

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

— 35 • 2014 —

Иммунологическая характеристика  
воспалительных заболеваний  
миокарда вирусной этиологии

Психосоматика  
в контексте развития  
интегративной медицины

Нарушения ритма  
и проводимости сердца  
при системной склеродермии

Клинико-иммунологические  
корреляции у больных хронической  
обструктивной болезнью легких  
и бронхиальной астмой

Прогностический алгоритм  
течения саркоидоза легких  
и внутригрудных лимфоузлов

Некоторые особенности  
современного инфекционного  
эндокардита

Сердечные гликозиды  
в современной  
клинической практике

Влияние фототерапии  
на клиническое течение  
бронхиальной астмы

МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО

*240 лет на благо и здоровье людей*

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон  $\alpha$ -2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата



**Блокирует  
размножение  
вируса**



**Защищает  
здоровые клетки  
от заражения**



**Восстанавливает  
баланс иммунной  
системы**

\* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.  
• Виферон Суппозитории, Гель



**ферон**

(499) 193 30 60

viferon.su

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал  
Издается с 1998 г.  
Периодичность – 6 выпусков в год  
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский  
областной научно-исследовательский  
клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

№ 35'2014

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Палеев Филипп Николаевич**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

## Заместитель главного редактора

**Молочков Антон Владимирович**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

## Ответственный редактор

**Парпара Олеся Анатольевна**  
*Москва, Российская Федерация*

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Агафонов Борис Валентинович**, канд. мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Де Херт Стефан**, д-р, проф.  
*Гент, Бельгия*

**Калинин Ариан Павлович**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Краснопольский Владислав Иванович**, академик РАН,  
д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Круглов Евгений Ефимович**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Кушлинский Николай Евгеньевич**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук,  
проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Оноприенко Геннадий Алексеевич**, чл.-кор. РАН, д-р мед. наук,  
проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Райниш Уолтер**, д-р, проф.  
*Гамильтон, Канада*

**Шабалин Владимир Николаевич**,  
академик РАН, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Шахова Наталия Михайловна**, д-р мед. наук, проф.  
*Нижний Новгород, Российская Федерация*

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Белоусова Елена Александровна**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Ватазин Андрей Владимирович**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Вишнякова Мария Валентиновна**, д-р мед. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Волошин Виктор Парфентьевич**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Герасименко Марина Юрьевна**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Древаль Александр Васильевич**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Егоров Виктор Иванович**, д-р мед. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Котов Сергей Викторович**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Куликов Дмитрий Александрович**, канд. мед. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Мазурин Валентин Сергеевич**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Овезов Алексей Мурадович**, д-р мед. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Рогаткин Дмитрий Алексеевич**, д-р техн. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Руденко Михаил Владимирович**, канд. мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Рябцева Алла Алексеевна**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Урсова Наталия Игоревна**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

**Федорова Светлана Ивановна**, канд. мед. наук  
*Москва, Российская Федерация*

**Шатохина Светлана Николаевна**, д-р мед. наук, проф.  
*Москва, Российская Федерация*

Подписной индекс 81988  
«Газеты. Журналы» ОАО Агентство «Роспечать»

Журнал индексируется в системе  
Российского индекса научного цитирования  
(РИНЦ): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2014 ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISBN 978-5-98511-254-2  
ISSN 2072-0505

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе  
по надзору в сфере связи, информационных тех-  
нологий и массовых коммуникаций. Свидетель-  
ство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» с 2001 г. во-  
дит в Перечень ведущих российских рецензируе-  
мых научных журналов, в которых должны быть  
опубликованы основные научные результаты  
диссертаций на соискание ученых степеней док-  
тора и кандидата наук, Высшей аттестационной  
комиссии (ВАК)

Редакция не несет ответственности за содержа-  
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или размно-  
жение каким-либо способом статей и иллюстра-  
ций допускается только с письменного разреше-  
ния редакции журнала «Альманах клинической  
медицины».

**Адрес редакции:**  
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8  
Тел.: +7 (495) 688 32 41  
E-mail: [o\\_parpara@monikiweb.ru](mailto:o_parpara@monikiweb.ru)



## Содержание

### История МОНИКИ

*Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н.*

**Дмитрий Дмитриевич Плетнев  
(к 240-летию Екатерининской больницы,  
ныне МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского)** ..... 6

### Кардиология

*Палеев Ф.Н., Санина Н.П., Макарьков А.И.,  
Мылов Н.М., Островский Е.И., Хишова Н.Н.,  
Москалец О.В., Палеев Н.Р.*

**Иммунологическая характеристика  
воспалительных заболеваний миокарда  
вирусной этиологии** ..... 12

*Санина Н.П., Палеев Ф.Н., Макарьков А.И.,  
Мылов Н.М., Островский Е.И., Хишова Н.Н.,  
Москалец О.В., Палеев Н.Р.*

**Цитокиновый профиль Th1-, Th2- и Th17-  
субпопуляций лимфоцитов при  
вирусных миокардитах** ..... 22

*Гуревич М.А.*

**Некоторые особенности современного  
инфекционного эндокардита** ..... 30

*Гуревич М.А., Кузьменко Н.А.*

**Экстренные состояния  
при артериальной гипертензии** ..... 34

### Пульмонология

*Терпигорев С.А., Палеев Ф.Н.*

**Надежность оценки активности  
воспалительного процесса при саркоидозе  
легких по уровню лимфоцитов жидкости  
бронхоальвеолярного лаважа  
и неоптерина крови** ..... 38

*Терпигорев С.А., Ильченко В.А.*

**Прогностический алгоритм течения саркоидоза  
легких и внутригрудных лимфоузлов** ..... 42

*Распопина Н.А., Шуганов Е.Г., Палеев Ф.Н.,  
Салмаси Ж.М., Шуганов А.Е.*

**Роль цитотоксических лимфоцитов  
в воспалении у больных хронической  
обструктивной болезнью легких  
в стадиях обострения и ремиссии** ..... 49

*Шуганов Е.Г., Распопина Н.А., Салмаси Ж.М.*

**Клинико-иммунологические корреляции  
у больных хронической обструктивной  
болезнью легких и бронхиальной астмой** ..... 54

*Островский Е.И., Карандашов В.И., Шатохина С.Н.,  
Санина Н.П., Рыжкова О.Ю., Катломина Е.М.,  
Палеев Н.Р.*

**Влияние фототерапии на клиническое  
течение бронхиальной астмы** ..... 60

*Шуганов Е.Г., Салмаси Ж.М., Шуганов А.Е.*

**Клинико-иммунологические эффекты  
карбоцистеина при лечении больных  
хронической обструктивной болезнью легких** . . 66

### Ревматология

*Алекперов Р.Т., Черемухина Е.О., Новикова Д.С.,  
Ананьева Л.П.*

**Нарушения ритма и проводимости сердца  
при системной склеродермии** ..... 71

*Орлов-Морозов А.В.*

**Обострение анкилозирующего спондилоартрита  
при попытке лечения малыми дозами  
метотрексата** ..... 77

### Психосоматика

*Краснов В.Н., Палеев Н.Р.*

**Психосоматика в контексте развития  
интегративной медицины** ..... 84

### Лекция, обзор

*Подрезова Л.А., Маркина Т.Р., Сейку Ю.В.*

**Психические нарушения у пожилых  
терапевтических больных** ..... 89

*Алекперов Р.Т.*

**Синдром Рейно как мультидисциплинарная  
проблема** ..... 94

*Гуревич М.А., Гаврилин А.А.*

**Сердечные гликозиды в современной  
клинической практике** ..... 101

*Гуревич М.А., Кузьменко Н.А.*

**Антибактериальная терапия инфекционного  
эндокардита** ..... 106

*Малиновская В.В., Чеботарева Т.А., Парфенов В.В.*

**Клиническая эффективность  
применения препарата Виферон®  
при лечении гриппа и ОРВИ у взрослых** ..... 109

### Клинический случай

*Ильченко В.А., Лебедева А.О., Гордиенко Б.В.,  
Болотин Е.В.*

**«Маски» гипотиреоза  
(описание клинического случая)** ..... 116

## Дорогие читатели!



Этот номер журнала «Альманах клинической медицины», приуроченный к празднованию 240-летнего юбилея Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), посвящен памяти выдающегося российского терапевта Дмитрия Дмитриевича Плетнева.

Одним из важных периодов в 240-летней истории МОНИКИ (Екатерининской больницы, МОКИ) стало появление в России в середине XIX века терапевтических научных школ (вслед за хирургическими, акушерскими). В своей классической работе «Русские терапевтические школы» (1923) Д.Д. Плетнев выделил три школы-родоначальницы, определившие развитие отечественной терапии во второй половине XIX – начале XX века: С.П. Боткина в Петербурге, Г.А. Захарьина и А.А. Остроумова – в Москве.

В 1920–40-е гг. клинику внутренних болезней в Москве возглавляли шесть терапевтических научных школ – М.П. Кончаловского, Д.Д. Плетнева, В.Ф. Зеленина, Е.Е. Фромгольда, А.Н. Крюкова, М.И. Певзнера. Блестящий лидер клиники внутренних болезней и один из основоположников кардиологии в СССР, Дмитрий Дмитриевич Плетнев был руководителем шести научно-педагогических коллективов (1911–1937). С 1929 по 1937 г. он руководил терапевтической клиникой Московского областного клинического института (МОКИ), на базе которой в 1930 г. организовал 2-ю терапевтическую кафедру Центрального института усовершенствования врачей.

