и продавцы зоомагазинов. Птицы, зараженные и выделяющие *Cl. psittaci* могут быть внешне здоровыми, а могут долго казаться вялыми и малоактивными, как в нашем случае. Механизм заражения орнитозом – аэрозольный, путем прямого контакта (воздушно-капельный) или вдыхания пыли, содержащей частицы птичьих перьев и/или фекалий. Передача возбудителя от человека к человеку была предположена в некоторых работах, но ни разу не была документально зафиксирована. В случаях отсутствия очевидного контакта с больной птицей – источником заражения могут стать фекалии воробьев и голубей в городских, кур и уток в сельских условиях.

Обычно орнитоз манифестирует у людей как первичная тяжелая острая пневмония (которая в 10% случаев может завершиться летальным исходом); как тяжелое затяжное воспаление легких; как простуда. Пневмония обычно протекает тяжело и поражает, как минимум, долю легкого.

В США орнитоз диагностируется примерно у 50 человек ежегодно, но это относится только к подтвержденным случаям. В инфекционной больнице №1 г. Москвы также наблюдается около 50 человек в год с данной инфекцией. У больных с атипичной пневмонией не всегда проводят серологические тесты на орнитоз, поэтому предполагается, что реально больных данным заболеванием гораздо (в десятки раз) больше. К тому же, по некоторым российским данным около 10% внебольничных пневмоний имеют подобную этиологию. Основной мерой по предотвращению заболеваемости является ветеринарный контроль за ввозимой птицей (они обязаны проходить карантин в течение 30 дней) или профилактика в виде тетрациклин-содержащего корма. Дважды наблюдавшиеся

ранее эпидемии пситаккоза (самая крупная в 1930 г. с 800 заболевших) – это уже история, теперь же орнитоз встречается исключительно в виде спорадических случаев.

Инкубационный период обычно составляет 5–19 суток, но может быть продлен до 28 дней. Типичными проявлениями орнитоза являются лихорадка с ознобом, миалгии, тяжелая головная боль, гепато и/или спленомегалия, а также желудочно-кишечные симптомы. Обычно больных беспокоит непродуктивный кашель. Часто возникает тяжелая пневмония, требующая наблюдения в отделении интенсивной терапии. Иногда наблюдается макулярная сыпь на лице (пятна Horner). Возможно развитие анемии в результате гемолиза, положительные менингеальные симптомы. Могут возникать такие сердечно-сосудистые осложнения как эндо- и миокардит. В единичных случаях отмечались артриты и менингоэнцефалит.

Самым частым рентгенологическим проявлением орнитоза является односторонняя инфильтрация в нижней доле, регрессирующая медленно, обычно в среднем за 6 недель (хотя возможно двустороннее, милиарное или интерстициальное поражение легких). Для диагностики используются серологические тесты, причем титр любых антител выше 1:16 обычно означает наличие контакта с хламидиями, а их четырехкратное увеличение в парных сыворотках динамике в сочетании с характерным клиническим синдромом является золотым стандартом диагностики. Иногда отходит гнойная мокрота, но возбудителя в ней обнаружить не удается.

Таким образом, основными отличиями пневмонии при орнитозе от воспаления легких, вызванного типичными возбудителями, являются частое развитие гепатомегалии и ОПП, отсутствие эффекта от терапии бета-лактамами, длительность разрешения рентгенологической симптоматики. С другой стороны, от других атипичных пневмоний орнитоз отличается отсутствием продромального

периода и поражения верхних дыхательных путей, наличием картины пневмонии на рентгенограмме легких. Результаты анализов, полученные через три дня, свидетельствуют о наличии острой хламидийной инфекции: антитела IgM и IgA к *C.psittaci* в иммуноферментном анализе обнаружены в разведении 1:220, а титр иммуноглобулина G к *C.psittaci* составил 1:630. Данные показатели являются очень высокими и фактически не требуют повторной постановки серологической реакции. Учитывая эти результаты и наличие всех вышеперечисленных особенностей, диагноз орнитоза в данном случае определен.

Препаратом выбора при лечении орнитоза считается тетрациклин, доза для взрослых составляет 250 мг 4 раза в сутки в течение, по меньшей мере, трех недель для предотвращения развития рецидивов. Альтернативой является эритромицин в дозе 500 мг 4 раза в сутки. Тяжелобольным может понадобиться сердечно-сосудистая и респираторная поддержка. На данный момент смертность от орнитоза составляет менее 1%, а предикторами неблагоприятного прогноза являются развитие анемии и ОПП.

Несмотря на наличие ОПП, наша пациентка успешно продолжила курс лечения левофлоксацином (ввиду положительного эффекта) в течение 14 дней, по окончании которого исчезла вся клиническая симптоматика (кашель, слабость, боли в мышцах), температура тела находилась в пределах нормы, регрессировал лабораторно-воспалительный синдром. На рентгенографии легких через две недели отмечается уменьшение объема и интенсивности инфильтрации.

Клиническое наблюдение иллюстрирует важность сбора эпидемиологического анамнеза у всех пациентов с пневмонией, поступающих в терапевтический стационар, и необходимость своевременной оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии.

## Литература

1. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Москва: 2010.
2. Инфекционные болезни и эпидемиология [Электронный ресурс]: учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012–816 с.
3. Cohen J., Opal S.M., Powderly W.G. (eds). Infectious Diseases, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2010.
4. Coutts I.I., Mackenzie S., White R.J. Clinical and radiographic features of psittacosis infection. *Thorax*. 1985;40(7):530–2.
5. Campbell L.A., et al. Chlamydial infections. In: B. Detrick, et al. (eds), *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology*, 7th ed. Washington, DC, ASM Press; 2006:518–525.
6. Нафеев А.А., Савинова Г.А., Речник В.Н., и соавт. Вопросы диагностики орнитоза. *Терапевтический архив*. 2012;11:64–65.
7. Gaydos C.A., Quinn T.C. Chlamydia infections. In: D. Longo, et al., (eds), *Harrison's Principles of internal medicine*, 18th ed. New York: McGraw Hill Medical;2012:1421–1431.
8. Hughes P., Chidley K., Cowie J. Neurological complications in psittacosis: a case report and literature review. *Respir Med*. 1995;89:637–8.
9. Crosse B.A. Psittacosis: a clinical review. *J Infect*. 1990;21(3):251–9.
10. Jong, Elaine C., Stevens, Dennis L. Netter, Frank H. (eds). *Netter's infectious diseases*, Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012.
11. *Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2009.



## **Инфекционный эндокардит с антифосфолипидным синдромом и тяжелым мультифокальным атеросклерозом**

А.С. Писарюк, Е.О. Котова, Л.А. Горева,  
Ю.Л. Караулова, В.В.Чельцов

Антифосфолипидный синдром (АФС) – симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальные и/или венозные), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода) и связанный с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ): антикардиолипиновых антител (аКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к  $\beta$ 2-гликопротеину I (анти- $\beta$ 2-ГП I). АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к приобретенным тромбофилиям.

К числу частых осложнений у больных с АФС относятся сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда и инсульт) [1]. Причины и механизмы сосудистых осложнений при АФС многообразны, но наиболее часто они связаны с тромбозами и атеросклеротическими изменениями в сосудах [2-4] В основе патогенеза АФС лежат два взаимосвязанных процесса: дислипидемия и хроническое воспаление, при котором наблюдается образование аутоантител к  $\beta$ 2 гликопротеину I, окисленным липопротеинам низкой плотности (оЛНП) и другим фосфолипидам, HSP 60/65 белкам теплового шока [5-10].

Статистических данных по частоте встречаемости инфекционного эндокардита (ИЭ) при АФС в литературных источниках мало. По данным локальных нерандомизированных исследований в России, проведенных в 2009 году, ИЭ в сочетании с АФС зарегистрирован у 5,6% из 107 пациентов, обследованных на циркуляцию антикардиолипиновых антител, и характеризовался преобладанием лиц женского пола (83%), более частым развитием тромбоэмболических осложнений (83%) и

поражением почек (100%) [6]. Клапанные изменения вследствие АФС могут являться фоновым состоянием для развития вторичного ИЭ. При АФС наиболее часто поражаются левые отделы сердца, в первую очередь митральный клапан [11].

Приводим клиническое наблюдение молодой женщины с повторными инфарктами головного мозга, тяжелой ангиопатией нижних конечностей, на фоне фульминантного АФС и тяжелого распространенного атеросклероза, приведших к развитию ИЭ.

Пациентка К., 43 лет, поступила экстренно в ГКБ №64 в связи с остро возникшей слабостью в левых нижних конечностях, нарушением речи.

До апреля 2013 года считала себя здоровой. В апреле 2013 года перенесла инфаркт головного мозга в бассейне левой средней мозговой артерии с грубым правосторонним гемипарезом. На фоне проведенного лечения несколько увеличилась двигательная активность, после выписки продолжила ноотропную терапию в течении четырех месяцев. 10.08.13 состояние резко ухудшилось: появилась слабость в левых конечностях, ухудшилась речь, в связи с чем экстренно была госпитализирована в ГКБ №64.

Температуру дома не измеряла. Курит на протяжении многих лет (индекс «пачка/лет»=30, злостная курильщица), не отрицает злоупотребление алкоголем. У матери пациентки были самопроизвольные аборты и мертворожденные дети, в 60 лет перенесла инфаркт миокарда, умерла в возрасте 63 лет от тромбоэмболии легочной артерии вследствие тромбоза вен нижних конечностей. У самой пациентки так же были мертворожденные дети на поздних сроках беременности.

При поступлении состояние средней тяжести. Температура 39,1°C. Положение пассивное. Кожные покровы бледной окраски, цианоз губ. Пульсация на периферических артериях ослаблена. Трофическая язва правой голени, глубокая 1,5x5

см. Сухие некрозы 2 и 5 пальцев правой стопы. Отеков нет. Молочные железы без патологических уплотнений. Легкий экзофтальм. Удовлетворительного питания. Рост 168 см, Вес 68 кг, ИМТ 24 кг/м<sup>2</sup>.

Неврологический статус: Сознание ясное. Тотальная афазия. Дисфония. Периодически – дисфагия. Зрачки D=S, фотореакции сохранены. За молоточком не следит. Центральный парез 7, 12 пары черепно-мозговых нервов слева. Сухожильные рефлексy D>S. Тонус мышц D>S. Чувствительных расстройств выявить не удастся. Тетрапарез: резидуальный глубокий правосторонний гемипарез до пlegии в руке с формированием контрактур во всех суставах. Левосторонний глубокий гемипарез с высоким мышечным тонусом. Координаторные пробы не выполняет. Симптом Бабинского положителен с 2-х сторон.

Дыхание жесткое равномерно ослаблено, хрипов нет, ЧДД 20/мин. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушиваются. Пульс ритмичный, 76 уд/мин, на левой руке ослаблен. АДправ 140/70 мм рт. ст., АДлев 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень по Курлову 11/2x8x7 см.

В анализах крови: фолиево-железодефицитная анемия (гемоглобин 116г/л, эритроциты  $3,84 \times 10^{12}$ /л, MCV 94фл, MCH 30,2pg, ↓ железа сывороточного до 3,8 мкмоль/л, ↑ ферритина до 1500 нг/мл, ↓ фолатов сыворотки до 2,71 нг/мл, тромбоцитопения ( $118 \times 10^9$ /л), лабораторно-воспалительный синдром (СОЭ 90 мм/час, пресепсин – 344 пг/мл (норма до 337 пг/мл), С-РБ 13,2 ед/л, лейкоцитоз  $9,7 \times 10^9$ /л (нейтрофилы с/я 86 %, п/я 2%), гипокалиемия (3,3 ммоль/л), сохранная функция почек (СКФ 63 мл/мин), дислипидемия (ЛПНП 4,6 ммоль/л, холестерин 7,4 ммоль/л), склонность к гиперкоагуляции (фибриноген 594 мг/дл, D-димер 758 нг/мл), ревматоидный фактор и антистрептолизин-О в пределах нормы.

Антитела методом ИФА к кардиолипину класса IgG положительные 34,3 г/л (N 0-12), антитела к фосфолипидам IgG 4,5 г/л (N 0-10), антитела к фосфолипидам IgM 11,9 г/л (N 0-10). Нормализованное отношение волчаночных антикоагулянтов 1,1 (норма < 1,2). Бактериологический анализ крови – роста нет. ПЦР гемокультуры – отрицательная.