На базе этих клиник, кафедр, институтов формировалась научно-клиническая школа Д.Д. Плетнева. Были широко известны предложенные им клинические (на основании врачебного осмотра) критерии дифференциальной диагностики инфаркта миокарда левого и правого желудочков сердца (еще до разработки ЭКГ-диагностики), доказательство возможности прижизненной диагностики аневризмы сердца, концепция экстракардиального генеза грудной жабы, предложение проводить пожизненную дигитализацию больных хронической сердечной недостаточностью и др. Д.Д. Плетнев был в числе пионеров отечественной рентгенологии и психосоматического подхода к внутренним болезням; его клиническая работа «К вопросу о соматической циклотимии» (1927) представляет интерес и для современных терапевтов и психиатров. Сохраняют свою актуальность его публикации методологического характера: «Проблемы современной клиники», «О синтетическом понимании медицины», «Является ли клиническая медицина наукой?», «К вопросу о выздоровлении» и др. Он подчеркивал единство нейроэндокринной регуляции в организме, ведущую роль вегетативной нервной системы и психосоматических расстройств в общетерапевтической клинике. Д.Д. Плетневым было разработано учение об антропатологии, согласно которому, понимание патологических процессов «сводится не к арифметической сумме отдельных процессов, но к их взаимопроникновению», при этом сами процессы часто имеют противоположную направленность.

Кардиологическая школа Д.Д. Плетнева развивала функциональный клинко-экспериментальный подход к таким проблемам, как грудная жаба и инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, клиническая картина и функциональная диагностика поражений сердечно-сосудистой системы при острых инфекциях, психосоматических расстройствах и других формах «внесердечной патологии», нарушениях ритма и проводимости, проблемы ревматизма и бактериальных эндокардитов. Среди многочисленных учеников Д.Д. Плетнева – выдающиеся, широко известные терапевты: М.С. Вовси, Б.А. Егоров, В.Г. Попов, Л.П. Прессман, П.Е. Лукомский, О.И. Сокольников, А.З. Чернов, И.А. Черногоров, И.С. Шницер и многие другие.

Главный редактор  
журнала «Альманах клинической медицины»,  
доктор медицинских наук, профессор

Ф.Н. Палеев

# ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional  
Research and Clinical Institute (MONIKI), Mos-  
cow, Russian Federation

Publication frequency: 6 issues per year

Number 35 • December 2014

## EDITOR-IN-CHIEF

**Paleev Filipp Nikolaevich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

## Deputy Chief Editor

**Molochkov Anton Vladimirovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

## Managing Editor

**Parpara Olesya Anatol'evna**  
*Moscow, Russian Federation*

## EDITORIAL COUNCIL

**Agafonov Boris Valentinovich**, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**De Hert Stefan**, MD, PhD, Prof.  
*Ghent, Belgium*

**Kalinin Arian Pavlovich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Krasnopol'skiy Vladislav Ivanovich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kruglov Evgeniy Efimovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kushlinskiy Nikolay Evgen'evich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Onoprienko Gennadiy Alekseevich**, Corr. member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Paleev Nikolay Romanovich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Reinisch Walter**, MD, PhD, Prof.  
*Hamilton, Canada*

**Shabalin Vladimir Nikolaevich**, Member of Russ. Acad. Sci.,  
MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Shakhova Nataliya Mikhaylovna**, MD, PhD, Prof.  
*Nizhny Novgorod, Russian Federation*

## EDITORIAL BOARD

**Belousova Elena Aleksandrovna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Vatazin Andrey Vladimirovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Vishnyakova Mariya Valentinovna**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Voloshin Viktor Parfent'evich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Gerasimenko Marina Yur'evna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Dreval' Aleksandr Vasil'evich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Egorov Viktor Ivanovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Kotov Sergey Viktorovich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Kulikov Dmitriy Aleksandrovich**, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Mazurin Valentin Sergeevich**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ovezov Aleksey Muradovich**, MD, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Rogatkin Dmitriy Alekseevich**, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Rudenko Mikhail Vladimirovich**, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ryabtseva Alla Alekseevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Ursova Nataliya Igorevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

**Fedorova Svetlana Ivanovna**, PhD  
*Moscow, Russian Federation*

**Shatokhina Svetlana Nikolaevna**, MD, PhD, Prof.  
*Moscow, Russian Federation*

Subscription index 81988

Gazety-Jurnaly catalog of the Rosspechat Agency

The journal is indexed by Russian index of Scientific  
citation (RISC): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

© 2014 MONIKI

[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISBN 978-5-98511-254-2

ISSN 2072-0505

The journal is registered by Federal Service for  
Supervision in the Sphere of Telecom, Information  
Technologies and Mass Communications. Registra-  
tion certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on  
December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is  
included in the List of leading referred journals, re-  
commended by VAK (Higher Attestation Committee)  
for publication of scientific results of dissertations for  
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible  
for claims made in the advertisements published in  
the journal.

All articles published in this journal are protected by  
copyright, which covers the exclusive rights to repro-  
duce and distribute the article. No material published  
in this journal may be reproduced photographically  
or stored on microfilm, in electronic data base, on  
video discs, etc., without first obtaining written  
permission from the publisher (respectively of the  
copyright owner if other than MONIKI).

## Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,  
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,  
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688-3241  
E-mail: [o\\_parpara@monikiweb.ru](mailto:o_parpara@monikiweb.ru)



## Content

### History of MONIKI

*Paleev N.R., Paleev F.N.*

<b>Dmitriy Dmitrievich Pletnev (On the occasion of the 240<sup>th</sup> anniversary of Yekaterinskaya Hospital, at present – M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI))</b> .....	<b>6</b>
--	----------

### Cardiology

*Paleev F.N., Sanina N.P., Makarkov A.I.,  
Mylov N.M., Ostrovskiy E.I., Khishova N.N.,  
Moskalets O.V., Paleev N.R.*

<b>Immunological features of inflammatory myocardial diseases due to viral infections</b> .....	<b>12</b>
---	-----------

*Sanina N.P., Paleev F.N., Makarkov A.I.,  
Mylov N.M., Ostrovskiy E.I., Khishova N.N.,  
Moskalets O.V., Paleev N.R.*

<b>Cytokine profile of Th1-, Th2- and Th17-lymphocyte subpopulations in infectious myocarditis</b> .....	<b>22</b>
--	-----------

*Gurevich M.A.*

<b>Several points about infective endocarditis in present- day practice</b> .....	<b>30</b>
---	-----------

*Gurevich M.A., Kuz'menko N.A.*

<b>Emergency states in arterial hypertension</b> .....	<b>34</b>
--	-----------

### Pulmonology

*Terpigorev S.A., Paleev F.N.*

<b>Reliability of bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes count and blood neopterin levels as inflammatory markers in sarcoidosis</b> .....	<b>38</b>
--	-----------

*Terpigorev S.A., Ilchenko V.A.*

<b>Prognostic algorithm for disease flow in pulmonary and thoracic lymph nodes sarcoidosis</b> .....	<b>42</b>
--	-----------

*Raspopina N.A., Shuganov E.G., Paleev F.N.,  
Salmasi Zh.M., Shuganov A.E.*

<b>Cytotoxic lymphocytes: the role in inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and remission</b> .....	<b>49</b>
--	-----------

*Shuganov E.G., Raspopina N.A., Salmasi Zh.M.*

<b>Clinical and immunological correlations in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma</b> .....	<b>54</b>
--	-----------

*Ostrovskiy E.I., Karandashov V.I., Shatokhina S.N.,  
Sanina N.P., Ryzhkova O.Yu., Katlolina E.M.,  
Paleev N.R.*

<b>Effects of photochemotherapy on the clinical course of bronchial asthma</b> .....	<b>60</b>
--	-----------

*Shuganov E.G., Salmasi Zh.M., Shuganov A.E.*

<b>Clinical and immunological effects of carbocysteine in chronic obstructive pulmonary disease</b> .....	<b>66</b>
---	-----------

### Rheumatology

*Alekperov R.T., Cheremukhina E.O., Novikova D.S.,  
Anan'eva L.P.*

<b>Cardiac arrhythmia and conduction disturbances in patients with systemic sclerosis</b> .....	<b>71</b>
---	-----------

*Orlov-Morozov A.V.*

<b>Exacerbation of ankylosing spondylitis after low-dose methotrexate therapy</b> .....	<b>77</b>
---	-----------

### Psychosomatics

*Krasnov V.N., Paleev N.R.*

<b>Psychosomatics in the context of the development of integrative medicine</b> .....	<b>84</b>
---	-----------

### Lecture, review

*Podrezova L.A., Markina T.R., Seyku Yu.V.*

<b>Mental disorders in elderly patients with internal diseases</b> .....	<b>89</b>
--	-----------

*Alekperov R.T.*

<b>Raynaud's phenomenon: a multidisciplinary problem</b> .....	<b>94</b>
--	-----------

*Gurevich M.A., Gavrilin A.A.*

<b>Cardiac glycosides in up-to-date clinical practice</b> ..	<b>101</b>
--	------------

*Gurevich M.A., Kuz'menko N.A.*

<b>Antibacterial therapy of infective endocarditis</b> ....	<b>106</b>
---	------------

*Malinovskaya V.V., Chebotareva T.A., Parfenov V.V.*

<b>Clinical evidence of the effectiveness of Viferon® medications in the treatment of ARVI and influenza in adults</b> .....	<b>109</b>
--	------------

### Clinical case

*Ilchenko V.A., Lebedeva A.O., Gordienko B.V.,  
Bolotin E.V.*

<b>Masks of hypothyroidism (a clinical case)</b> .....	<b>116</b>
--	------------

# Дмитрий Дмитриевич Плетнев (к 240-летию Екатерининской больницы, ныне МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского)

Палеев Н.Р. • Палеев Ф.Н.



Одна из наиболее ярких и печальных страниц в истории нашего института принадлежит великому российскому терапевту Дмитрию Дмитриевичу Плетневу.

Д.Д. Плетнев родился 25 ноября (7 декабря н. ст.) 1871 г. в селе Бобрик Лебединского уезда Харьковской губернии в семье небогатых помещиков. Дмитрий Дмитриевич получил прекрасное образование. В детстве он овладел немецким и французским языками. Окончив Харьковскую гимназию с золотой медалью, он поступил на медицинский факультет Харьковского университета, а с III курса перевелся в Московский университет. В 1895 г. Д.Д. Плетнев получил врачебный диплом с отличием и стал ординатором факультетской терапевтической клиники, которая располагалась на базе Ново-Екатерининской больницы (ныне Городская клиническая больница № 24). Наиболее важная роль в становлении молодого врача принадлежала профессорам В.Д. Шервинскому и К.М. Павлинову. Уже в сентябре 1897 г. Д.Д. Плетнева избирают действительным членом Московского терапевтического общества. С 1899 по 1907 г. Дмитрий Дмитриевич – сверхштатный ассистент кафедры частной патологии и терапии. В начале 1902 г. медицинский факультет Московского университета присуждает Д.Д. Плетневу награду в размере 604 рублей, что позволяет ему совершить первую поездку по зарубежным клиникам.

В 1906 г. Д.Д. Плетнев успешно защитил диссертацию на тему, предложенную директором Института общей патологии Московского университета А.Б. Фохтом, – «Экспериментальное исследование по вопросу о происхождении аритмий». В 1907 г. Московский университет направляет приват-доцента Плетнева за границу для





приготовления к профессорскому званию со стипендией 1500 рублей в год. Дмитрий Дмитриевич работал в лучших клиниках и лабораториях Германии, Франции, Швейцарии, Австро-Венгрии, установил научные и дружеские контакты со многими выдающимися европейскими врачами.

Авторитет Д.Д. Плетнева быстро растет. В 1911 г. он становится заведующим кафедрой пропедевтической клиники Высших женских курсов на базе Щербатовской (ныне Второй градской) больницы с четырьмя ассистентами: В.Н. Виноградовым, С.И. Ключаревым, А.П. Песковым, А.А. Предтеченским. Круг научных интересов Дмитрия Дмитриевича стремительно расширяется: невротические состояния, болезни органов пищеварения, щитовидной железы, системы крови, рентгенология, инфекционные болезни.

В 1917 г. по рекомендации А.Б. Фохта Плетнева избирают экстраординарным профессором факультетской терапевтической клиники Московского университета. В 1919 г. его выдвигают в состав Ученого совета Наркомздрава. Ярко проявляется характерная особенность творческой деятельности Дмитрия Дмитриевича – ее подчинение наиболее актуальным требованиям времени.

Пожар Гражданской войны не только унес тысячи человеческих жизней, он изменил заболеваемость населения, течение патологических процессов. Так, было обнаружено резкое увеличение заболеваемости язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, что Дмитрий Дмитриевич объясняет возросшей травматизацией нервной системы. Обусловленное голодом снижение иммунитета привело к вспышке туберкулеза, различным пандемиям. Задачей государственной важности становится ликвидация эпидемии сыпного тифа. Д.Д. Плетнев обращается к возникшим острейшим проблемам, принимая активное участие в их решении. В 1921 г. выходит в свет его блестящая монография «Сыпной тиф», ставшая основой «Курса инфекционных заболеваний» (под ред. С.И. Златогорова и Д.Д. Плетнева, I том – 1932 г., II том – 1935 г.). Накопленный врачебный и педагогический опыт сделал возможным написание «Основ клинической диагностики» (1922), «Клинической диагностики внутренних и нервных болезней» (1923). Велико значение исследований Д.Д. Плетнева и в области рентгенологии. Он участвует в организации I Съезда российских рентгенологов и радиологов, пишет одно из первых в стране клинических руководств

по рентгенологии – «Рентгенодиагностика органов дыхания, кровообращения и пищеварения» (1923).

Большое значение Дмитрий Дмитриевич придавал изучению истории российской медицинской науки. В 1923 г. выходит в свет его монография «Русские терапевтические школы», в 1924 г. – «Очерк из истории медицинских идей» и «Эволюция медицинских идей за последние 60 лет».

Огромной заслугой перед медицинской наукой и здравоохранением стал выход в свет в августе 1920 г. основанного Д.Д. Плетневым журнала «Клиническая медицина», ответственным редактором которого он оставался до мая 1937 г. Но этим редакционно-издательская деятельность Д.Д. Плетнева не ограничивалась: он был членом редколлегии журнала «Врачебное дело» (1920–1937), редактором «Архива клинической и экспериментальной медицины» (1922–1924), членом редколлегии журналов «Советская (русская) клиника» (1924–1934), «Русско-немецкий медицинский журнал» (1925–1928), «Терапевтический архив» (1926–1936), «Журнал для усовершенствования врачей» (1923–1928). Д.Д. Плетнев был редактором нескольких разделов первого издания Большой медицинской энциклопедии. В 1925–1927 гг. выходят в свет три тома руководства для врачей и студентов «Основы терапии» (под ред. С.А. Бруштейна и Д.Д. Плетнева), в 1927–1931 – «Частная патология и терапия внутренних болезней» в четырех томах (10 выпусков под ред. Г.Ф. Ланга и Д.Д. Плетнева) и многие другие важнейшие для медицинской науки и практики труды.

В июне 1924 г. Д.Д. Плетнев становится директором госпитальной терапевтической клиники, а возглавлявший ее профессор Д.А. Бурмин назначается директором так называемой параллельной пропедевтической клиники в Ново-Екатерининской больнице. Для Д.А. Бурмина это был чувствительный удар по самолюбию. В числе сотрудников Дмитрия Дмитриевича оказывается немало ставших впоследствии известными врачей: Ф.Р. Бородулин, М.Б. Коган, П.Е. Лукомский, П.Л. Сухинин, Б.А. Черногулов и др. Клиника расширяется, переоборудуется и вновь становится одной из ведущих в стране. Появляются исследования о висцеральном сифилисе, клиническом (без использования электрокардиографического исследования) распознавании инфаркта миокарда и аневризмы сердца, лечения грудной жабы и сердечной недостаточности. Началось углубленное изучение

**Палеев Николай**

**Романович** – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Палеев Филипп**

**Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, директор<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–1, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 681 55 85. E-mail: filipp.paleev@monikiweb.ru

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

вегетативной нервной системы и психосоматических заболеваний.

Эта клиническая, педагогическая и научная идилия резко обрывается в июне 1929 г., когда Д.Д. Плетнев внезапно покидает университет (кафедру вновь занимает Д.А. Бурмин). Наиболее вероятная причина столь крутого поворота в судьбе Д.Д. Плетнева кроется в длительном конфликте с А.Я. Вышинским, назначенным в 1925 г. ректором Московского университета. Профессор Плетнев не скрывал ни своих нравственных убеждений, ни разногласий с ректором и позволял себе весьма колкие высказывания в его адрес.

В мае 1929 г. пресса объявила, что представители старой интеллигенции, в том числе некоторые врачи, засоряют государственный аппарат и тормозят социалистическое строительство. Начинается чистка советского аппарата. Плетнева предупреждают не только о предстоящих мероприятиях, но и о возможных последствиях в случае его отказа от участия в работе районных комиссий. И что делает Д.Д. Плетнев? Он уезжает читать лекции в Воронеж, где его восторженно встречают врачи и преподаватели медицинского института. Его отсутствие на «общественном смотре» в Москве рассматривают как «вызов всей обществу медицинского факультета».

В июне 1929 г. А.Я. Вышинский наконец-то расправился со строптивым профессором. Но нет худа без добра: в том же 1929 г. Д.Д. Плетнев стал руководителем терапевтической клиники Московского областного клинического института (МОКИ, ныне МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), а вскоре возглавил 2-ю кафедру внутренних болезней Центрального института усовершенствования врачей. Лечебной базой кафедры была терапевтическая клиника МОКИ. В конце 1929 г. Д.Д. Плетнев становится штатным консультантом лечебно-санитарного управления Кремля, Центральной больницы Северной железной дороги, Московского коммунистического красноармейского военного госпиталя (ныне Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко).

В 1932 г. Д.Д. Плетнев организует Научно-исследовательский институт функциональной диагностики и экспериментальной терапии. Он – член Ученого совета Наркомздрава РСФСР, УССР, БССР, почетный член объединенного общества терапевтов и педиатров Берлина, председатель Московского терапевтического общества (1933), почетный член Мюнхенского института усовершенствования врачей, выступает с лекциями в Германии, Швеции, Латвии, Литве.

Кульминация славы Д.Д. Плетнева приходится на конец 1932 – начало 1933 г., когда вся медицинская общественность страны празднует 35-летие врачебной, научной и педагогической деятельности знаменитого профессора-терапевта. Президиум Мособлсполкома принимает решение о расширении и преобразовании 9-го корпуса МОКИ, а также о присвоении этому корпусу имени юбиляра. ВЦИК РСФСР 5 января 1933 г. присваивает Д.Д. Плетневу звание Заслуженного деятеля науки.

Прогрессирует и творческая активность профессора. Еще в своей врачебной молодости Дмитрий Дмитриевич безоговорочно воспринял выдвинутый Г.А. Захарьиным тезис: «Смелая терапия может творить чудеса». В разные годы его увлекали фармацевтические новинки, курорты, минеральные воды и гидротерапия, гормональные препараты и сальварсан, многие другие лечебные идеи. Самой стойкой из его привязанностей были сердечные гликозиды. В своем классическом руководстве «Болезни сердца» (М. – Л., 1936, с. 313) он сделал окончательный вывод, что «не бояться кумуляции и давать лекарство можно долго, но только до появления первых признаков интоксикации: значительного замедления пульса, отдельных экстрасистол, головокружений; при лечении сердечными гликозидами следует руководствоваться не каким-то шаблонным сроком, но одной лишь клинической картиной. Своих учеников и слушателей курсов я постоянно убеждаю в справедливости высказывания А. Гольдшейдера: “Лечение не должно одностронне опираться на правила, установленные на основании того или другого симптома, – нет, оно не должно упускать из виду целостную картину болезни и самого человека. По догматической терапии узнается как раз недостаток врачебного таланта, безусловно, необходимого в нашем искусстве, по презрению к науке – шарлатанство. На науке и искусстве в их взаимном дополнении и зиждется врачебное дело лечения” (А. Гольдшейдер. Болевые вопросы врачевания. Л., 1929, с. 12)».

Д.Д. Плетнев всегда требовал от врачей строго индивидуального подхода к больному. В конце 1920–30-х гг. для этого требовалось немалое мужество. Один из организаторов и теоретиков советского здравоохранения З.П. Соловьев считал, что Г.А. Захарьин «извращает прогрессивные начала в учении Боткина», рекомендуя строить врачебную деятельность «в расчете на индивидуальное воздействие на данного больного, на данные процессы, совершающиеся в данном организме».