В анализах мочи: протеинурия (белок 0,670 г в разовой порции). ЭКГ: синусовая тахикардия 120 в мин. Рентгенография органов грудной клетки: патологии не выявлено. КТ головного мозга: Инфаркт в бассейне правой ПМА, киста подкорковых ядер слева. УЗИ щитовидной железы: диффузные изменения паренхимы по типу хронического аутоиммунного тиреоидита. УЗДГ нижних конечностей: гемодинамически значимый стеноз нижней трети поверхностной бедренной артерии, критический стеноз артерий голени справа.

Эхокардиография (ЭХОКГ): полости сердца не расширены, ФВ 68%. Гипертрофия левого желудочка с диастолической дисфункцией миокарда (ТМЖП 1,3 см, ТЗСЛЖ 1,2 см, ИММЛЖ 129 г/м<sup>2</sup>, ОТС 0,58), эхо-положительное образование 13x7,7 мм (вегетация) на задней створке митрального клапана.

Ангиография: мультифокальное поражение – коронарных артерий (стеноз средней трети правой коронарной артерии 85-90%), экстра и интракраниальных артерий (стеноз устья левой подключичной артерии до 75%, стеноз устья плечевого ствола до 50%, стеноз устья правой ВСА до 20%, окклюзия средней мозговой артерии справа), стеноз магистральных артерий верхних и нижних конечностей (подвздошные и бедренные артерии изменены, равномерно сужены, правые малоберцовая и задняя большеберцовая артерии окклюзированны, левые передняя большеберцовая артерия и малоберцовая артерии

окклюзированы), инфраренальный отдел аорты диффузно изменен, равномерно сужен.

Консультация хирурга: рекомендована ампутация правой нижней конечности ввиду критической ишемии. Таким образом, у нашей пациентки имеет место многососудистая тяжелая патология, приведшая к серии ОНМК с инвалидизацией до невозможности самообслуживания, отягощенная присоединением инфекционного эндокардита. На фоне антибактериальной (ванкомицин, гентамицин), ноотропной терапии наблюдалась отчетливая положительная динамика: пациентка стала присаживаться в кровати, самостоятельно есть, нормализовалась температура тела, уменьшился размер вегетации до 9х6 мм при повторной ЭХОКГ. От ампутации правой нижней конечности родственники пациентки отказались.

Обсуждался генез тяжелой сосудистой патологии в рамках АФС, болезни Такаясу, системной красной волчанки (СКВ), распространенного атеросклероза.

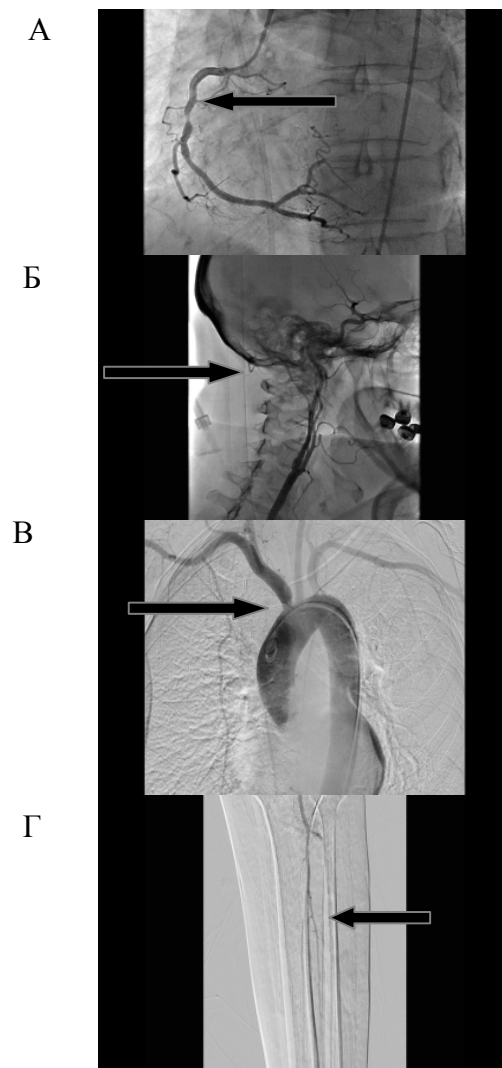
В пользу диагноза АФС указывает наличие 2 клинических критериев (ишемический инфаркт головного мозга по данным КТ; патология беременности в виде внутриутробной гибели плода после 10 недели гестации) и 1 лабораторного критерия (антитела к кардиолипину IgG или IgM в высоком титре). Для достоверности диагноза необходимо повторное подтверждение лабораторного критерия через 12 недель. Однако нашей больной повторного лабораторного исследования не проводилось, в связи с чем диагноз АФС является вероятным (табл. 1).

**Таблица 1.** Сапоровские диагностические критерии антифосфолипидного синдрома (W. Wilson и соавт.,1999)

Клинические критерии	Лабораторные критерии
<p>1. Сосудистый тромбоз</p> <p>Один или более клинических эпизодов артериального, венозного или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.</p>	<p>1. Антитела к кардиолипину IgG или IgM изотипов, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течение 12 нед, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.</p>
<p>2. Патология беременности</p> <p>а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода) или</p> <p>б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или</p> <p>в) три или более</p>	<p>2. Антитела к <math>\beta</math>2-гликопротеину I IgG и/или IgM изотип, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течении 12 нед, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода</p> <p>3. Волчаночный антикоагулянт в плазме, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель, определяемый согласно рекомендациям Международного Общества Тромбозов и Гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипид-зависимым антителам).</p> <p>а) удлинение времени свертывания</p>

<p>последовательных случаев спонтанных аборт до 10 недель гестации (исключение – анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения)</p>	<p>плазмы фосфолипид-зависимых коагулологических тестах: АПТВ, КВС, протромбиновое время, тесты ядами Рассела, текстариновое время          б) отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой          в) укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов          д) исключение других коагулопатий, как, например наличие ингибитора VIII фактора свертывания крови или гепарина (удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови)</p>
<p>Определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия, при этом АФС исключается, если менее 12 недель или более 5 лет выявляются антифосфолипидные антитела без клинических проявлений или клинические проявления без антифосфолипидных антител.</p>	

С учетом тяжелого поражения артериального русла рассматривалась возможность сочетания АФС с болезнью Такаясу. Золотым стандартом диагностики болезни Такаясу является ангиография, по данным которой у нашей пациентки поражение сосудистого русла оказалось нетипичным. Пациентка была консультирована академиком Покровским А. В.: «Ангиографическая картина не характерна для артериита Такаясу. Отсутствуют изменения на сонных артериях, имеется нетипичное поражение устья подключичной артерии (характерно поражение средней трети), совершенно не типично поражение бедренной артерии и более мелких ветвей. Все это делает диагноз болезни Такаясу маловероятным. Более очевидно поражение сосудов у данной больной в рамках тяжелого атеросклероза на фоне антифосфолипидного синдрома» (Рис.1).



**Рисунок 1.** Ангиограммы коронарных, центральных и периферических артерий. **Панель А:** стеноз средней трети правой коронарной артерии (85-90%). **Панель Б:** стеноз устья правой ВСА до 20%, окклюзия средней мозговой артерии справа. **Панель В:** стеноз магистральных артерий нижних конечностей, левые передняя большеберцовая артерия и малоберцовая артерии окклюзированы. **Панель Г:** стеноз устья плечеголового ствола до 50%.



Кроме того, сочетание АФС и артериита Такаясу встречается крайне редко, мы встретили единичные описания в зарубежной и отечественной литературе. [13, 14].

Так же подобные поражения артерий разного калибра встречаются при сочетании СКВ с АФС. Приблизительно у 8% пациентов с первичным АФС в дальнейшем развивается СКВ. Около 30% больных СКВ имеют антитела к кардиолипину, 25% – волчаночный антикоагулянт. У данной пациентки диагноз СКВ мы не смогли подтвердить (из диагностических критериев есть только поражение почек в виде протеинурии, антитела к двуспиральной ДНК или анти-Sm не определялись), однако не исключено, что АФС у нашей больной является дебютом СКВ.

С учетом лихорадки, наличия вегетаций при ЭХОКГ, у пациентки был заподозрен ИЭ. Инфекционный эндокардит необходимо дифференцировать с псевдоинфекционным эндокардитом на фоне АФС. Для поражения клапанов при АФС характерно: отрицательная гемокультура, отсутствие деструкции клапанов и прогрессирование недостаточности кровообращения, неэффективность антибактериальной терапии, тромбоцитопения, наличие антифосфолипидных антител (аКЛ), клинические проявления АФС. В редких случаях АФС может осложниться вторичным инфекционным эндокардитом. Устойчивая циркуляция аКЛ при ИЭ и сочетание ИЭ с АФС ассоциируются с более частым развитием тромбозов (в том числе множественных), поражением почек, преимущественно без нарушения их функции [12]. У нашей пациентки согласно критериям Duke (2009) имеется 1 большой (вегетация по данным ЭХОКГ) и 1 малый критерий (лихорадка выше 38°C), что делает диагноз вероятным. Нельзя полностью исключить, что большая вегетация на створке митрального клапана явилась источником тромбозов (2 малый критерий), приведшей к развитию повторного инфаркта головного

мозга. Посевы крови и ПЦР гемокультуры оказались отрицательными по причине погрешности забора материала (взяты на фоне антибактериальной терапии). Однако, в пользу ИЭ свидетельствует наличие положительного ответа на антибактериальную терапию (уменьшение размера вегетации, нормализация температуры, регресс лабораторно-воспалительного синдрома).

Таким образом, такое тяжелое поражение магистральных и периферических артерий у молодой пациентки, курильщицы с дислипидемией, представляется наиболее вероятным в рамках тяжелого атеросклероза на фоне фульминантного АФС в дебюте СКВ. Течение основного заболевания осложнилось присоединением ИЭ с положительным эффектом от антибактериальной терапии. Пациенты с АФС и артериальными тромбозами должны получать варфарин с целевым значением МНО 3,0-3,5 или комбинировать его с низкими дозами аспирина (МНО 2,0-3,0). С учетом активного ИЭ, трудности контроля МНО, от назначения препаратов этих групп решено было воздержаться, в дальнейшем будет обсуждаться вопрос назначения антикоагулянтной терапии по мере уменьшения активности инфекционного процесса.

Катамнез: к сожалению, связаться с родственниками пациентки не удалось, по данным поликлинической службы и отдела госпитализации, пациентка регулярно вызывает к себе врача на дом, за прошедшие полгода на стационарном лечении не находилась.

### Литература

1. Trager J., Ward M.M. Mortality and cause of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:345– 351.
2. Насонов Е.Л., Карпов Ю.А., Алекберова З.С., и соавт. Антифосфолипидный синдром: кардиологические аспекты. *Терапевтический архив.* 1993;11:80–86.

3. Thomas G.N., Tam L.S., Tomlinson B., Li E.K. Accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a review of the cause and possible prevention. *HKMJ*. 2002;8:26–32.
4. AbuShakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D., et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus: results from a single center. I. Causes of death. *J Rheumatol*. 1995;22:1259–64.
5. Насонов Е.Л. Современные направления иммунологических исследований при хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваниях человека. *Терапевтический архив*. 2001;8:43–46.
6. Кисляк С.В. Современный инфекционный эндокардит: клинико-морфологические особенности в эволюционном аспекте и взаимосвязь с антифосфолипидным синдромом. Канд. дисс. Екатеринбург. 2009;121.
7. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135–43.
8. Tousoulis D., Davies G., Stefanadis C., et al. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart*. 2003;89:993–997.
9. Altman R. Risk factors in coronary atherosclerosis atheroinflammation: the meeting point. *Thrombosis J*. 2003;1:4.
10. Zebrack J.S., Anderson J.L. The role in inflammation and infection in the pathogenesis and evaluation of coronary artery disease. *Curr Cardiol Report*. 2002;4:278–288.
11. Чапаева Н.Н., Демин А.А., Трифонова М.А. Дифференциальная диагностика инфекционного эндокардита и псевдоинфекционного эндокардита при антифосфолипидном синдроме. *Сибирский медицинский журнал*. Томск. 2008;23:2-4.
12. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Eng J Med*. 1999;340:115–126.
13. Santiago M.B., Paz O. Rare association of antiphospholipid syndrome and Takayasu arteritis. *Clinical Rheumatology*. 2007;5:821–22.

14. Demet M.G., Bağdagül Y., Eralp T., et al. Spontaneous coronary artery dissection in a male patient with Takayasu's arteritis and antiphospholipid antibody syndrome. *Case Reports in Rheumatology*. 2013; Article 272963.
15. Carol A.L., Anthony S.F. The vasculitis syndromes. In: D. Longo, et al., (eds), *Harrison's Principles of internal medicine*, 18th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2012:3583–591.