С той поры прошли десятилетия, и никто не осуждает Г.А. Захарьина за «извращение» учения С.П. Боткина. Напротив, индивидуальный подход к диагностике и лечению рассматривается как важнейшее достоинство клинической медицины. Однако на пути к победе этой основополагающей врачебной идеи лежит препятствие, все труднее преодолеваемое с годами и намного более сложное, чем официальные взгляды, – узкая специализация врачей. В статье «Симптоматика злокачественного малокровия по данным клиники» (1929) Д.Д. Плетнев писал: «... мы в настоящее время присутствуем при стремлении самую внутреннюю медицину разбить на отдельные главы по органам. Благодаря сложности предмета, в смысле охвата патологии заболевшего человека, усиливается попытка антропатологию раздробить на мелкие отделы, на органопатологию». Понимая неизбежность узкой специализации, Д.Д. Плетнев видел выход в интеграции внутренней медицины на основе общей патологии. Он призывал терапевтов к овладению «смежными» диагностическими приемами. В условиях все более узкой специализации индивидуальный подход к больному человеку становится возможным только при наличии широкой общеклинической подготовки. Хочешь стать «узким специалистом» – прежде стань широко образованным врачом! Это единственно верный путь и для современной медицины – путь, позволяющий врачу при все углубляющемся проникновении в тончайшие механизмы патогенеза сохранить антропатологический подход в диагностике заболеваний и в выборе эффективной терапии больного человека.

В 1936 г. Д.Д. Плетнев издает главный труд своей жизни – «Болезни сердца».

Трагедия обрушилась в 1937 г.: 8 июня в «Правде» появилась статья, в которой подробно описывалось зверское насилие, будто бы совершенное Д.Д. Плетневым над пациенткой. 17–18 июля 1937 г. дело профессора Плетнева разбиралось на закрытом заседании московского суда. Плетнева обвиняли в совершении уголовного преступления, предусмотренного статьей 151 УК РСФСР. Приговор оказался таким же неожиданным, как и обвинение: два года лишения свободы условно.

14 декабря 1937 г. директор Научно-исследовательского института функциональной диагностики и экспериментальной терапии Наркомата здравоохранения СССР профессор Дмитрий Дмитриевич Плетнев был арестован ГУГБ НКВД СССР по обвинению в том, что «втянут Ягодой и Левиным в антисоветский заговор

и по их поручению проводил антисоветскую работу, выразившуюся в том, что вместе с Левиным умертвил В.В. Куйбышева и Максима Горького». Это был судебный процесс над антисоветским правотроцкистским блоком. Формальным основанием для приговора послужили данные медицинской экспертизы, подписанные профессорами Д.А. Бурминым, Н.А. Шерешевским, В.Н. Виноградовым, Д.М. Российским и доктором медицинских наук В.Д. Зипаловым. Обвинение поддерживал теперь уже прокурор СССР А.Я. Вышинский.

Д.Д. Плетнева поместили во Внутреннюю (Лубянскую) тюрьму НКВД. В ней он содержался с 14 декабря 1937 г. по май 1938 г., а затем – с мая по июнь 1938 г. – в Бутырской тюрьме НКВД.

Находясь в заключении, Д.Д. Плетнев пытается работать, в этих целях просит разрешить передать ему книги по медицине и очки. В связи с болезнью (сахарный диабет) он просит организовать ему соответствующее питание, так как общая тюремная пища ему противопоказана, отчего он голодает. Плетнев подает прошения на имя В.М. Молотова с просьбой пересмотреть его дело, но ему отказывают.

В марте 1938 г. прошел процесс по антисоветскому «Правотроцкистскому блоку» – третий и последний показательный суд над группой бывших руководителей партии и правительства СССР. Дело слушалось в Военной коллегии Верховного Суда СССР 2–13 марта 1938 г. под председательством В.В. Ульриха и при государственном обвинителе А.Я. Вышинском.

В числе прочих обвиняемыми по делу проходили Н.И. Бухарин, А.И. Рыков, Г.Г. Ягода, Н.Н. Крестинский, А.П. Розенгольц, В.И. Иванов, М.А. Чернов, Г.Ф. Гринько, И.А. Зеленский, А. Икрамов, Ф. Ходжаев, В.Ф. Шарангович, П.Т. Зубарев, П.П. Буланов, В.А. Максимов-Диковский, П.П. Крючков. Это были видные деятели партии, еще в конце 1920-х гг. обвиненные в правом уклоне и составлявшие тогда ту или иную оппозицию курсу Сталина. Важнейшими обвиняемыми были также бывший нарком внутренних дел и ряд подсудимых, которым преимущественно вменялось убийство Максима Горького и его сына, всего 21 обвиняемый.

Врачей Л.Г. Левина, Д.Д. Плетнева и И.Н. Казакова защищали члены Московской коллегии защитников И.Д. Брауде и Н.В. Коммодов, которые дали подписку «о строжайшей ответственности за разглашение данных судебного следствия». Остальные подсудимые от защитников отказались.

Брауде и Коммодов выступали 11 марта на вечернем заседании судебного процесса. В своей речи И.Д. Брауде разделил современную интеллигенцию на три группы и отнес своих подзащитных ко второй. Лица, отнесенные к этой группе, не саботажники, они честно работали как специалисты, «но, – подчеркивал он, – эти люди, оставаясь только специалистами, не слились органически ни с партией, ни с рабочим классом». Они аполитичны, трусливы, сомневающиеся и наивные. Н.В. Коммодов в своей речи, используя различные исторические сравнения, показал лицо хитрого и коварного Ягоды, с одной стороны, и страх перед ним со стороны подзащитных, с другой, что в конечном итоге заставило их пойти на предательство. Оба адвоката, упомянув о трудной роли защитника, выполнили, насколько это тогда было возможно сделать, функцию защиты – просили у судей «снисхождения для них... не ставить на один уровень в наказании с теми, кто по отношению к ним явился убийцей», и сохранить им жизнь.

13 марта 1938 г. суд счел вину всех обвиняемых доказанной и приговорил Бухарина Н.И., Рыкова А.И., Ягоду Г.Г., Крестинского Н.Н., Розенгольца А.П., Иванову В.И., Чернова М.А., Гринько Г.Ф., Зеленского И.А., Икрамова А., Ходжаева Ф., Шаранговича В.Ф., Зубарева П.Т., Буланова П.П., Левина Л.Г., Казакова И.Н., Максимова-Диковского В.А., Крючкова П.П. к высшей мере наказания – расстрелу. Остальных обвиняемых суд приговорил к различным срокам тюремного заключения с поражением в политических правах на пять лет по отбытии тюремного наказания. Д.Д. Плетнев был признан виновным в совершении преступлений, предусмотренных ст. ст. 58-1 «а», 58-2, 58-7, 58-8, 58-9 и 58-1 УК РСФСР, и приговорен к 25 годам лишения свободы, Х.Г. Раковский – к 20, С.А. Бессонов – к 15.

14 марта 1938 г. Президиум Верховного Совета СССР отклонил все ходатайства о помиловании лиц, приговоренных к высшей мере наказания, а также ходатайство Д.Д. Плетнева о смягчении ему приговора. Для отбытия наказания в июне 1938 г. Д.Д. Плетнев был направлен в тюрьму г. Златоуста, где находился до июля 1939 г.

Осуждением Д.Д. Плетнева по делу «правотроцкистского блока» не закончились обвинения его в антисоветском террористическом заговоре врачей Лечсанупра Кремля. «В связи с поступившими новыми материалами о преступной деятельности Плетнева, 20 июля 1939 г. он был затребован в Москву в НКВД СССР и вновь привлечен к следствию в качестве обвиняемого». Начались новые допросы и очные ставки. С июля

1939 г. по 5 мая 1940 г. Д.Д. Плетнева содержали во Внутренней (Лубянской) тюрьме НКВД, с 5 по 23 мая 1940 г. – в Бутырской тюрьме НКВД.

В постановлении Следственной части НКВД СССР от 22 марта 1940 г. указано, что Д.Д. Плетнев являлся «руководящим участником антисоветской террористической организации врачей в Лечсанупре Кремля, ставившей своей задачей умерщвление руководителей ВКП(б) и Советской власти. Имел непосредственное сношение в контрреволюционных целях с представителями иностранных государств». С 24 мая по август 1940 г. Д.Д. Плетнев содержался во Владимирской тюрьме, а с 16 августа 1940 г. – в Орловской тюрьме.

12 июля 1940 г. из Владимирской тюрьмы Д.Д. Плетнев обращается к наркому внутренних дел СССР Л.П. Берии с просьбой пересмотреть его дело, но получает отказ. 15 января 1941 г. из Орловской тюрьмы Д.Д. Плетнев пишет маршалу К.Е. Ворошилову и 30 марта 1941 г. – председателю Совнаркома СССР В.М. Молотову. Он пытается доказать свою невиновность и описывает, какими методами от него были получены «признания». В письме к К.Е. Ворошилову Д.Д. Плетнев писал: «Ко мне применялась ужасающая ругань, угрозы смертной казнью, таскание за шиворот, душение за горло, пытка недосыпанием, в течение пяти недель по два часа в сутки, угрозы вырвать у меня глотку и с ней признание, угрозы избиением резиновой палкой. Всем этим я был доведен до паралича половины тела».

Для Д.Д. Плетнева, Х.Г. Раковского и С.А. Бессонова сохранение жизни на процессе в марте 1938 г. оказалось лишь временной мерой. В 1941 г. гитлеровская Германия напала на Советский Союз. В условиях приближения гитлеровских войск к Орлу Военная коллегия Верховного Суда СССР, выполняя постановление ГКО СССР от 6 сентября 1941 г., в закрытом судебном заседании 8 сентября 1941 г. без возбуждения уголовного дела и проведения судебного разбирательства обвинила осужденных, отбывавших наказание в Орловской тюрьме (в том числе Д.Д. Плетнева, Х.Г. Раковского и С.А. Бессонова), в «проведении антисоветской, злостной пораженческой и изменнической агитации, чем все они совершили преступление», и вынесла решение подвергнуть их высшей мере наказания – расстрелу.