### **Синдром Стилла у взрослых как проявление лихорадки неясного генеза**

Е.С. Старостина, Ю.А. Пигарева, С.В. Виллевалде

Синдром Стилла у взрослых - редкое мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, которое трудно диагностировать. Впервые признаки синдрома Стилла взрослых (ССВ) были описаны в 1896 году, но считались тогда проявлениями ревматоидного артрита (РА). Лишь год спустя появилась монография «On a form of chronic joint disease in children» Джорджа Стилла (G. Still), который опубликовал ее, чтобы сообщить о болезни, заслуживающей специальной идентификации. Согласно современной классификации ревматических заболеваний ССВ относится к серонегативному РА, но существенно отличается от него клиническо-лабораторными проявлениями.

Данные о частоте ССВ в популяции основаны на ретроспективных исследованиях. У 0,5-9% пациентов с лихорадкой неясного генеза диагностируют ССВ [1]. ССВ – редкое заболевание, от 1,5 случая на 100 тыс. до 1,5 случая на 1 млн. взрослых. Женщины болеют так же часто или несколько чаще, чем мужчины (60:40). До настоящего времени не изучена распространенность ССВ в России, эффективность и безопасность современных лекарственных

препаратов, не разработано методов прогнозирования эффективности лечения, что диктует необходимость соответствующих исследований.

Патогенез ССВ до настоящего времени остается не совсем ясным. Общий инфекционный агент не установлен. В ряде случаев заболевание ассоциировалось с вирусом краснухи, Эпштейна-Барра, парагриппа, цитомегаловирусами, *Yersinia enterocolitica*, *Mycoplasma pneumoniae*. Предполагается, что ключевую роль в воспалительном каскаде играет ИЛ-18, индуцирующий ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ; более того, ИЛ-18 может индуцировать гепатотоксические проявления болезни. ИЛ-1 отводят важную роль в проявлениях болезни, нарастании циркулирующих нейтрофилов, индукции лихорадки и регуляции уровня ферритина. Обсуждаются генетические факторы (чаще встречается ассоциация HLA B35 и ССВ), иммунологические нарушения (иммунокомплексный васкулит). Концентрации цитокинов коррелируют с активностью и тяжестью заболевания [7].

Представляется клиническое описание пациентки с лихорадкой неясного генеза. Пациентка К., 44 лет, без вредных привычек, отягощенной наследственности или анамнеза хронических заболеваний, длительно рецидивирующей лихорадкой в течение года, суставным синдромом, рецидивирующими кожными высыпаниями, была госпитализирована экстренно с нарастанием вышеуказанных симптомов. Считает себя больной с октября 2012 г., когда стала отмечать повышение температуры тела до фебрильных цифр ( $39,4^{\circ}\text{C}$ ), преимущественно вечером или два раза в день. Повышенная температура тела могла держаться пределах  $40^{\circ}\text{C}$  в течение нескольких часов, а затем быстро снижалась, что характерно для лихорадки при ССВ.

В это же время появились артралгии: боли в локтевых, коленных, плечевых, межфаланговых суставах (проксимальных и дистальных). Кожные высыпания обычно

появлялись на высоте лихорадки по вечерам и быстро исчезали после нормализации температуры тела; располагались преимущественно на туловище, распространялись на руки и ноги, включая ладони и подошвы. Оранжево-розовая, розовая пятнистая, либо пятнисто-папулезная сыпь начиналась с появления мелких пятен, которые в дальнейшем сливались [6]. Сыпи на лице и зуда пациентка не отмечала. Амбулаторно исключены инфекционные и неопластические заболевания. Антибактериальная терапия – без эффекта. Вышеописанные симптомы регрессировали самостоятельно после нормализации температуры тела, через 2 месяца.

В связи с рецидивом в марте 2013 г. всех симптомов консультировалась в НИИ ревматологии: учитывая вышеописанные проявления, диагностирован ССВ. Назначенный метотрексат и метипред (дозировку пациентка указать не может) принимала не более 4 недель ввиду малоположительного эффекта. В 2013 г. выявлены КТ-признаки лимфаденопатии парааортальных, подвздошных, паховых лимфоузлов. При стационарном обследовании в инфекционном отделении повторно исключены онкологические, инфекционные заболевания, проводился курс антибактериальных препаратов без эффекта, подтвержден диагноз ССВ, но назначенную терапию пациентка не принимала. Изнуряющая лихорадка, сопровождающаяся усилением артралгий, появлением сыпи, послужила причиной экстренной госпитализации.

При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела 39,8°C. На коже туловища, голеней, стоп макулярная сыпь розового цвета. Отеков нет. Пальпируются безболезненные, мелкие нижнечелюстные, задние шейные лимфоузлы. Органы дыхания и кровообращения без изменений.

Таким образом, ведущими в клинической картине являются признаки «классической триады» ССВ [2]:

характерная лихорадка, транзиторная сыпь, артралгии, что является характерным для ССВ. Также у больной отмечался менее частый, но характерный для ССВ симптом – жгучие боли в горле.

Лабораторные изменения, которые наблюдались у пациентки: гипохромная микроцитарная анемия легкой степени (гемоглобин 102 г/л), снижение железа сыворотки (9,2 мкмоль/л), снижение трансферина (1,5 г/л при НГН 2,0 г/л), повышение ферритина сыворотки крови 1500 пк/л (ВГН 120 пк/л). Следует отметить, что наиболее специфичным для ССВ является снижение уровня гликолизировавшей фракции сывороточного ферритина (при повышении общего ферритина), однако его определение не доступно в клинической практике. Также обнаружено снижение синтетической функции печени (альбумин 27,3 г/л, холинэстераза 2,45 ед/л), синдром цитолиза (АсАТ 103,5 ед/л, ЛДГ 627 ед/л), повышение щелочной фосфатазы (198 ед/л), лабораторно-воспалительный синдром (лейкоцитоз  $20,8 \times 10^9$ /л, нейтрофилы -  $18,9 \times 10^9$ /л, С-реактивный белок 228 ед/л, СОЭ 115 мм/ч), повышение антистрептолизина О, иммуноглобулина G (26,5 ед/л).

В связи с лихорадкой более 3-х недель с целью исключения септического состояния определен уровень пресепсина, выполнен 3-х кратный посев крови, результаты отрицательны. Rg кистей: сужение просветов межфаланговых суставов, единичные краевые узурсы. УЗ умеренные признаки гепатомегалии, спленомегалии (149x57 мм, S 69 см<sup>2</sup> при норме до 50 см<sup>2</sup>), кист печени.

Учитывая отсутствие специфичных проявлений, ССВ диагностируется после исключения онкологических, инфекционных, других аутоиммунных заболеваний на основании совокупности критериев. Наиболее часто используются следующие критерии (табл. 1).

Таблица 1. Диагностические критерии ССВ.

Авторы	Критерии		
	Большие	Малые	
Yamaguchi M. et al.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Лихорадка <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math>, длительностью <math>\geq 1</math> нед</li> <li>2. Артралгии <math>\geq 2</math> нед</li> <li>3. Типичная сыпь</li> <li>4. Лейкоцитоз (<math>\geq 10 \times 10^9/\text{л}</math>)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Боли в горле</li> <li>2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия</li> <li>3. Нарушение функции печени</li> <li>4. Отрицательные ревматоидный фактор (РФ) и антинуклеарные антитела (АНА)</li> </ol>	<p>Исключить:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) инфекции (особенно сепсис и мононуклеоз),</li> <li>2) злокачественные новообразования (особенно лимфомы),</li> <li>3) ревматические заболевания (особенно узелковый полиартериит и ревматоидный васкулит с внесуставными проявлениями).</li> </ol> <p>Необходимы 5 и более критериев, включая 2 и более больших</p>
Cush J.J. et al.	<p>2 балла за каждый критерий</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ежедневная лихорадка <math>&gt; 39^{\circ}\text{C}</math></li> <li>2. Стилловская (быстро исчезающая) сыпь</li> <li>3. Лейкоцитоз <math>&gt; 12 \times 10^9/\text{л}</math>, СОЭ <math>&gt; 40</math> мм/ч</li> <li>4. Отрицательные РФ и АНА</li> </ol>	<p>1 балл за каждый критерий</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Начало до 35 лет</li> <li>2. Артрит</li> <li>3. Боли в горле</li> <li>4. Нарушение функции печени</li> <li>5. Серозит</li> <li>6. Анкилоз шейного отдела и предплюсны</li> </ol>	<p>Вероятный ССВ: 10 баллов в течение 12 нед наблюдения.          Определенный ССВ: 10 баллов в течение 6 месяцев.</p>



	5. Анкилоз лучезапястного сустава		
Fautrel V. et al	1. Кратковременная лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 2. Артралгия 3. Транзиторная эритема 4. Фарингит 5. Гранулоцитоз $\geq 80\%$ 6. Гликозилированный ферритин $< 20\%$	1. Макулопапулезная сыпь 2. Лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$	Требуется 4 и более больших критериев или 3 больших и 2 малых критерия

У пациентки К., согласно критериям Yamaguchi M выявлено 4 больших диагностических критерия (лейкоцитоз  $20,8 \times 10^9/\text{л}$ , лихорадка до  $40^{\circ}\text{C}$  более 1 недели, артралгии более 2-х недель, типичная летучая сыпь на высоте лихорадки) и 3 малых (нарушение функции печени, спленомегалия, боли в горле). Таким образом, у пациентки с характерной ежедневной, пиковой лихорадкой, артралгиями, транзиторными макулезными высыпаниями в течение последнего года, лейкоцитозом, повышением СОЭ, С-реактивного белка, ферритина, принимая во внимание отсутствие данных за онкологические и инфекционные заболевания, неэффективность повторных курсов антибактериальной терапии, был диагностирован ССВ.

В настоящее время чаще выделяют три клинических варианта ССВ (табл. 2), каждый из которых наблюдается примерно у 1/3 больных.

Таблица 2. Клинические варианты ССВ.

Клинические варианты	Симптомы	Прогноз
Самоограничивающийся/ моноциклический	Лихорадка, сыпь, органомегалия, серозиты	Большинство больных достигают ремиссии в течение года после начала эпизода. Прогноз благоприятный
Прерывистый полициклический	Возвратная лихорадка с суставным синдромом или без него	Полная ремиссия между эпизодами, которые имеют тенденцию к урежению и меньшей выраженности, чем начальные
Хронический/ Артритический	Преимущественно суставные симптомы	Может наблюдаться деструкция суставов, необходимо хирургическое вмешательство. Прогноз неблагоприятный

Течение болезни неоднозначно: после острого начала возможно быстрое разрешение симптомов или развитие осложнений (диссеминированное внутрисосудистое свертывание, миокардит, вторичный амилоидоз), но чаще ССВ принимает хроническое течение с рецидивами. Наиболее типичные формы ССВ представлены в таблице 3. Чем раньше начато лечение, тем более благоприятный прогноз. У пациентки К. наиболее вероятен прерывистый полициклический вариант течения заболевания.

Современные подходы к лечению ограничены и основаны на данных описаний небольшой серии случаев и ретроспективных исследованиях. Цели лечения ССВ: купирование симптомов, достижение длительной ремиссии, улучшение качества жизни. В лечении применяют НПВС, глюкокортикостероиды, болезнь-модифицирующие ревматические препараты, иммуноглобулины внутривенно. Все большее применение у больных ССВ находит

биологическая терапия с применением моноклональных АТ: анти-ИЛ1 $\beta$  (Анакинра, канакинумаб (Иларис), рилонацепт, гевоцизумаб), анти-ФНО $\alpha$  (инфликсимаб (Ремикейд)), анти-CD20 (ритуксимаб (Мабтера)), анти-ИЛ-6 (тоцилизумаб (Актемра)). Учитывая роль ИЛ-6 в патогенезе ССВ, биологическая терапия, направленная именно на ИЛ-6 (тоцилизумаб), представляется наиболее оправданным.

На фоне лечения преднизолоном (40 мг/сут) отмечалась положительная динамика: уменьшились миалгии, артралгии, температура тела - до субфебрильной, снизился уровень С-реактивного белка (258 $\rightarrow$ 144 ед/л), СОЭ (115 $\rightarrow$ 27 мм/час). Для дальнейшего лечения пациентка переведена в ревматологическое отделение ГKB №1. Принимая во внимание высокую активность заболевания, неэффективность предшествующей терапии метотрексатом, для профилактики синдрома активации макрофагов рекомендована дополнительная терапия тоцилизумабом.

Таким образом, данное клиническое наблюдение представляет редкое, диагностируемое методом исключения, на основании характерного симптомокомплекса, заболевания - синдрома Стилла взрослых, в лечении которого наиболее перспективной представляется биологическая терапия.

### Литература

1. Mamun A.A., Sutradhar S.R., Alam M.B., et al. Management of adult Still's disease-an update. *Mymensingh Med J* 2011;20(3):520-7.
2. Lipsky P.E. rheumatoid arthritis. In: A. Fauci, et al., (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008:2083-90.
3. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С., Моисеев С.В.. Основы внутренней медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008-882 с.

4. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010–720 с.
5. Bagnari V, Evangelos G, Spyridakis, Michael Koutsilieris., et al. Adult-Onset Still's Disease: From Pathophysiology to Targeted Therapies. Rheumatol Int 2010; 30:885-62
6. Mamun A.A., Ahsan M.M., Rahman A., et al. Effect of dexamethasone on brain oedema following acute ischemic stroke. Mymensingh Med J 2011; 20:520-7.
7. Giampietro C, Fautrel B. Anti-Interleukin-1 Agents in Adult Onset Still's Disease. Int J Inflam Volume 2012, Article ID 317820, 6 pages doi:10.1155/2012/317820

**Терапевтические цели, проблемы, альтернативы  
у больного с хронической сердечной недостаточностью  
и коморбидной патологией**

Э.А. Степанян, Е.А. Троицкая, Э.П. Мбита,  
Ю.А. Пигарева, С.В. Виллевальде

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее сложных медико-социальных проблем в связи с широкой распространенностью, низким качеством жизни пациентов и высокой летальностью.

Прогрессирующее старение населения РФ ведет к тому, что распространенность ХСН у лиц старше 70 лет неуклонно растет. Основной причиной ее прогрессирования и декомпенсации, ведущей к смерти, считается сердечно-сосудистая коморбидность, особенно при сочетании ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета и заболеваний почек (табл.1)

**Табл.1 Коморбидность у больных с сердечной недостаточностью ( n=4947918) [1]**

Пациенты >65 лет (n=376150) Пациенты <65 лет (n=57168)					
	N	%		N	%
АГ	3 685 373	84,2	АГ	461 235	80,7
ИБС	3 145 718	71,9	ИБС	365 889	64,0
Гиперлипидемия	2 623 601	60,0	Сахарный диабет	338 687	59,2
Анемия	2 200 674	50,3	Гиперлипидемия	325 499	56,9
Сахарный диабет	2 027 875	46,3	Анемия	284 102	49,7
Артрит	1 901 447	43,5	ХБП	257 015	45,0
ХБП	1 851 812	42,3	Депрессия	207 082	36,2
ХОБЛ	1 311 118	30,0	Артрит	201 964	35,3
Фибрилляция предсердий	1 247 748	28,5	ХОБЛ	191 016	33,4
Болезнь Альцгеймера	1 207 704	27,6	Бронхиальная астма	88 816	15,5

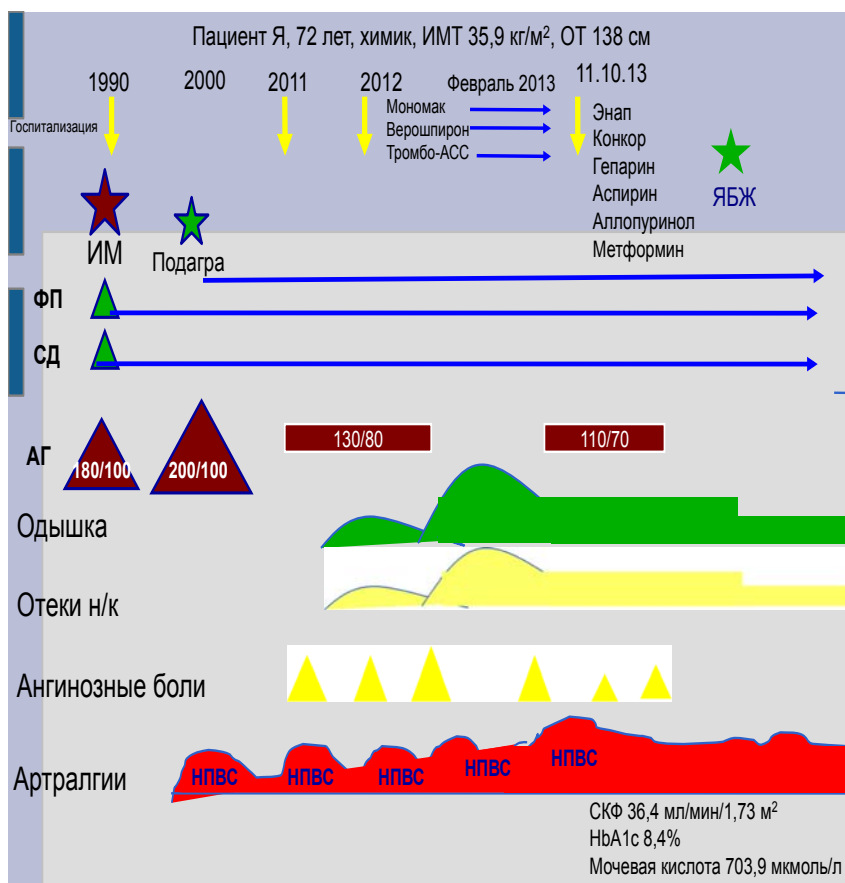
Ведение больных с коморбидной патологией представляет определенные трудности ввиду необходимости контроля над основными патогенетическими механизмами ее формирования, риска полипрагмазии и взаимодействий лекарственных средств при выборе рациональной фармакотерапии.

Пациент Я. 72 лет, пенсионер (химик по образованию), без вредных привычек, госпитализирован в связи с декомпенсацией ХСН по обоим кругам кровообращения (одышка при небольшой физической нагрузке, отеки н/конечностей, увеличение живота), а так же

выраженными симптомами люмбалгии и артралгии в крупных суставах (рис.1).

Из анамнеза известно, что в 1990 г. без предшествующей клиники стенокардии перенес инфаркт миокарда, тогда же во время госпитализации диагностирована фибрилляция предсердий и сахарный диабет 2 типа. С 2000 г. дебют подагры с вовлечением мелких суставов кистей рук, стоп и локтевых суставов с формированием гигантских тофусов, с частыми подагрическими атаками, что требовало длительно приема НПВС.

С 2011 г. клиника ХСН, по поводу чего неоднократные госпитализации. Без рациональной фармакотерапии: регулярный прием мономака, верошпирона, тробоАССа. В 2011 г. установлен диагноз синдром слабости синусового узла, частая желудочковая экстрасистолия.



**Рис. 1. Схема истории болезни пациента Я.**

При осмотре: Положение ортопное. Телосложение гиперстеническое (ИМТ – 35,9 кг/м<sup>2</sup>, ОТ =138 см). Отеки стоп, нижних конечностей. D=S=42 см. Тофусы локтевых, межфаланговых суставов кистей рук. Трофические язвы 3-4 пальцев правой стопы. В легких дыхание жесткое, единичные влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах с обеих сторон, ЧД 20 в мин. АД 110/70 мм рт. ст. ЧСС=67 в мин, Ps=64 в мин. Границы сердца расширены

влево на 1,5 см. Тоны сердца приглушены, аритмичны. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При обследовании в общем анализе крови и мочи без патологии. Выявлены нарушение азотвыделительной функции почек (креатинин 157 мкмоль/л, СКФ 36,4 мл/мин), гиперурикемия (мочевая кислота 703 мкмоль/л), дилипидемия 2 Б типа (холестерин 5,8 ммоль/л, ЛПНП 3,53 ммоль/л, ТГ 1,73 ммоль/л), а также нарушение углеводного обмена (гликемия натощак 10,58 ммоль/л, HbA1c=8.4 %). Биохимический анализ суточной мочи: МАУ 3,8 мг/24 ч, альбумин/креатинин 2,0 мг/г/Кр. На ЭКГ: Фибрилляция предсердий ЧСС 67 в мин. Желудочковые экстрасистолы. ЭОС отклонена влево. Рубцовые изменения передне-септальной области. По данным Эхо-КГ: ЛП=5,6 см, КДР=6,1 см, СДЛА не повышено; ИММЛЖ=113,8 г/м<sup>2</sup>, ОТС=0,42; ФВ=30%; акинез и гипокинез множественных сегментов ЛЖ. При ХМ-ЭКГ: ЧСС ср. 53/мин, ЧСС макс. 103/мин, ЧСС мин. 26/мин; выявлены 433 паузы более 2 сек, (максимальная- 2,6 сек), 385 политопных желудочковых экстрасистол, 1 куплет. На рентгенограмме легких застойные явления.

Для оценки функционального класса ХСН проведен тест с 6-минутной ходьбой: пройдено 150 м, что соответствует III Фк по NYHA, однако существенный вклад в ограничение физической нагрузки вносил выраженный болевой синдром в коленных, тазобедренных суставах и спине, что расценено как распространенный остеохондроз и остеоартроз. При ЭГДС выявлена язва антрального отдела желудка в стадии открытого дефекта, эрозивный бульбит.

Главной особенностью данного пациента являлась сложность достижения целевых значений клинико-лабораторных показателей, установленных текущими



рекомендациями, в связи с тяжелой коморбидной патологией (табл.2)

**Табл.2 Цели терапии по данным текущих рекомендаций**

Показатель	Текущее значение	Целевые значения
АД	110/70 мм рт.ст.	<140/85 мм рт.ст [2]
НЬА1с	8.0%	<8.0% [5]
ЛПНП	3.53 ммоль/л	<1.8ммоль/л [9]
Мочевая кислота	703.9 мкмоль/л	<400 мкмоль/л [4]

Данный пациент относится к очень высокому риску внезапной сердечной смерти (ВСС). Учитывая рекомендации Европейского общества кардиологов, пациентам перенесшим инфаркт миокарда (с фракцией выброса <35%), с ХСН II-IV ФК по NYHA, получающим оптимальную медикаментозную терапию, с ожидаемой продолжительностью жизни больше 1 года и хорошим функциональным статусом для профилактики ВСС показана установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (уровень доказанности 1 А) [3].

Следующей целью лечения данного пациента с фибрилляцией предсердий и ХСН является необходимость профилактики венозных тромбозных осложнений. CHA2DS2VASc- это оптимальная шкала стратификации риска венозного тромбоза для данной группы пациентов на основании рекомендаций по лечению фибрилляции предсердий европейского общества кардиологов [6]. У пациента Я. риск по шкале CHA2DS2VASc составлял 4 балла (застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, возраст), при этом пациентам с CHA2DS2-VaSc >2 баллов рекомендована терапия оральными антикоагулянтами до достижения целевого МНО 2-3 при отсутствии

противопоказаний (уровень доказательности 1 А). Однако, выявленная язва желудка в стадии открытого дефекта относит пациента к очень высокому риску возникновения кровотечения, что ограничивало назначение оральных антикоагулянтов. Пациенту был рекомендован прием новых групп антикоагулянтов, с титрацией дозы по СКФ (дабигатран 110 мг х2 раза в день) после эпителизации язвенного дефекта.

Учитывая наличие данных о повышении уровня креатинина по результатам предыдущих госпитализаций, снижение фильтрационной функции почек по данным биохимических анализов, проведенных в ходе текущей госпитализации (СКФ 35 мл/мин/1.72м<sup>2</sup>) и УЗ-признаки нефросклероза и наличие паренхиматозных кист левой почки, а также уровень МАУ= 3,8 мг/24ч, у пациента диагностирована ХБП СЗБ А1 стадии. На основании стратификации по риску сердечно-сосудистых и почечных исходов пациент относится к группке высокого риска [7]. По рекомендациям международного общества нефрологов данная группа пациентов нуждается в мониторинге функции почек 2 раза в год [7]. Необходим контроль показателей фильтрационной функции почек и уровня электролитов пациентам с ХБП, получающим терапию ХСН в виде комбинации и-АПФ и антагонистов альдостерона [3].

Терапевтическим стратегиями у пациентов с артериальной гипертензией, ХСН и нефропатией является нефропротекция и снижение уровня альбуминурии. Как известно, блокаторы РААС более эффективны в снижении альбуминурии, чем другие антигипертензивные препараты и показаны пациентам с АГ и наличием МАУ (1А). Пациенту была назначена комбинированная антигипертензивная терапия (эналаприл, бисопролол, верошпирон).

По рекомендациям ESC/EAS по дислипидемиям (2012) и национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике (2011) при ХБП у

пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений целевое значение ЛПНП < 1.8 ммоль/л [10]. Таким образом, ХБП является эквивалентом ИБС по сердечно-сосудистому риску. Первичной целью терапии является снижение ЛПНП (уровень доказанности 1А) [8].