11 сентября 1941 г. в Медведевском лесу под Орлом приговор был приведен в исполнение.

В последующие 45 лет имя Д.Д. Плетнева, великого российского ученого-терапевта, тщательно замалчивалось. Его книги исчезли из библиотек, историкам медицины приходилось проявлять



невероятную находчивость, чтобы, говоря о выдающихся достижениях советской терапевтической науки, не упоминать о нем. Но народная память – пациентов и медиков – хранила светлый образ Великого Врача.

Так продолжалось до конца 1970-х гг., когда выяснилось, что мать вдовы художника Р.Р. Фалька, Елена Васильевна Щекин-Кротова, является двоюродной сестрой Д.Д. Плетнева. Согласно существовавшим тогда правилам, Елена Васильевна и Ангелина Васильевна (ее дочь) написали прошение о реабилитации Д.Д. Плетнева на имя Генерального прокурора СССР.

В 1984 г. судебно-медицинской лабораторией Министерства обороны СССР была проведена повторная комиссионная судебно-медицинская экспертиза по делу Левина, Плетнева, Казакова с исследованием медицинских документов о болезни и смерти В.В. Куйбышева, В.Р. Менжинского и М. Горького. Комиссия «не обнаружила каких-либо ошибок в лечении..., которые могли бы привести к ухудшению состояния здоровья или смерти». Здесь же нашлись копии объяснений В.Н. Виноградова и Н.А. Шерешевского, подписавших в качестве экспертов заключение о неправильном лечении М. Горького. Они писали, что никаких медицинских документов в распоряжении экспертов не было, а выводы в «Заключении» ими были сделаны на основании показаний обвиняемых и признании ими своей вины. Постановлением Пленума Верховного Суда СССР от 5 апреля 1985 г. Д.Д. Плетнев был реабилитирован посмертно.

Огромный вклад Дмитрия Дмитриевича Плетнева в медицинскую науку. Его разработки в области диалектики медицины, истории медицинских идей стали классическими; его исследования по висцеральному сифилису и эпидемическому сыпному тифу, психосоматическим расстройствам и клинической фармакологии снова цитируются современными авторами; его считают одним из основоположников отечественной кардиологии. Под руководством Д.Д. Плетнева

начинали свою профессиональную деятельность многие известные клиницисты: М.С. Вовси, Б.Е. Вотчал, Б.А. Егоров, П.Е. Лукомский, В.Г. Попов, Л.П. Прессман, О.И. Сокольников, А.З. Чернов и др.

О Дмитрие Дмитриевиче Плетневе современники говорили, что он был ученым и педагогом, отмеченным ярким и разносторонним дарованием. Его лекции были полны впечатляющей экспрессии, он очень красиво и рельефно подавал аудитории те факты, в которых хотел убедить своих слушателей; научный язык, на котором он говорил и писал, отвечал лучшим традициям русского литературного языка. Его разборы больных восхищали как студентов, так и врачей; на обходах он всегда умел заметить у больного самое главное, и этому он учил своих учеников...

Дмитрий Дмитриевич хорошо знал греческую и римскую литературу, русских и немецких классиков, любил музыку и живопись, играл на рояле. Дружеские отношения связывали его с Ю. Балтрушайтисом, Н.Н. Баженовым, А. Белым, П.Б. Ганнушкиным, Н.К. Кольцовым, В.А. Серовым. Его манера общения и блестящее умение вести беседу невольно заставляли вспоминать слова выдающегося французского врача А. Юшара: «Всякий может быть ученым, то есть может иметь научные познания, но не каждый знающий врач может быть клиницистом, ибо клиника есть искусство. Не каждый может быть артистом...».

Одним из эпиграфов к биографии великого русского врача Д.Д. Плетнева могли бы стать слова Карела Чапека: «Чем настойчивее в наше время посягают на человеческую душу односторонность, узкая специализация и строгий профессионализм, тем ярче сверкает почти мифический идеал универсального человека».

Река времени, как горный поток, стирает на своем пути, безвозвратно уносит из человеческой памяти многие события, образы, но бессильна лишить человечество веры, надежды, любви, дружбы, разума и способности прощать. ☺

**Paleev Nikolay Romanovich** – Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Chief of the Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

**Paleev Filipp Nikolaeovich** – MD, PhD, Professor, Director<sup>1</sup>

✉ 61/2–1 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.  
Tel.: +7 (495) 681 55 85.  
E-mail: filipp.paleev@monikiweb.ru

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

## Dmitriy Dmitrievich Pletnev

(On the occasion of the 240<sup>th</sup> anniversary of Yekaterininskaya Hospital, at present – M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI))

Paleev N.R. • Paleev F.N.



# Иммунологическая характеристика воспалительных заболеваний миокарда вирусной этиологии

Палеев Ф.Н. • Санина Н.П. • Макаров А.И. • Мылов Н.М. • Островский Е.И. • Хишова Н.Н. • Москалец О.В. • Палеев Н.Р.

**Палеев Филипп Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, директор<sup>1</sup>

**Санина Наталья Петровна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
✉ 125464, г. Москва, Пятницкое шоссе, 10–194, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 754 13 14.  
E-mail: natalyasaniina2@yandex.ru

**Макаров Александр Иванович** – канд. мед. наук, науч. сотр.<sup>2</sup>

**Мылов Николай Маммаевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Островский Евгений Игоревич** – канд. мед. наук, заведующий 1-м терапевтическим отделением<sup>1</sup>

**Хишова Наталья Николаевна** – аспирант кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Москалец Оксана Владимировна** – канд. мед. наук, глав. науч. сотр. лаборатории иммунологии<sup>1</sup>

**Палеев Николай Романович** – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ г. Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119501, г. Москва, ул. Нежинская, 3, Российская Федерация

**Актуальность.** Ключевую роль в патогенезе инфекционно-иммунного миокардита (ИИМ) играют аутоантитела против антигенных детерминант миокарда и соответствующие клоны аутореактивных Т-клеток, выступающие в роли основных факторов повреждения сердечной мышцы. Центральное место в механизмах иммунорегуляции при миокардите отводится балансу основных субпопуляций хелперных Т-лимфоцитов и регуляторных Т-клеток, а также продуцируемых ими цитокинов.

**Цель** – изучить количественные параметры и особенности функционального состояния основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови больных ИИМ и миокардитическим кардиосклерозом (МК).

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 35 больных ИИМ и 39 больных МК. У 17 больных ИИМ отмечались выраженные симптомы сердечной недостаточности (СН) – III функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), у 18 пациентов с ИИМ признаки СН отсутствовали или были умеренно выражены (0–II ФК по NYHA). У 18 больных МК симптомы СН отсутствовали, а у 21 пациента выявлялись незначительные признаки СН (I ФК по NYHA). Контрольную группу составили 10 условно здоровых лиц.

Исследование популяционного и субпопуляционного состава и активационных маркеров лимфоцитов периферической крови проводили методом четырехцветной лазерной проточной цитометрии с использованием прибора FACSCalibur и соответствующих моноклональных антител (Becton Dickinson, США).

**Результаты.** Воспалительные заболевания миокарда характеризуются изменениями как

врожденного, так и адаптивного иммунитета. При ИИМ и МК выявлено значительное уменьшение числа NKT-лимфоцитов, не зависящее от выраженности симптомов СН и продолжительности заболевания.

Количественные особенности Т-клеточного иммунитета проявлялись преимущественно изменением доли CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-клеток и зависели от сроков заболевания и выраженности симптомов СН. Число В-лимфоцитов у больных ИИМ оказалось повышенным.

Признаки иммуоактивации выявлялись у больных как ИИМ, так и МК, однако у пациентов с МК их выраженность была существенно меньше.

Прирост экспрессии раннего активационного маркера CD25 отмечен в первые 2 недели от начала заболевания в группе больных ИИМ. В последующем, к концу 1-го месяца и на 2-м месяце от начала заболевания, регистрировали прирост числа Т- и не-Т-лимфоцитов с признаками поздней активации, выявляемой по экспрессии антигена HLA-DR. Паттерн активационных маркеров различался у пациентов с разной степенью выраженности симптомов СН.

Прирост экспрессии маркера апоптоза CD95 наблюдался во всех группах больных ИИМ и МК, при этом наибольших значений этот показатель достиг у больных ИИМ в конце 1-го месяца от начала заболевания.

**Заключение.** Нарушения противoinфекционного иммунитета и механизмов самоограничения иммунных реакций играют важную роль в возникновении и прогрессировании пораженного миокарда воспалительной природы.

**Ключевые слова:** инфекционно-иммунный миокардит, миокардитический кардиосклероз, лимфоциты, иммуоактивация.



## Введение

Миокардиты представляют собой поражение сердечной мышцы преимущественно воспалительного характера, обусловленное непосредственным или опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, химических и физических факторов, а также возникающее при аллергических и аутоиммунных заболеваниях. Наиболее частой причиной миокардитов является вирусная инфекция. Исследования последних лет убедительно показали ключевую роль иммунных механизмов в возникновении и прогрессировании поражения миокарда [1, 2, 3, 4].

При доброкачественном течении инфекционно-иммунного миокардита (ИИМ) цитотоксические реакции направлены на элиминацию инфицированных кардиомиоцитов с закономерной выработкой антител к вирусам [5, 6]. У больных со злокачественным течением ИИМ обнаруживается выраженная активация цитотоксических иммунных механизмов в сочетании с выработкой большого количества аутоантител, что указывает на цитолитическое аутоиммунное повреждение неинфицированных кардиомиоцитов [7, 8, 9]. Цитотоксические иммунные реакции, обеспечивающие на начальном этапе элиминацию чужеродного – вирусного или бактериального – генома, становятся затем основным фактором повреждения миокарда [6, 10, 11]. Гуморальный ответ вносит свою лепту в нарушение взаимодействия сократительных белков миокарда, дисрегуляцию рецепторного аппарата кардиомиоцитов и энергетического обмена миокарда [12, 13].