Гиперурикемия и подагра являются частой коморбидной патологией у пациентов с ХСН. Помимо ограничения диуретической терапии, гиперурикемия является независимым фактором риска и ухудшает прогноз у пациентов с АГ и ИБС.

Несмотря на выраженные явления ХСН, ведущей причиной ограничения физической активности пациента и снижение качества жизни являлись артралгия в связи с частыми подагрическими атаками, люмбагией, что требовало применение НПВС на амбулаторном этапе. Как известно, назначение НПВС и ингибиторов ЦОГ-2 следует избегать у данной группы пациентов в связи с их негативным влиянием на функцию почек и усугубление симптоматики ХСН (класс IIIВ) [3]. Подагрические атаки в таких случаях рекомендуется купировать колхицином. Альтернативой остаются внутрисуставные кортикостероиды.

Данному пациенту с уровнем мочевой кислоты >700 мкмоль/л при целевом уровне меньше 400 ммоль/л была назначена терапия ингибитором ксантиноксидазы - аллопуринолом в дозе 100 мг/сутки [4].

Одним из проявлений диабетической микроангиопатии у пациента Я. является нефропатия. Выбор сахароснижающего препарата ограничивает стадия ХБП таб. 3 [5]

**Табл. 3 Сахароснижающие препараты, допустимые к применению на различных стадиях ХБП**

<b>ПРЕПАРАТЫ</b>	<b>СТАДИЯ ХБП</b>
• Метформин	1 – 3А
• Глибенкламид (в т. ч. микронизированный)	1-2
• Гликлазид и гликлазид МВ	1-4
• Глимепирид	1-3
• Гликвидон	1-4
• Глипизид и глипизид ГИТС	1-4
• Репаглинид	1-4
• Натеглинид	1-3
• Пиоглитазон	1-4
• Росиглитазон	1-4
• Ситаглиптин	1-4
• Вилдаглиптин	1-5
• Саксаглиптин	1-5
• Линаглиптин	1-5
• Эксенатид	1-3
• Лираглутид	1-3
• Акарбоза	1-3
• Инсулин	1-5

Учитывая ХБП 3 Б стадии, пациенту был назначен гликлазид.

Таким образом, данное клиническое наблюдение подтверждает тот факт, что коморбидность является наиболее значимой клинической проблемой в практике врачей, поскольку требует от курирующего врача междисциплинарной подготовки и ориентировки в вопросах диагностики и ведения пациентов с сочетанной патологией.

### **Литература**

1. Центр государственной и медицинской страховой помощи за период 01.2011-12.2011. США нтрфедеральной медицинской страховой помощи за пе

2. G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz. *European Heart Journal* 2013; 34: 2159–2219
3. J. McMurray, S. Adamopoulos, S. Anker ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure *Eur Heart J* 2012; 33:1787-1847
4. Насонов Е.Л., Насонова В.А Ревматология: национальное руководство- Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010, 720 с.
5. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным с сахарным диабетом. Шестое издание, 2013, 105с.
6. J Camm, P. Kirchhof, G. Lip. The task force for management of atrial fibrillation of the ESC, *European Heart Journal* 2010; 31;2369–2429
7. G. Eknoyan, N. Lameire, K. Eckardt. *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease* 2013;3(1): S1-163
8. Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Еганян Р.А. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (6) Приложение 2. 64 с.
9. J. Perk, G. Backer, H. Gohlke. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
10. Z. Reiner, A. Catapano, G. Backer. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, *European Heart Journal* 2011 32:1769–1818

## **Инфекционный эндокардит, осложнившийся тромбоэмболическим синдромом и острым повреждением почек**

М.А. Тетерина, Н.Т. Пеикришвили, Е.О. Котова,  
Ю.А. Пигарева, С.В. Виллевальде, А.С. Мильто

Инфекционный эндокардит (ИЭ) - заболевание с высокой внутрибольничной летальностью. Одним из осложнений ИЭ является тромбоэмболический синдром, прижизненная диагностика которого представляет значительные трудности, а подходы к профилактике не разработаны. При ИЭ эмболические события происходят у 20-50% пациентов [1]. При левостороннем ИЭ наиболее частыми местами эмболий являются головной мозг, легкие, почки, коронарные артерии, селезенка, кишечник и конечности, при правостороннем ИЭ - эмболия легочной артерии. До 65% всех эмболий связаны с центральной нервной системой (ЦНС), при этом более 90% эмболий происходят в средней мозговой артерии [3]. Поражение ЦНС при ИЭ может проявляться в виде ишемического эмболического инсульта, микотических аневризм, субарахноидального или внутримозгового кровоизлияния менингита, абсцесса мозга, энцефалита, энцефалопатии, судорог [2].

Частым осложнением ИЭ является и острое повреждение почек (ОПП), которое встречается у 30% больных и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [5]. Причины ОПП мультифакториальны: иммунные комплексы и васкулитный гломерулонефрит, инфаркт почек, гемодинамические нарушения у больных с сердечной недостаточностью (СН) или тяжелым сепсисом, после кардиологической операции. Существенное значение в генезе ОПП может играть токсичность антибиотиков (острый интерстициальный нефрит), в частности, аминогликозидов,

ванкомицина (синергичная токсичность с аминогликозидами), и даже высоких доз пенициллина [1].

Представляем двух пациентов с первичным ИЭ аортального клапана (АК), осложнившимся ОПП и тромбоэмболическим синдромом с летальным исходом.

Пациент В., 62 лет, разнорабочий, без анамнеза хронических заболеваний, госпитализирован экстренно в связи с одышкой. Считает себя больным в течение месяца, когда появились интенсивные боли в поясничном отделе позвоночника, приведшие к иммобилизации, получал НПВС в/м с незначительной положительной динамикой. В течение недели, предшествующей госпитализации, появилась и нарастала одышка.

При поступлении состояние средней тяжести. В сознании, ориентирован. Лежит с приподнятым изголовьем. Повышенного питания. Опущение левого угла рта. Температура тела 36,7°C. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледно-розовой окраски, высыпаний нет. Варикозное расширение вен левой голени. Отеки нижних конечностей (в верхней трети голени правая 40 см, левая 46 см), мошонки, передней брюшной стенки. ЧДД 22/мин. Дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, там же влажные мелкопузырчатые хрипы. Пульс симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения. ЧСС 90 уд/мин. Тоны сердца глухие, 1 и 2 тон сохранены, акцент 2 тона над легочной артерией, систолический шум во всех точках. Границы сердца расширены влево +3 см. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по Курлову 12x10x9 см. Селезенка не пальпируется. Боли в пояснице при движении. Обращало внимание отсутствие санации полости рта, выявлен хронический периодонтит девяти зубов.

Выявлен воспалительный синдром (лейкоцитоз  $15 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные лейкоциты 6%, С-РБ 63 ед/л), прокальцитонин 8 нг/мл, железодефицитная анемия

(эритроциты  $4 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 112 г/л, железо 7 мкмоль/л), нарушение функции почек (креатинин 129 мкмоль/л, СКФ 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), синдром холестаза (общий билирубин 23 мкмоль/л, прямой билирубин 10 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 200 ед/л), печеночно-клеточной недостаточности (холинэстераза 3 ед/л, протромбиновый индекс 68%, альбумин 29 г/л), цитолиза (АЛТ 339 ед/л, АСТ 344 ед/л), повышение рго-BNP >30 000 пг/мл, Д-димер 426 нг/мл.

Учитывая предшествующую иммобилизацию, внезапное нарастание одышки, асимметричные отеки нижних конечностей, повышение уровня Д-димера, исключалась ТЭЛА: при УЗДГ сосудов нижних конечностей данных за тромбоз не получено, при ЭХОКГ выявлено расширение всех полостей сердца, легочная гипертензия (СДЛА 58 мм рт.ст.), вегетация на АК 0,6х1,6 см, выраженная аортальная недостаточность, аортальный стеноз (градиент давления 17 мм рт.ст.). Рентгенологически - признаки застоя по малому кругу кровообращения. Выполнены посевы крови, ПЦР.

До получения результатов посева крови начата эмпирически антибактериальная терапия (цефтриаксон 2 г/сутки внутривенно), проводилась терапия СН (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, верошпирон, диуретики, нитраты).

В связи с выраженными болями в поясничной области проведены КТ и МРТ поясничного отдела позвоночника (спондилит, спондилодисцит L5-S1), УЗИ почек, КТ брюшной полости (выявлено объемное образование левой почки, гепатомегалия). КТ с контрастированием для уточнения диагноза не выполнено, учитывая повышение креатинина. На 4 день госпитализации у пациента развилось острое повреждение почек (ОПП) (креатинин 129→249 мкмоль/л, СКФ 50→23 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), повреждение печени (АЛТ 1197 ед/л, АСТ 79 Ед/л, общий билирубин 21 мкмоль/л, прямой билирубин 16 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 351 ед/л). В связи с нарастанием явлений недостаточности



кровообращения, полиорганной недостаточностью пациент переведен в ОРИТ, к терапии добавлен ванкомицин 500 мг 1 раз в 3 дня внутривенно (с учетом СКФ); ингибиторы АПФ и верошпирон отменены, учитывая ОПП.

В 3-х кратных посевах крови выявлена *Gemella Haemolysans* (группа *Streptococcaceae*, факультативный анаэроб, часть нормальной флоры полости рта и верхних дыхательных путей) с чувствительностью к ванкомицину, клиндамицину, рифампицину, цефтриаксону, эритромицину. По результатам секвенирования в крови выявлены *Streptococcus intermedius* и *Streptococcus constellatus*.

На 12 сутки в связи с нарастанием слабости, появлением дизартрии, патологических рефлексов выполнена КТ головного мозга, выявлен ишемический инсульт в бассейне терминальных ветвей передней спинномозговой артерии. Для продолжения терапии пациент переведен в отделение нейрореанимации. В течение 27 дней пациент находился в терапевтическом, реанимационном, нейрореанимационном отделениях, где получал антибактериальную терапию (ванкомицин+цефтриаксон), сосудистую терапию, терапию ХСН, однако, состояние оставалось тяжелым. Наряду с уменьшением выраженности лабораторно-воспалительного синдрома, синдрома холестаза, печеночно-клеточной недостаточности, цитолиза наблюдалась отрицательная ЭХОКГ динамика (увеличение размеров вегетаций до 1,0x2,4 см), сохранялась нарушенная функция почек, сердечная недостаточность, тромбоцитопения ( $64 \times 10^9/\text{л}$ ).

На 27 сутки внезапное ухудшение состояния, появление мелены, снижение уровня гемоглобина до 92 г/л, в связи с развитием желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) переведен в ОРИТ, где, несмотря на проводимую терапию, пациент скончался.

Таким образом, клинически у пациента был диагностирован инфекционный эндокардит, учитывая 2

больших критерия (вегетации на АК, трехкратный положительный посев крови [*Gemella haemolysans*, с развитием сепсиса, подтвержденного повышением уровня прокальцитонина]) и 1 малый критерий (артериальная эмболия с поражением ЦНС). При аутопсии подтвержден инфекционный эндокардит АК, рак почки, выявлена тромбоэмболия легочной артерии с инфаркт-пневмонией в нижних долях (источник ТЭ - тромбоз глубоких вен нижних конечностей, который прижизненно при УЗДГ не диагностирован), хроническая язва 12-перстной кишки в стадии рубцевания, состоявшееся ЖКК, абсцесс в правом полушарии лобной доли головного мозга. При ПЦР в клапане выявлены *Streptococcus constellatus* и *Klebsiella pneumoniae*.

Особенностью данного наблюдения является осложненное течение ИЭ с развитием ОПП, тромбоцитопении, повреждением печени, наличием абсцесса мозга и ЖКК, а также сочетание ИЭ с объемным образованием почки. Также следует отметить, что за все время течения болезни у пациента отсутствовала лихорадка. С учетом осложненного течения ИЭ, большого размера вегетаций, наличия клиники СН, легочной гипертензии, эмболических осложнений, пациенту было показано экстренное хирургическое лечение. Пациент дважды консультирован кардиохирургом, однако в связи с тромбоцитопенией, массой тела более 100 кг, гипопроотеинемией, от оперативного лечения решено было воздержаться (высокий риск развития интраоперационных осложнений).

Пациент Ф., 66 лет, госпитализирован 12.08.2013 г. с жалобами на длительную лихорадку (в течение 1 месяца до 38,5°C), одышку при минимальной физической нагрузке, слабость. 1,5 месяца назад перенес протезирование зубов, после чего отметил повышение температуры тела до фебрильных цифр, получал НПВС в течение 1 месяца. В

анамнезе артериальная гипертония без постоянной антигипертензивной терапии.