Применительно к вирусным миокардитам необходимо учитывать баланс иммунных реакций, направленных на элиминацию инфекционного патогена, и аутоагрессивных иммунных факторов, оказывающих повреждающее воздействие на миокард. Известно, что на ранних стадиях заболевания доминируют Th1-опосредованные иммунорегуляторные механизмы, обеспечивающие эффективную работу клеточного звена иммунитета; в последующем возрастает активность Th2-клеток, ответственных за гуморальный иммунитет, из-за чего ИИМ приобретает затяжное или хронически-рецидивирующее течение [14, 15].

Комплексное изучение состояния различных звеньев иммунитета при миокардите открывает перспективы для выявления высокочувствительных и специфических индикаторов воспалительного поражения миокарда

и определения их места в диагностическом алгоритме.

Исследование поверхностного фенотипа лимфоцитов периферической крови служит надежным и высокоинформативным инструментом иммунодиагностики, позволяющим оценить как количественный состав, так и особенности функционального состояния иммунокомпетентных клеток [16].

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 35 больных ИИМ и 39 больных миокардитическим кардиосклерозом (МК). У 17 больных ИИМ отмечались выраженные симптомы сердечной недостаточности (СН) – III функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA). У 18 пациентов с ИИМ признаки СН отсутствовали или были умеренно выражены (0–II ФК по NYHA). У 18 больных МК симптомы СН отсутствовали, а у 21 пациента выявлялись незначительные признаки СН (I ФК по NYHA). Контрольную группу составили 10 условно здоровых лиц.

Исследование популяционного и субпопуляционного состава и активационных маркеров лимфоцитов периферической крови проводили методом четырехцветной лазерной проточной цитометрии с использованием прибора FACSCalibur и соответствующих моноклональных антител (Becton Dickinson, США).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы PASW Statistics 18. Для определения статистической обоснованности различия исследуемых групп применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для оценки характера, силы и достоверности связи отдельных показателей использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона.

## Результаты и обсуждение

Изменение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови

Данные о популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови больных ИИМ и МК представлены в табл. 1. Мы не обнаружили значимых изменений общего числа Т-лимфоцитов (фенотип CD3<sup>+</sup>), а также клеток, относящихся к хелперной (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) и цитотоксической (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) субпопуляциям. Соответственно, величина

**Таблица 1.** Характеристика популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при воспалительных заболеваниях миокарда

Маркер	Инфекционно-иммунный миокардит	Миокардитический кардиосклероз	Контрольная группа
CD3 <sup>+</sup>	71,3±1,01	71,2±1,13	70,6±1,21
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>	41,8±1,11	42,9±1,41	40,1±1,79
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	26,6±1,00	25,5±1,31	27,9±2,06
ИРИ	1,69±0,08	1,87±0,17	1,73±0,17
CD3 <sup>+</sup> CD16/56 <sup>+</sup>	13,1±0,77	15,6±1,08***	16,0±1,33
CD3 <sup>+</sup> CD16/56 <sup>+</sup>	5,3±0,47*	4,3±0,51*	13,9±2,02
CD19 <sup>+</sup>	12,4±0,66**	10,4±0,74	9,4±0,39

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

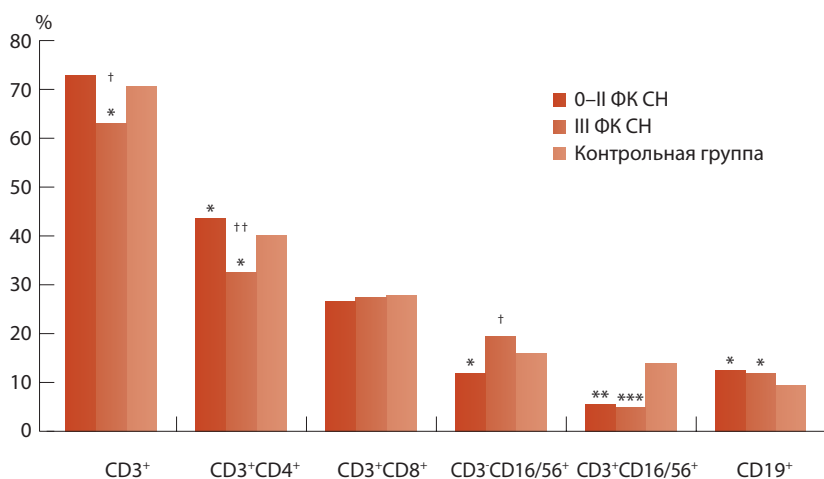
Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

\* p &lt; 0,001 по сравнению с контрольной группой; \*\* p &lt; 0,05 по сравнению с контрольной группой;

\*\*\* p &lt; 0,05 по сравнению с группой больных ИИМ

иммунорегуляторного индекса (ИРИ – отношение числа CD4<sup>+</sup> к CD8<sup>+</sup> Т-клеткам) достоверно не различалась у больных с ИИМ, МК и в контрольной группе. Напротив, число В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>-лимфоциты) оказалось достоверно выше в группе пациентов с ИИМ, составив 12,5% (по сравнению с 9,4% в контрольной группе, p < 0,05).

Примечательной особенностью популяционного состава лимфоцитов периферической крови при воспалительных поражениях миокарда стало трехкратное снижение числа клеток,


**Рис. 1.** Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у больных ИИМ с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН (0–II ФК СН) и выраженными симптомами СН (III ФК СН); \* p < 0,05 по сравнению с контрольной группой; \*\* p < 0,001 по сравнению с контрольной группой; \*\*\* p < 0,01 по сравнению с контрольной группой; † p < 0,01 по сравнению с подгруппой больных с 0–II ФК СН; †† p < 0,001 по сравнению с подгруппой больных с 0–II ФК СН

одновременно экспрессирующих поверхностный антиген Т-лимфоцитов CD3 и маркеры НК-клеток CD16 и/или CD56. Эти клетки, получившие название НКТ-лимфоцитов, играют важную роль в противовирусном иммунитете и реализации цитотоксических иммунных реакций. Число НКТ-клеток оказалось сниженным на 62% при ИИМ и на 69% при МК по сравнению с показателем контрольной группы.

#### Инфекционно-иммунный миокардит

Мы проанализировали зависимость популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных ИИМ от выраженности симптомов СН и обнаружили разнонаправленные изменения числа Т-лимфоцитов в группах с отсутствием или умеренной выраженностью СН (0–II ФК по NYHA) и выраженной СН (III ФК по NYHA). Результаты представлены на рис. 1.

Общее количество Т-клеток у больных с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН демонстрировало тенденцию к увеличению, составив 72,8% по сравнению с 70,6% в контрольной группе. При этом количество CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> хелперных Т-лимфоцитов оказалось достоверно выше: 43,5 по сравнению с 40,1% в контрольной группе (p < 0,05). У пациентов с выраженными симптомами СН (III ФК), напротив, имело место существенное снижение общего числа Т-лимфоцитов – до 63,0% (p < 0,05 по сравнению с контрольной группой), а также Т-хелперов – до 32,5% (p < 0,05 по сравнению с контрольной группой). При этом общее число Т-лимфоцитов различалось между группами больных с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН и выраженными симптомами СН (p < 0,01). Количество Т-хелперов также было достоверно ниже у пациентов с выраженными симптомами СН (p < 0,001).

Количество цитотоксических CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов не различалось между исследованными группами пациентов, а величина ИРИ оказалась больше в группе больных с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН по сравнению с больными с выраженными симптомами СН (1,77 и 1,26 соответственно, p < 0,05).

Число CD19<sup>+</sup> В-лимфоцитов оказалось повышенным у пациентов обеих групп: 12,5% у больных с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН и 12,0% у больных с выраженными симптомами СН (p < 0,05 для обеих групп по сравнению с контролем,





различие между группами исследования статистически недостоверно).

Число лимфоидных клеток, формирующих неспецифическую защиту против патогенов, также зависело от степени выраженности симптомов СН. Содержание в крови  $CD3^+CD16/56^+$  НК-клеток у пациентов с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН оказалось ниже, чем в контрольной группе (11,9 по сравнению с 16,0%,  $p < 0,05$ ), в то время как у больных с выраженными симптомами СН отмечалась тенденция к увеличению числа  $CD3^+CD16/56^+$ -клеток (19,5,  $p > 0,05$  по сравнению с контролем). Число НК-клеток у пациентов с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН и с выраженными симптомами СН достоверно различалось ( $p < 0,01$ ).

Количество  $CD3^+CD16/56^+$  NKT-клеток было существенно сниженным как в группе пациентов с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН (5,4%,  $p < 0,001$ ), так и среди больных с выраженными симптомами СН (4,8%,  $p < 0,01$ ).

Как видно из рис. 2, субпопуляционный состав Т-лимфоцитов у больных ИИМ зависел от сроков заболевания. Наиболее существенно изменялось число  $CD3^+CD4^+$  Т-лимфоцитов: в 1-ю неделю содержание в крови хелперных клеток возрастало до 45,6% ( $p < 0,05$  по сравнению с показателем контрольной группы), во 2-ю неделю оно все еще оставалось несколько выше, чем в контроле (43,5%,  $p > 0,05$ ), однако к концу 1-го

месяца и на 2-й месяц от начала заболевания возвращалось к нормальному уровню и даже демонстрировало тенденцию к снижению по сравнению с контрольной группой (39,6 и 38,2% соответственно,  $p > 0,05$ ).