При поступлении состояние больного тяжелое. Астеничен, мало контактен, заторможен. Температура тела 38,0°C. Кожные покровы сухие, горячие, бледные. Петехиальные кровоизлияния в конъюнктиву глаз нижнего века (пятна Лукина-Либмана), геморрагические мелкоточечные, обильные высыпания на нижних конечностях. Субиктеричность лица и склер. Массивные отеки голеней и бедер. Дыхание ослаблено в нижних отделах, хрипов нет. ЧДД 26/мин. Тоны сердца ритмичны, 1 и 2 тон сохранены, систолический шум во всех точках. Набухшие шейные вены. АД 110/80 мм рт.ст. ЧСС 100 уд/мин. Appetit резко снижен. Язык чистый, сухой. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по Курлову 12x11x10 см. Селезенка 14x9 см.

Выявлена железодефицитная анемия легкой степени тяжести (эритроциты  $3 \times 10^9$ /л, гемоглобин 74 г/л, железо 2 мкмоль/л), воспалительный синдром (лейкоциты  $21 \times 10^9$ /л, палочкоядерные лейкоциты 17%, С-РБ 127 ед/л, прокальцитонин 3 нг/мл), снижение функции почек (креатинин 147 мкмоль/л; СКФ 41,7 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), УЗ-признаки спленоmegалии (14x9x6 см). На ЭКГ ритм синусовый, умеренные изменения миокарда. При ЭХОКГ выявлены вегетации АК (1,9x1,0 см), расширение полости ЛП 4,2 см, ЛЖ 5,7 см, недостаточность АК 2 ст., трикуспидального клапана (ТК) 3 ст., СДЛА 60 мм рт.ст., ФВ ЛЖ 42%, без зон гипокинезии. В посевах крови (результаты выданы после смерти больного) во всех пробах и методом ПЦР-секвенирования выявлен *Streptococcus Gallolyticus*.

Начата эмпирическая антибактериальная терапия (сультасин 6 г/сут, гентамицин 200 мг/сут внутривенно), заместительная терапия препаратами железа, диуретическая терапия. Несмотря на проводимую терапию, состояние больного ухудшалось, прогрессировала сердечная и

дыхательная недостаточность, развилось ОПП (креатинин 147□239 мкмоль/л, СКФ 23 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В связи с развитием неконтролируемой гипотонии был переведен в реанимационное отделение, где в течение нескольких часов наступила смерть (на 4 сутки).

У пациента диагностирован определенный инфекционный эндокардит АК, учитывая 2 больших критерия (вегетации на АК, положительный посев крови (*Enterococcus columbae*)) и 2 малых критерия (лихорадка свыше 38°C, сосудистые осложнения [геморрагические высыпания на нижних конечностях, склерах]). На аутопсии подтвержден инфекционный эндокардит АК, осложнившийся тромбоэмболическими синдромом с развитием инфаркта миокарда (давностью около 2-3 суток), ишемического инфаркта головного мозга, селезенки. При ПЦР клапана – *Streptococcus Gallolyticus*.

Основными задачами при ведении пациентов с ИЭ являются: своевременная диагностика заболевания и его осложнений, стратификация по риску неблагоприятного прогноза и риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), выбор адекватной терапевтической стратегии. Индивидуальный риск больного ИЭ определяется наличием факторов неблагоприятного прогноза.

#### **Предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ИЭ**

<p>Характеристики пациента:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- пожилой возраст</li> <li>- ИЭ протезированных клапанов</li> <li>- инсулинозависимый СД</li> <li>- коморбидность (н-р, нестабильная гемодинамика, предшествующие заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, легких)</li> </ul>
<p>Осложнения ИЭ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- сердечная недостаточность</li> <li>- почечная недостаточность</li> <li>- инсульт</li> <li>- септический шок</li> </ul>

- периааннулярные осложнения
Микроорганизмы: - S. aureus - грибы - грам-отрицательные палочки
ЭХОКГ характеристики: - периааннулярные осложнения - тяжелая регургитация АК, МК - низкая ФВ ЛЖ - легочная гипертензия - крупные вегетации - тяжелая протезная дисфункция - преждевременное закрытие МК и другие признаки повышения диастолического давления

Представленные пациенты относились к группе высокого риска неблагоприятного исхода. Предикторами неблагоприятного исхода у пациентов являлись пожилой возраст, нестабильная гемодинамика, тяжелая регургитация АК, легочная гипертензия, крупные вегетации, сердечная недостаточность, почечная недостаточность.

Прогнозирование индивидуального риска ТЭО крайне сложно. Определены факторы риска ТЭО при ИЭ: перенесенная ранее ТЭ, вегетации >10 мм, умеренная или выраженная подвижность вегетаций, отсутствие уменьшения размеров вегетаций при лечении антибиотиками, митральная локализация вегетаций, особенно на передней створке, ИЭ правых отделов сердца, протезированного клапана, вызванный стафилококком/ энтерококком/ Streptococcus bovis, высокий уровень СР-Б, повышенный уровень протромбина, наличие антител к фосфолипидам.

Очень важна прижизненная диагностика ТЭО, однако не всегда, даже владея необходимыми методами исследований, удается распознать эмболические события. У представленных пациентов были клинические проявления, которые требовали исключения ТЭО. У пациента В. с нарастающей одышкой исключалась ТЭЛА, при УЗДГ

данных за тромбоз глубоких вен не получено, при ЭХОКГ в динамике легочная гипертензия не нарастала; однако при аутопсии выявлен тромбоз глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА. Кроме того, прижизненно неврологические проявления трактовались как проявления инсульта (данные КТ), в то время как при аутопсии выявлен абсцесс мозга. Развитие ОПП и повреждение печени позволяли заподозрить тромбоз почечных, печеночных артерий, но при УЗИ признаки тромбоза не выявлены.

Современные рекомендации предполагают следующую тактику при неврологических осложнениях ИЭ (табл. 1) [1].

**Таблица 1.** Тактика ведения пациентов с ИЭ и неврологическими осложнениями

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
После бессимптомной церебральной эмболии или транзиторной ишемической атаки, если сохраняются показания, незамедлительно рекомендуется операция	I	B
После внутримозгового кровоизлияния хирургическое вмешательство должно быть отложено по меньшей мере на один месяц	I	C
Нейрохирургия или эндоваскулярная терапия показаны при очень больших, распространенных или разорванных внутримозговых аневризмах	I	C
После инсульта, операция показана при сердечной недостаточности, неконтролируемой инфекции, абсцессах, а при постоянном высоком эмболическом риске хирургическое лечение откладывать не следует. Операцию следует рассматривать пока отсутствует кома и по данным КТ исключено черепно-мозговое кровоизлияние	IIa	B
Внутримозговые аневризмы следует искать у любого пациента с ИЭ или неврологическими симптомами – для диагностики следует рассматривать КТ или МР ангиографию	IIa	B

Общепринятую ангиографию следует рассматривать, когда неинвазивные методы негативны, а подозрение на внутричерепные аневризмы остаются	IIa	B
<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> Уровень доказательности		

Снижение риска ТЭ после начала лечения антибиотиками подтверждает важность ранней диагностики и начала антибактериального лечения для предотвращения ТЭ. Риск возникновения новых событий (происходящих после начала антибактериальной терапии) составляет всего 6-21%. Помимо медикаментозной терапии больным с высоким риском ТЭО оправдано оперативное лечение в раннем периоде, такое лечение определяется как «срочное» (табл. 2) [1].

**Таблица 2.** Показания для оперативного лечения левостороннего ИЭ нативного клапана

Рекомендации: показания к операции	Время*	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
<b>A – СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ</b>			
Аортальный или митральный ИЭ с тяжелой острой регургитацией или клапанной обструкцией, вызывающий рефрактерный отек легких или кардиогенный шок	неотложное	I	B
Аортальный или митральный ИЭ с фистулой в камеры сердца или перикард, вызывающий рефрактерный отек легких или шок	неотложное	I	B
Аортальный или митральный ИЭ с тяжелой острой регургитацией или клапанной обструкцией или персистирующей СН или эхокардиографическими признаками низкой гемодинамической толерантности (раннее митральное закрытие или легочная гипертензия)	срочное	I	B

Аортальный или митральный ИЭ с тяжелой регургитацией или без СН	плановое	IIa	B
<b>Б – НЕКОНТРОЛИРУЕМАЯ ИНФЕКЦИЯ</b>			
Локальная неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, большие вегетации)	срочное	I	B
Персистирующая лихорадка и позитивные культуры крови >7–10 дней	срочное	I	B
Инфекция, вызванная грибами или мультирезистентными микроорганизмами	срочное/ плановое	I	B
<b>В – ПРОФИЛАКТИКА ЭМБОЛИЙ</b>			
Аортальный или митральный ИЭ с большими вегетациями (>10 мм), приводящими к одному или более эмболическим эпизодам несмотря на соответствующую антибактериальную терапию	срочное	I	B
Аортальный или митральный ИЭ с большими вегетациями (>10 мм) и другими предикторами осложненного течения (СН, персистирующая инфекция, абсцесс)	срочное	I	C
Выявление очень больших вегетаций (>15 мм)	срочное	IIb	C
<sup>a</sup> Класс рекомендаций <sup>b</sup> Уровень достоверности * Неотложная операции: операции проводятся в течение 24 часов, срочная операция: в течение нескольких дней, плановая операции, как минимум, после 1 или 2 недель антибактериальной терапии.			

Представленным пациентам было необходимо срочное оперативное лечение, которое не проведено, в том числе в связи с высоким риском развития интраоперационных осложнений.

В активную фазу ИЭ антитромботические препараты не показаны. Однако существует группа пациентов, которые до



возникновения ИЭ принимали ацетилсалициловую кислоту по другим показаниям, таким пациентам прерывание антитромбоцитарной терапии рекомендуется только при наличии обширного кровотечения [4]., другие рекомендации по антитромботической терапии при ИЭ приведены в таблице 3.

**Таблица 3.** Антитромботическая терапия при ИЭ

	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Прерывание антитромбоцитарной терапии рекомендуется только при наличии обширного кровотечения	I	B
При ишемическом инсульте без церебрального кровотечения показана замена пероральной антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином на 2 недели с тщательным контролем АЧТВ	I	C
При внутричерепном кровоизлиянии рекомендуется прерывание всех антикоагулянтов	I	C
У пациентов с внутричерепными кровоизлияниями и механическими клапанами нефракционированный гепарин следует возобновить как можно скорее (с тщательным контролем АЧТВ) после междисциплинарного обсуждения	IIa	C
При отсутствии инсульта замена пероральной антикоагулянтной терапии нефракционированным гепарином в течение 2 недель возможна в случае ИЭ, вызванного S. Aureus, с тщательным контролем АЧТВ	IIb	C
<sup>a</sup> Класс рекомендаций, <sup>b</sup> Уровень доказательности		

Целью представления данных клинических наблюдений является демонстрация сложности прижизненной диагностики тромбоэмболических осложнений ИЭ, их неблагоприятного прогностического значения. Представлены подходы к стратификации больных ИЭ по риску тромбоэмболических осложнений и негативных исходов,

обсуждены показания к оперативному лечению и возможности медикаментозной терапии.

### Литературы

1. Habib G., Hoen B., Tornos P., et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC): endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009;30:2369–2413.
2. Ferro J.M., Fonseca A.C. Infective endocarditis. *Handb Clin Neurol.* 2012;119:75–91.
3. Чипигина Н.С. Риск тромбоэмболических осложнений при инфекционном эндокардите. Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. 2011;10(68):13–19.
4. Виноградова Т. Л., Чипигина Н.С., Озерецкий К.С. и др. Тромбоэмболические осложнения при подостром инфекционном эндокардите. *Вестник РГМУ.* 2005;8:48–54.
5. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B., et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169 (5):463–73.
6. Karchmer A.W. Infective Endocarditis. In: Longo D., et al., (eds), *Harrison's Principles of internal medicine*, 18th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2012:731–40.

## **Лихорадка неясного генеза как проявление подострого тиреоидита**

С.А. Галочкин, Ф.Р. Чотчаева, Е.С. Старостина,  
Ю.А. Пигарева, С.В. Виллевальде

В современной клинической практике нередки ситуации, когда основным проявлением заболевания является длительная лихорадка. Выделено отдельное понятие – лихорадка неясного генеза (ЛНГ) (Petersdorf, Beeson, 1961). ЛНГ – это повышение температуры тела более 38,3°C продолжительностью более 3 недель, при котором рутинное обследование в течение 1 недели не позволяет выделить четкие признаки болезни и поставить диагноз. Известно более 200 заболеваний, которые могут проявляться ЛНГ (Табл.1) [1,2]:

Таблица. 1 Группы заболеваний, ассоциированных с ЛНГ

Группы	Частота, %
Инфекционные заболевания (наиболее часто туберкулез, бруцеллез, инфекционный эндокардит)	47
Опухолевые заболевания (ходжскинская и неходжскинская лимфома и др.)	15
Системные заболевания (системная красная волчанка, болезнь Стилла у взрослых и др.)	16
Прочие (в том числе ТЭЛА, алкогольное поражение печени, подострый тиреоидит)	6
Длительно не диагностированные	16

Среди прочих причин, способных приводить к развитию ЛНГ, выделяют подострый тиреоидит (ПТ) [3,4,5].

Пациент П., 51 года, директор типографии, без вредных привычек, с анамнезом артериальной гипертонии (АГ),

госпитализирован экстренно 06.02.14 г. с подозрением на пневмонию. Заболел остро: 13.02.14 г. появление лихорадки до 38,5°С, преимущественно в вечерние и утренние часы, артралгий (боль в коленных суставах), дискомфорта при глотании. Также отмечает похудание на 4 кг в течение полугода. Самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) с временным эффектом. Обследован амбулаторно. Выявлено повышение СОЭ (до 56 мм/час), результаты общего анализа мочи и биохимического анализа крови, а также онкомаркеров (простат-специфический антиген - общий, свободный) - без особенностей. Консультирован оториноларингологом, урологом - патологии не выявлено. Проводилась антибиотикотерапия (Амоксициллин/клавулановая кислота) в течение недели без положительной динамики. В связи с продолжающейся лихорадкой для дальнейшего обследования госпитализирован.

Из анамнеза известно, что около года назад перенес ОРВИ со сходными клиническими проявлениями. С 2010 г. АГ, терапия бисопрололом 5 мг/сут. Регулярно проходит диспансеризацию с выполнением: УЗИ органов брюшной полости, почек, СМАД, ЭХО-КГ, Холтеровского мониторинга.

При поступлении продолжал лихорадить. При физическом обследовании: рост 183 см, вес 82 кг, температура тела 36,9°С, ЧСС 85 уд/мин, АД 136/84 мм рт.ст. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски, влажности. При осмотре щитовидная железа (ЩЖ) не увеличена, при пальпации уплотнена, чувствительна. Периферические лимфатические узлы не увеличены и безболезненны. Отеков нет. Суставы симметричны, не деформированы, безболезненны при пальпации. Подвижность их не ограничена. Кости при поколачивании безболезненны. При обследовании органы сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочеполовой

систем без особенностей. Психическое состояние, неврологический статус не изменены.

Обследован по алгоритму диагностики лихорадки неясного генеза. Сохранялся воспалительный синдром: увеличение СОЭ (84 мм/ч), повышение уровня фибриногена (7,63 г/л), С-реактивного белка (114 мг/л). Выявлена смешанная фолиево-, железодефицитная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 116 г/л., сывороточное железо 4,5 мкмоль/л, фолиевая кислота 4,21 нг/мл). Опухолевые маркеры: СА 19-9, альфа-фетопротеин, раково-эмбриональный антиген, простат-специфический антиген (общий, свободный) – в пределах нормальных значений. При неоднократном бактериальном посеве крови рост микрофлоры не выявлен.

При рентгенографии органов грудной клетки; ЭХО-КГ; УЗИ органов брюшной полости, почек, надпочечников, мочевого пузыря, предстательной железы; ЭГДС; ректосигмоколоноскопии патологии не обнаружено.

При скрининговом обследовании на заболевания ЩЖ выявлено снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) (0,06 мкМЕ/мл), увеличение уровня свободного тироксина (Т4) (3,35 нг/дл), антитела к тиреопероксидазе в норме. При УЗИ щитовидная железа гиперплазирована (общий объем 44,6 см<sup>3</sup> при норме для мужчин < 25 см<sup>3</sup>), паренхима неоднородна, васкуляризация умеренная.

Учитывая острое начало, фебрильную лихорадку, боли в шее, чувствительность при пальпации ЩЖ, изменение уровня гормонов ЩЖ, был заподозрен подострый тиреоидит. С диагностической целью проведен тест Крайля - назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут. Уже на второй день лечения отмечено уменьшение лихорадки, исчезновение артралгий, дискомфорта в шее, улучшение общего самочувствия. Через 3 дня при контрольном исследовании СОЭ 59 мм/ч., С-реактивный белок 19,5 мг/л. 19.02.14 г. выписан под амбулаторное наблюдение эндокринологом с

рекомендациями по постепенному снижению дозы преднизолона, динамическому лабораторному контролю ТТГ, Т3, Т4.

Тиреоидит – воспаление ЩЖ. Подострый тиреоидит (син. гранулематозный, гигантоклеточный, де Кервена) – одна из форм тиреоидита, предположительно вирусной этиологии. Распространенность ПТ в общей популяции варьирует в широких пределах и составляет от 1 до 15%. 1 случай ПТ приходится на 15-20 случаев хронического аутоиммунного тиреоидита. Впервые описан де Кервеном в 1904 г. ПТ чаще встречается у женщин в возрасте 30-50 лет. На связь с вирусной инфекцией указывает длительный продромальный период, связь с перенесенной вирусной инфекцией, сезонное увеличение случаев заболеваемости (чаще осень-зима). Предполагаемыми возбудителями ПТ являются Adenovirus, вирус эпидемического паротита, Coxsackievirus, ECHO, Influenza, Epstein-Barr и др. У больных ПТ выявляется повышенный титр антител к указанным вирусам. Транзиторное увеличение титра анти тиреоидных антител (антитела к тиреоглобулину, тиреопероксидазе и др.), вероятно, имеет вторичный характер на фоне поражения ткани ЩЖ, поскольку нормализуется после активной фазы заболевания. Нельзя исключить значение генетической предрасположенности, обуславливающей повышенную восприимчивость ЩЖ к вирусной инфекции. У больных ПТ чаще, чем в популяции выявляется ген HLA-Bw35, HLA-DR5. Продромальный период ПТ не имеет характерных особенностей и часто трактуется как ОРВИ или ЛОР-патология.

Характерна неоднородность распространения поражения ткани ЩЖ. Участок воспаления, как правило, ограниченный и локализуется в одной из долей ЩЖ или в её перешейке. Наблюдается инфильтрация ткани ЩЖ нейтрофилами, полиморфно-ядерными лейкоцитами и гигантскими клетками с образованием псевдогранулем. В

месте образования псевдогранулем происходит разрушение фолликулов, десквамация и некроз эпителия, частичный или полный выход коллоида. При эволюции заболевания преобладает лимфоидная инфильтрация, развиваются процессы фиброза. При стихании воспалительной реакции гистологическая структура ЩЖ частично приобретает изначальную структуру. При нарушении целостности фолликулов гормоны ЩЖ выходят в кровоток. Изменение соотношений концентрации ТТГ, Т3, Т4 зависит от стадии заболевания и активности процесса.

Характерные для ПТ симптомы развиваются через 5-6 недель после перенесенной вирусной инфекции (табл. 2). Выделяют 4 стадии в развитии ПТ: тиреотоксическая (4-10 нед.), эутиреоидная (1-3 нед.), гипотиреоидная (от 2 до 6 мес.), выздоровление. Течение ПТ может быть острым (от нескольких недель до 1-2 мес.), хроническим (3-6 мес.) или рецидивирующим.

Таблица 2. Диагностика подострого тиреоидита»

Анамнез	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Характерная для ПТ симптоматика через 5-6 недель после перенесенной инфекции</li> <li>• Сезонность в течении заболевания (осень-зима)</li> </ul>
Клиническая картина	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Боль в области ЩЖ, усиливающаяся при повороте головы, глотании, с возможной иррадиацией в ухо, нижнюю челюсть, затылок. Отсутствие боли не исключает диагноз.</li> <li>• Увеличение доли ЩЖ, чаще ограниченной области, болезненной при пальпации</li> <li>• Субфебрилитет, иногда фебрильная лихорадка</li> <li>• Явления умеренного тиреотоксикоза у более чем 50 % больных (раздражительность, потливость, повышение температуры тела, тахикардия, увеличение пульсового давления)</li> </ul>

Лабораторные исследования	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышение СОЭ до 50-60 (иногда &gt;100 мм/ч)</li> <li>• Умеренный нейтрофильный лейкоцитоз или лимфоцитоз (у некоторых больных)</li> <li>• Нормохромная нормоцитарная анемия</li> <li>• Повышенный уровень Т3, Т4, сниженный – ТТГ (зависит от стадии заболевания)</li> <li>• Антитела к тиреоглобулину в сыворотке (только в первые несколько недель)</li> </ul>
Инструментальные исследования	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сцинтиграфия: снижение или отсутствие захвата РФП (деструктивный тиреотоксикоз)</li> <li>• УЗИ: увеличение ЩЖ, зоны пониженной эхогенности</li> </ul>
Тест Крайля	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Через 12-48 часов после назначения 30-40 мг преднизолона болевой синдром купируется</li> </ul>

Целями лечения ПТ являются: купирование болевого синдрома, нормализация температуры тела, устранение симптомов тиреотоксикоза, восстановление функционального состояния ЩЖ, нормализация лабораторных показателей. При лечении ПТ применяют НПВС, глюкокортикоиды. В качестве симптоматической терапии проявлений тиреотоксикоза (тахикардия, АГ) назначают бета-блокаторы. С заместительной целью при развитии гипотиреоза применяется левотироксин.

Обычно ПТ заканчивается полным выздоровлением через 1,5-2 месяца. У ряда больных отмечают склонность к рецидивированию. При развитии стойкого гипотиреоза необходима пожизненная терапия тиреоидными гормонами.

К факторам, затрудняющим диагностику ПТ у данного больного, можно отнести пол и возраст больного. По данным литературы, ПТ чаще встречается у женщин среднего возраста. Неполное соответствие картины УЗИ: у пациента отсутствовали «облаковидные» зоны пониженной



эхогенности в ткани ЩЖ. Необходимо отметить ограничения возможностей УЗИ как метода, во многом зависящего от оператора и возможностей визуализации используемого УЗ-аппарата.

К признакам, свидетельствующим в пользу наличия у больного ПТ относятся:

- Развитие заболевания в период наиболее неблагоприятной эпидемиологической обстановки по респираторным вирусным заболеваниям;

- Лихорадка, соответствующая критериям ЛНГ, устойчивая к лечению антибактериальными препаратами;

- Умеренные проявления тиреотоксикоза: наличие потливости, склонности к тахикардии, лихорадка, похудание;

- Болезненность в области передней поверхности шеи в области ЩЖ, усиливающаяся при пальпации;

- Лабораторные данные: (воспалительный синдром, нормохромная нормоцитарная анемия; снижение уровня ТТГ и повышение Т4;

- Положительный тест Крайля: нормализация температуры тела в течение 48 часов, регресс симптомов, изменений в лабораторных показателях на фоне приема преднизолона.

В процессе диагностического поиска данных за другие причины ЛНГ у больного не получено. Проводилась дифференциальная диагностика с заболеваниями ЩЖ:

1) Кровоизлияние в узел ЩЖ. Для данного состояния характерен анамнез наличия узлового образования ЩЖ, внезапное развитие боли и развитие видимой припухлости на поверхности шеи на фоне перенесенного эпизода физической нагрузки, повышения уровня АД, чего не отмечено у представленного больного.

2) Острый тиреоидит. Постепенное развитие заболевания, отсутствие четких локализирующих жалоб у

больного, увеличения периферических лимфоузлов, наличия очагов абсцедирования (гнойный тиреоидит) по данным УЗИ, лейкоцитоза в клиническом анализе крови позволяют исключить данное состояние в данном случае.

3) Исключались состояние, способные приводить к развитию тиреотоксикоза: диффузный токсический зоб, тиреотоксическая аденома, аутоиммунный тиреоидит. Отсутствие зоба, выраженных явлений тиреотоксикоза, постепенность развития заболевания, совокупность лабораторно-инструментальных данных, а также эффективность проведенного лечения *ex juvantibus* позволяют говорить о наличии у больного ПТ.

Другие возможные причины, способные приводить к сходной клинической картине (фарингит, эзофагит, отиты, десневым или пародонтальным абсцессом, флегмоны шеи), исключались на амбулаторном этапе.

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует, что при обследовании больного с ЛНГ в спектре диагностических приемов необходимо обязательное исследование функции ЩЖ. Ранняя диагностика ПТ позволяет снизить риск возможного перехода заболевания в рецидивирующую форму.