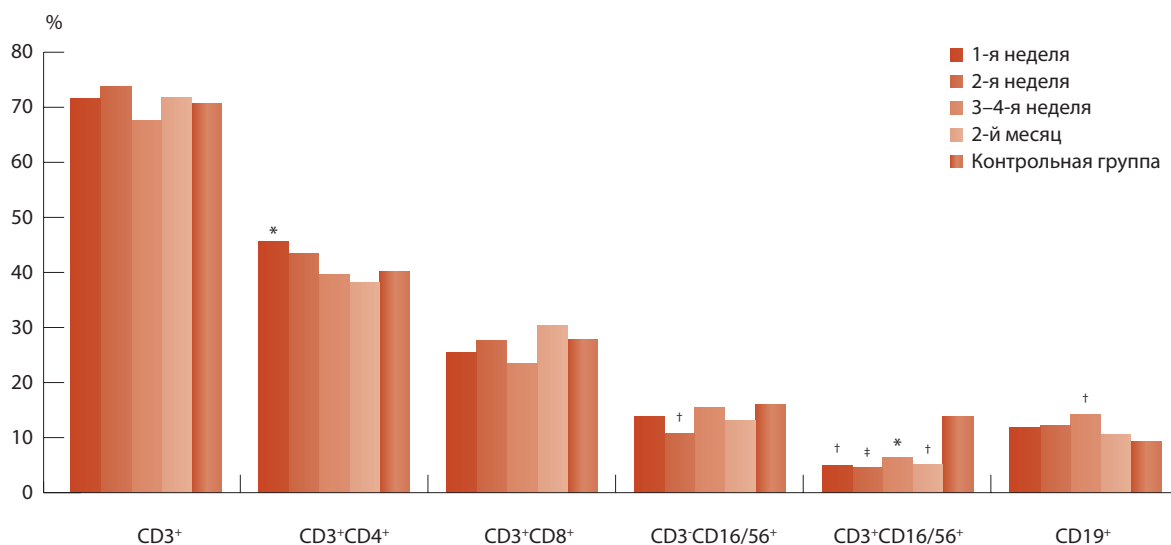
Содержание цитотоксических  $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов, как и общее число Т-клеток, существенно не зависело от сроков заболевания; величина ИРИ также достоверно не менялась.

Число  $CD19^+$  В-лимфоцитов демонстрировало тенденцию к повышению в 1-й месяц от начала заболевания, и во 2-й половине месяца было достоверно выше, чем в контрольной группе, составив 14,3% ( $p < 0,01$ ).

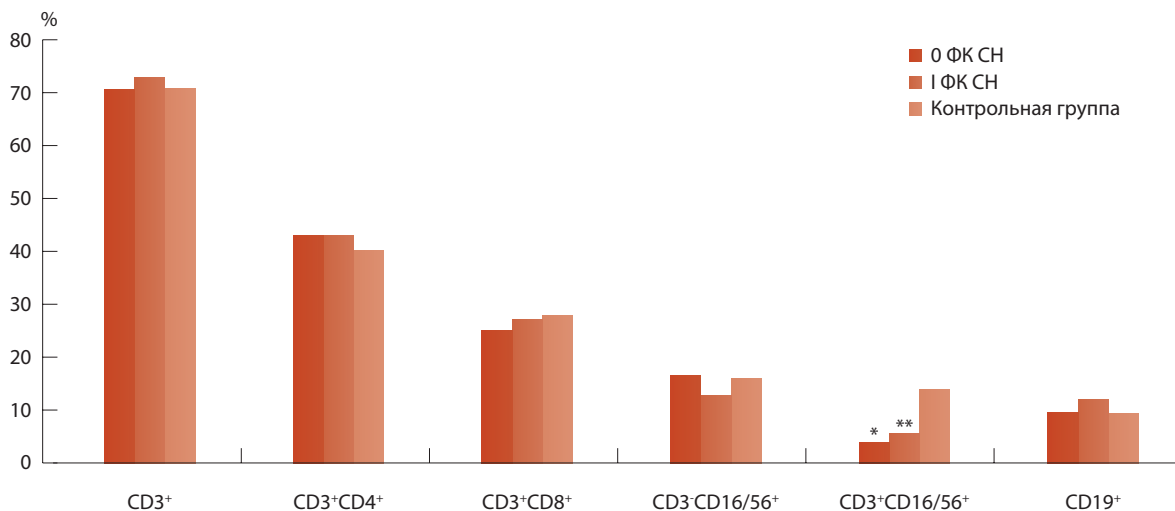
Мы также выявили достоверное снижение числа НК-клеток во 2-ю неделю от начала заболевания до 10,7% ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой). Число NKT-клеток было сниженным и не зависело от сроков заболевания: 5,0% в 1-ю неделю ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой), 4,6% во 2-ю неделю ( $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой), 6,5% в конце 1-го месяца ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой) и 5,2% во 2-м месяце от начала заболевания ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой).

#### Миокардитический кардиосклероз

В группу с МК вошли пациенты, у которых отсутствовали симптомы СН, а также пациенты с ИФК СН по классификации NYHA. Мы не обнаружили значимых различий в популяционном



**Рис. 2.** Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у больных ИИМ в зависимости от сроков заболевания; \*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; †  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; ‡  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой



**Рис. 3.** Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у больных МК с отсутствием (0 ФК СН) или незначительной выраженностью (I ФК СН) симптомов СН; \*  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой

и субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови больных указанных групп (рис. 3). Примечательно, что число  $CD3^+CD16/56^+$  NKT-клеток было значительно сниженным как у пациентов без признаков СН (3,8%,  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой), так и у больных с ФК СН I (5,5%,  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой).

В группе больных МК наиболее заметные изменения популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови отмечены в период от 6 месяцев до 1 года от начала заболевания. Как видно из рис. 4, общее количество Т-лимфоцитов существенно превышало показатель контрольной группы: 77,0 и 70,6% соответственно ( $p < 0,05$ ). Рост числа Т-клеток

происходил за счет хелперной субпопуляции. Доля  $CD3^+CD4^+$ -клеток составила 48,0% по сравнению с 40,1% в контрольной группе ( $p < 0,01$ ).

В этот же период заболевания мы наблюдали снижение числа NK-клеток до 11,2% (16,0% в контрольной группе,  $p < 0,05$ ). Число NKT-клеток было сниженным и не зависело от сроков заболевания: 4,4% в первые 6 месяцев ( $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой), 3,7% в период от 6 месяцев до 1 года от начала заболевания ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой) и 4,7% спустя более чем 1 год от начала заболевания ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой).

Изменение активационных маркеров лимфоцитов периферической крови

Для исследования особенностей функционального состояния лимфоцитов периферической крови больных ИИМ и МК мы оценивали число клеток, экспрессирующих ранний активационный маркер CD25, поздний активационный маркер HLA-DR и маркер готовности лимфоидной клетки к восприятию апоптогенного сигнала и реализации апоптотической программы CD95 [5].

#### Инфекционно-иммунный миокардит

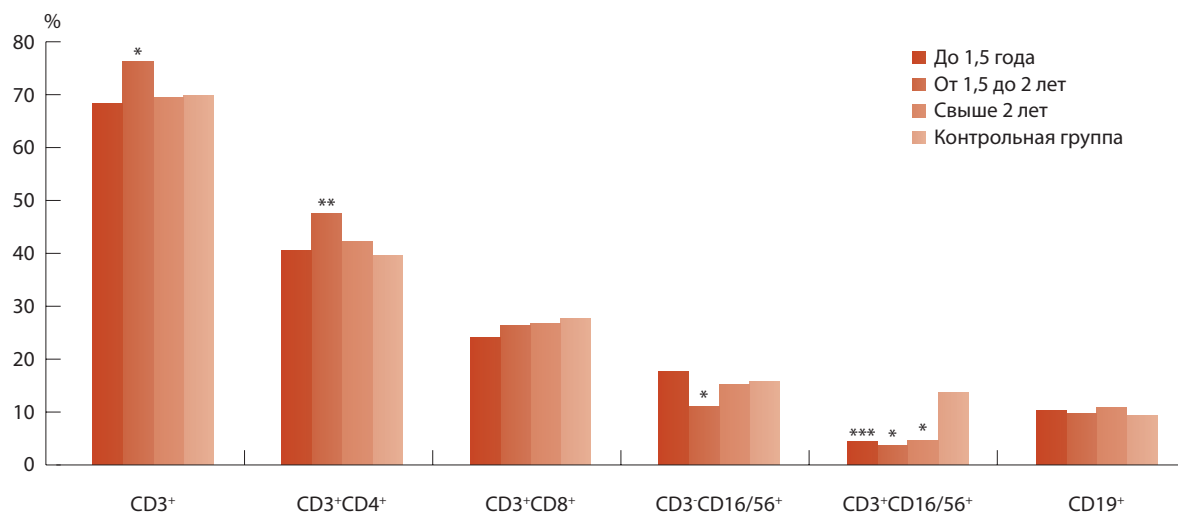
Согласно полученным данным (табл. 2), ИИМ характеризовался ростом числа клеток, экспрессирующих поверхностный антиген CD25. Число  $CD4^+CD25^+$  возрастало на 84% по сравнению с контрольной группой, различие

**Таблица 2.** Экспрессия активационных маркеров и маркера апоптоза лимфоцитами периферической крови больных с воспалительными поражениями миокарда

Маркер	Инфекционно-иммунный миокардит	Миокардитический кардиосклероз	Контрольная группа
$CD4^+CD25^+$	$5,7 \pm 0,73^*$	$3,4 \pm 0,23$	$3,1 \pm 0,18$
$CD3^+CD25^+$	$5,2 \pm 0,63$	$3,5 \pm 0,26$	$3,2 \pm 0,22$
$CD3^+HLA-DR^+$	$7,6 \pm 0,70$	$3,7 \pm 0,41^+$	$6,1 \pm 0,89$
$CD3^+HLA-DR^+$	$15,6 \pm 0,82^{**}$	$12,4 \pm 1,00$	$11,0 \pm 0,42$
$CD3^+CD95^+$	$23,1 \pm 1,81^{***}$	$13,4 \pm 1,33^{**,+}$	$7,7 \pm 1,06$

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего ( $\pm m$ )

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; \*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; +  $p < 0,001$  по сравнению с группой больных ИИМ



**Рис. 4.** Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у больных МК в зависимости от сроков заболевания; \*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; \*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой

показателей достигло уровня статистической значимости ( $p < 0,05$ ). Общее число активированных Т-лимфоцитов (фенотип  $CD3^+CD25^+$ ) также демонстрировало тенденцию к увеличению (на 62%), которая, однако, не была статистически значимой.