### Литература

1. Karachalios G. N., Amantos K., Kanakis K.V., et al. Subacute thyroiditis presenting as fever of unknown origin. *Int J Clin Pract.* 2010;64(1):97–8.
2. Cunha BA; Berbari N. Subacute thyroiditis (de Quervain's) due to influenza A: presenting as fever of unknown origin (FUO). *Heart Lung.* 2013;42(1):77–8.
3. Kaya A., Ergul N., Kaya S. Y. et al. The management and the diagnosis of fever of unknown origin. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(8):805–15.

4. Балаболкин М.И. Эндокринология – 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Универсум паблишинг, 1998. – электронная версия. Глава "Подострый тиреоидит".

5. Williams Textbook of Endocrinology (12th ed.). 2011:402–406.

6. Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С., Моисеев С.В.. Основы внутренней медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008–882 с.

7. Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S., et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Practice*. 2011;17(3):456–520.

Frates M.C., Marqusee E., Benson C.B., Alexander E.K. Subacute granulomatous (de Quervain) thyroiditis: grayscale and color Doppler sonographic characteristics. *J Ultrasound Med*. 2013;32(3):505–11.

**Влияние первичного чрескожного коронарного вмешательства на показатели кардиогемодинамики у больного с инфарктом миокарда и тяжелой сердечной недостаточностью**

М.А. Тетерина, Э.П. Мбита, Л.А. Горева,  
И.А. Мерай, В.В. Майсков

Ранняя реваскуляризация имеет ключевое значение в лечении сердечной недостаточности (СН) в результате острого инфаркта миокарда, однако в терапию должны быть включены и инотропные препараты. В последнее время накапливается положительный опыт практического применения левосимендана у больных с острым ИМ, осложненным кардиогенным шоком, а также у пациентов с дисфункцией миокарда после хирургического вмешательства

на сердце [4]. В таких исследованиях показано, что левосимендан имеет преимущество перед добутамином в качестве инотропной терапии у пациентов с кардиогенным шоком [4]. Так, левосимендан может использоваться после успешной реваскуляризации при наличии постишемической дисфункции, которая сохраняется несмотря на восстановление эпикардального кровотока.

Показана эффективность левосимендана у пациентов с ИМ, которым было проведено срочное чрескожное вмешательство на коронарных артериях [7].

Мы с успехом применяли левосимендан после чрескожного вмешательства на коронарных артериях у пациента с крайне низкой фракцией выброса левого желудочка.

Пациент С. 61 года, метролог, госпитализирован экстренно в связи с выраженной одышкой до степени удушья. В течение многих лет страдает артериальной гипертонией. В марте 2014 г. перенес инфаркт миокарда, осложнившийся развитием острой левожелудочковой недостаточности. Фракция выброса левого желудочка составляла 16%. При коронароангиографии выявлено двухсосудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла с хронической окклюзией огибающей ветви и пограничным стенозом передней межжелудочковой ветви. Показаний к чрескожному вмешательству на коронарных артериях не было. В апреле 2014 г. перенес инфаркт мозга, после которого состояние полностью восстановилось. В день выписки из стационара 18 апреля 2014 г. повторно госпитализирован в ОРИТ в связи с нарастающей одышкой. С марта 2014 года постоянно принимает эналаприл 10 мг/сут, метопролол 50мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, фуросемид 20 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут и клопидогрел 75мг/сут.

При поступлении состояние тяжелое. В сознании, ориентирован. Лежит с приподнятым изголовьем. Масса тела 78 кг, рост 174 см. Температура тела 36,6°C. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледной окраски, цианоз губ. Отеки нижних конечностей. Частоты дыхания 30 в минуту. Дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, там же выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Пульс симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Частота сердечных сокращений 80 в минуту. АД 180/90 мм рт. ст. Тоны сердца глухие, I и II тон сохранены, систолический шум во всех точках. Границы сердца расширены влево на 1,5 см. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 12-10-10 см. Селезенка не пальпируется.

Выявлено повышение уровня тропонина до 0,75 нг/мл (норма до 0,02 нг/мл), NT-proBNP до 12650 пг/мл (норма до 125 пг/мл), функция почек не нарушена (сывороточный уровень креатинина 89 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

На ЭКГ ритм синусовый, блокада левой ножки пучка Гиса. При эхокардиографии фракция выброса левого желудочка 16%, акинезия перегородочных, задних и нижних сегментов ЛЖ, выявлены расширение всех полостей сердца, легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии 43 мм рт. ст.), выраженная митральная регургитация, трикуспидальная регургитация. Рентгенологически определялись признаки застоя крови в малом круге кровообращения. При ультразвуковом исследовании признаки тромбоза вен нижних конечностей отсутствовали.

Проводилась двойная антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут + клопидогрел 75 мг/сут), антикоагулянтная терапия (фондапаринукс 2,5 мг/сут), терапия сердечной недостаточности (ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы, петлевые диуретики, спиронолактон).

20 апреля 2014г. переведен в кардиологическое отделение. Учитывая наличие повторного ИМ, снижение фракции выброса левого желудочка до 16%, рецидивирующую острую декомпенсацию ХСН, неэффективность медикаментозной терапии принято решение о проведении чрескожного вмешательства на коронарных артериях.

28 апреля 2014 г. после коронарной ангиографии выполнено стентирование задней межжелудочковой ветви от огибающей ветви и прямое стентирование передней межжелудочковой ветви. 29 апреля 2014 г. в условиях ОРИТ проводилась инфузия левосимендана по 0,1 мкг/кг/мин в течение 24 часов.

30 апреля 2014г. пациент переведен в отделение, клинически отмечались значительное уменьшение клинических симптомов недостаточности кровообращения, в том числе отека и одышки, и увеличение переносимости физической нагрузки (мог пройти до 300 метров). При эхокардиографии фракция выброса левого желудочка увеличилась до 28%. Уровень NT-proBNP снизился до 4328 пг/мл. 6 мая 2014 г. пациент выписан.

Учитывая недавно перенесенный ИМ, в данном случае введение левосимендана было более оправданным, чем применение других инотропных препаратов, так как в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании RUSSLAN, которое проводилось в России и других странах, были доказаны эффективность и безопасность 6-часовой внутривенной инфузии левосимендана у больных с левожелудочковой недостаточностью после ИМ. Наряду с симптоматическим улучшением было отмечено уменьшение общей смертности больных, которое наблюдалось через 2 недели и сохранялось в течение как минимум 6 месяцев после начала лечения. 24-часовая инфузия препарата приводила к улучшению гемодинамики и предупреждала

повторные эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности. Достоверных различий частоты побочных эффектов во время инфузии у больных, получавших левосимендан или плацебо, не было. В группе плацебо достоверно чаще возникал разрыв миокарда (4 и 1 случая, соответственно,  $p=0,027$ ), а при введении левосимендана в самой высокой дозе несколько чаще встречалась синусовая тахикардия [3].

В многоцентровое исследование LIDO были включены 203 пациента с хронической СН III и IV функционального класса и фракцией выброса левого желудочка  $<35\%$ , которым проводили инфузию левосимендана или добутамина. Увеличение сердечного выброса более чем на 30% и снижение ДЗЛА более чем на 25% в группе левосимендана наблюдали достоверно чаще, чем в группе добутамина (28 и 15%, соответственно;  $p=0,022$ ). По сравнению с добутином левосимендан оказывал более выраженное гипотензивное и вазодилатирующее действие. При его применении отмечалась тенденция к более выраженному уменьшению одышки и усталости у больных хронической СН. В этом исследовании было показано явное преимущество комбинации  $\beta$ -адреноблокаторов и левосимендана перед комбинацией  $\beta$ -адреноблокатора с добутином. У пациентов, получавших сопутствующую терапию  $\beta$ -адреноблокатором, гемодинамические эффекты левосимендана усиливались, в то время как действие добутамина, наоборот, ухудшалось [8]. Эти данные также оправдывают выбор левосимендана у нашего пациента, учитывая длительный прием  $\beta$ -адреноблокаторов еще на амбулаторном этапе.

Результаты анализа исследования SURVIVE показали дополнительные положительные эффекты левосимендана на выживаемость больных с СН, принимавших  $\beta$ -адреноблокаторы до развития декомпенсации. В

исследовании SURVIVE оценивали влияние левосимендана на общую смертность больных с острой СН. В течение 180 дней после инфузии исследуемого препарата зарегистрировали 173 (26,1%) летальных исхода в группе левосимендана и 185 (27,9%) – в группе добутамина (относительный риск = 0,91, 95% доверительный интервал 0,74-1,13). Таким образом, разница общей смертности между двумя группами не достигла статистической значимости ( $p=0,401$ ). При анализе вторичных конечных точек достоверной разницы общей и сердечно-сосудистой смертности в течение 31 дня от начала введения лекарственного средства или общей смертности в течение 90 дней также не выявили. Однако снижение концентрации натрийуретического пептида и его N-терминального фрагмента в плазме через 24, 72 и 120 ч было более значительным в группе левосимендана. В обеих группах наблюдали уменьшение одышки в течение 24 часов по сравнению с исходными значениями [9]. У обследованного пациента одышка также значительно уменьшилась после введения левосимендана, а уровень NT-проBNP снизился с 12650 до 4328 пг/мл. Более выраженное и продолжительное улучшение систолической функции левого желудочка и значительное снижение уровня NT-проBNP при введении левосимендана по сравнению с добутином было отмечено нами ранее у 60 больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности [10].

R.Maharaj и V.Metaха [11] провели мета-анализ 17 исследований левосимендана у 729 больных, которым проводилась реваскуляризация миокарда. В группе левосимендана выявили достоверное снижение смертности после вмешательств на коронарных артериях по сравнению с контролем (отношение шансов 0,40; 95% доверительный интервал 0,21-0,76). Кроме того, левосимендан оказывал благоприятное влияние на сердечный индекс, длительность пребывания в отделении



интенсивной терапии, частоту фибрилляции предсердий и уровень тропонина I.

Данное клиническое наблюдение показывает высокую эффективность применения левосимендана после успешной реваскуляризации коронарных артерий. Левосимендан является препаратом выбора у больных с декомпенсированной СН, нуждающихся в инотропной поддержке. Наиболее убедительно эффективность левосимендана доказана у больных с ИМ и острой декомпенсированной СН с высоким давлением наполнения ЛЖ, признаками застоя крови, снижением сердечного выброса и периферической вазоконстрикцией. У пациентов, принимавших  $\beta$ -адреноблокаторы до декомпенсации СН, левосимендан по эффективности превосходил добутамин [9].

### Литература

1. Моисеев В.С., Чельцов В.В. Левосимендан – инодилатор, обладающий кардиопротективными свойствами. Клин фармакол тер 2012;21(4),26-32.
2. Явелов И.С. Клиническая эффективность сенситизатора кальция – представителя нового класса препаратов с положительным инотропным действием при сердечной недостаточности и инфаркте миокарда. Сердечная недостаточность 2005;6(1):33-45.
3. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). Eur Heart J 2002;23:1422-32.
4. Mohammad A. The role of calcium-sensitizer levosimendan for the treatment of heart failure. Amer J Cardiovasc Dis Res 2014;2(1):9-16.
5. Delle Karth G, Buberl A, Geppert A, et al. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill

patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1251-6.

6. Russ M, Prondzinsky R, Christoph A, et al. Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2007;35:2732-9.

7. Wu X, Wu J, Yan X, Zhang Y. Enhancement of myocardial function and reduction of injury with levosimendan after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: A pilot study. *Cardiology* 2014;128(2):202-8.

8. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196-202.

9. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009;11:304-11.

10. Паулу К., Мерай И.А., Александрия Л.Г., Моисеев В.С. Эффективность и безопасность левосимендана и добутамина у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и низким сердечным выбросом. *Клинифармакол тер* 2011;20(3):25-9.

11. Maharaj R, Metaxa V. Levosimendan and mortality after coronary revascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care* 2011;15(3):R140. doi: 10.1186/cc10263.

*Научное издание*

**ВНУТРЕННЯЯ МЕДИЦИНА  
В КЛИНИЧЕСКИХ  
НАБЛЮДЕНИЯХ**

**Выпуск 13**

Издание подготовлено в авторской редакции

Технический редактор *Н.А. Ясько*

Подписано в печать 25.06.2014 г. Формат 60×84/16.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Таймс.  
Усл. печ. л. 10,46. Тираж 300 экз. Заказ 787.

---

Российский университет дружбы народов  
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3

---

Типография РУДН  
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, тел. 952-04-41