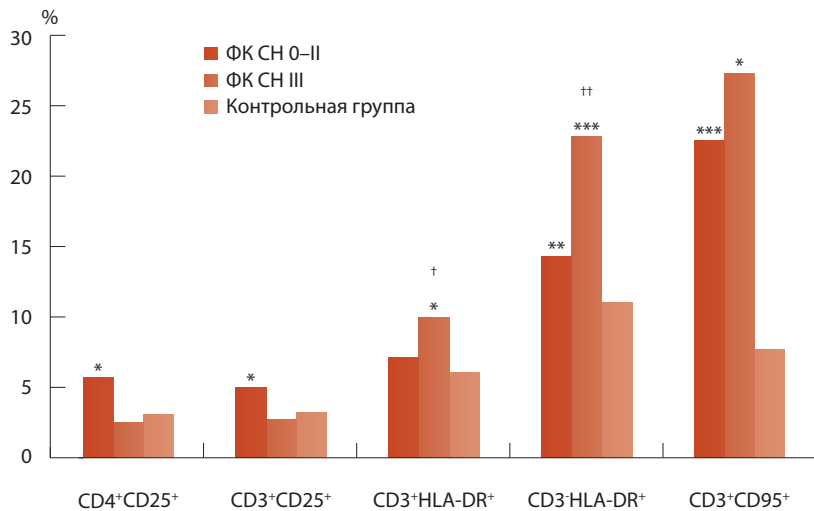
Интересным представляется увеличение числа  $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток при ИИМ. Эту клеточную популяцию принято рассматривать как активированные не-Т-клетки, под которыми подразумевают В- и НК-лимфоциты. Принимая во внимание рост числа В-лимфоцитов у больных ИИМ, можно говорить об активации не только клеточного, но и гуморального иммунитета при этом заболевании. В пользу данного предположения свидетельствуют наличие положительной корреляционной связи между числом  $CD19^+$  и  $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток в группе больных с воспалительными поражениями миокарда ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,001$ ) и отсутствие связи между этими показателями в контрольной группе.

Число Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер апоптоза  $CD95$ , у больных ИИМ оказалось в 3 раза выше, чем в контрольной группе. При этом количество клеток, несущих маркер поздней активации  $HLA-DR$ , не отличалось от контрольного показателя. Последнее наблюдение позволяет предположить дисгармоничный характер иммуноактивации у больных ИИМ.

Мы проанализировали зависимость изучаемых иммунологических показателей от степени тяжести симптомов СН у больных ИИМ. Как видно из рис. 5, группа пациентов с отсутствием

или умеренной выраженностью симптомов СН (0–II ФК СН) характеризовалась приростом числа активированных Т-клеток, экспрессирующих антиген  $CD25$ . Доля  $CD3^+CD25^+$ -лимфоцитов составила 5,0% ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой), а доля  $CD4^+CD25^+$ -клеток – 5,7% ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой). В группе больных с выраженными симптомами СН (III ФК) содержание  $CD3^+CD25^+$  и  $CD4^+CD25^+$ -клеток не превышало соответствующие показатели контрольной группы, составив 2,7 и 2,5% соответственно ( $p > 0,05$ ). При этом число  $CD3^+HLA-DR^+$ -лимфоцитов было нормальным в периферической крови пациентов с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН (7,1%,  $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой). Однако в группе больных с выраженными симптомами СН этот показатель превышал значение контрольной группы, составив 10,0% ( $p < 0,05$ ).

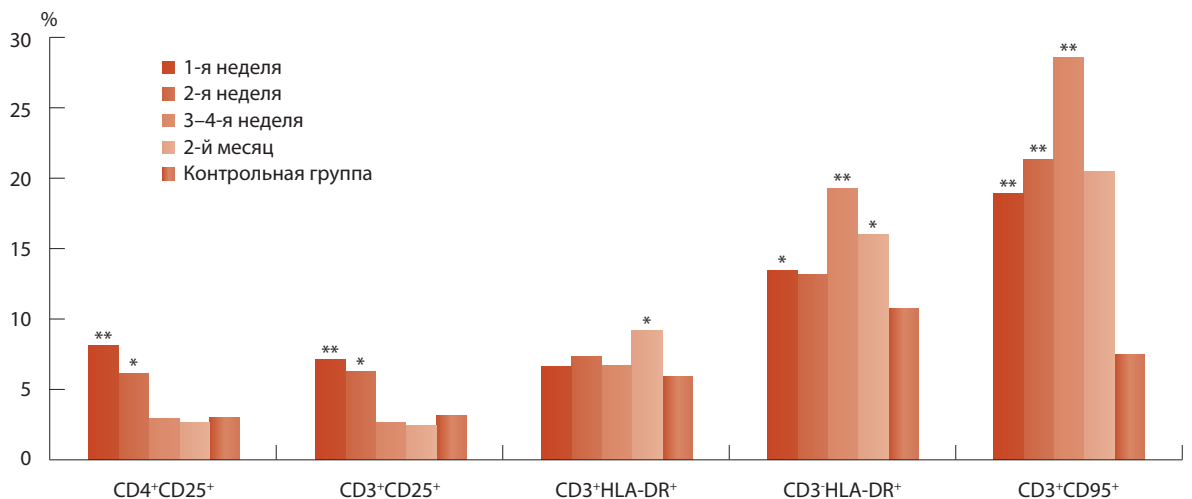
Количество активированных не-Т-клеток (фенотип  $CD3^+HLA-DR^+$ ) составило 14,3% в группе пациентов с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой) и 22,8% в группе больных с выраженными симптомами СН ( $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой). Различие между группами с разной степенью выраженности симптомов СН оказалось статистически достоверным ( $p < 0,01$ ), что указывает на более высокую степень активации механизмов гуморального иммунитета у пациентов с тяжелой СН.



**Рис. 5.** Экспрессия активационных маркеров и маркера апоптоза лимфоцитами больных ИИМ с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН (0-II ФК СН) и выраженными симптомами СН (III ФК СН); \*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; \*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; †  $p < 0,05$  по сравнению с подгруппой больных с ФК СН 0-II; ††  $p < 0,01$  по сравнению с подгруппой больных с ФК СН 0-II

Количество CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов в группе пациентов с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН превышало показатель контрольной группы в 3 раза ( $p < 0,001$ ), а в группе с выраженными симптомами СН – в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ).

Активационный профиль лимфоцитов периферической крови больных ИИМ зависел от сроков заболевания (рис. 6). Признаки ранней активации иммунокомпетентных клеток были наиболее выражены в 1-ю неделю заболевания.



**Рис. 6.** Экспрессия активационных маркеров и маркера апоптоза лимфоцитами больных ИИМ в зависимости от сроков заболевания; \*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\*  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой

Количество CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-клеток составило 8,3% ( $p < 0,001$  по сравнению с показателем контрольной группы), а количество CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов – 7,3% ( $p < 0,001$  по сравнению с показателем контрольной группы). На 2-й неделе заболевания показатели ранней активации Т-клеточного иммунитета также были повышены: число CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-клеток составило 6,3% ( $p < 0,05$  по сравнению с показателем контрольной группы), а CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-клеток – 6,4% ( $p < 0,05$  по сравнению с показателем контрольной группы). Позднее число клеток, экспрессирующих маркеры CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> и CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, не отличалось от показателей контрольной группы.

Число Т-лимфоцитов, несущих признаки поздней активации (фенотип CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) не отличалось от показателя контрольной группы в 1-й месяц от начала заболевания. Однако на 2-м месяце показатель возрастал до 9,4% ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой).

Количество активированных не-Т-лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> повышалось уже в 1-ю неделю от начала заболевания, составив в среднем 13,8% ( $p < 0,01$  по сравнению с показателем контрольной группы). Однако наибольшей величины данный показатель достигал в конце 1-го месяца (19,8%,  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой) и во 2-м месяце от начала заболевания (16,4%,  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой).

Количество Т-лимфоцитов, несущих маркер готовности к апоптозу CD95, было повышено у всех больных ИИМ: 19,5% на 1-й неделе заболевания ( $p < 0,001$  по сравнению с контрольной



группой), 21,9% на 2-й неделе ( $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой) и 29,3% в конце 1-го месяца ( $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой). На 2-м месяце от начала заболевания имела место тенденция к увеличению средней величины показателя до 21,0%, не достигшая уровня статистической значимости из-за значительного разброса индивидуальных показателей.

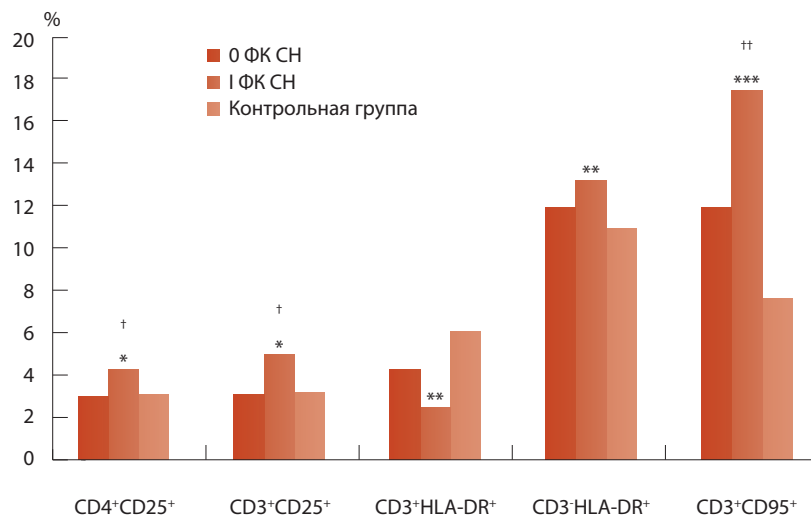
#### Миокардитический кардиосклероз

При МК в целом отсутствовали признаки активации иммунной системы. Число  $CD3^+CD25^+$  и  $CD4^+CD25^+$ -клеток не отличалось от соответствующих показателей контрольной группы, а количество  $CD3^+HLA-DR^+$ -клеток демонстрировало тенденцию к снижению. При этом, однако, доля клеток с фенотипом  $CD3^+CD95^+$  оставалась повышенной, хотя и не столь значительно, как при ИИМ.

Мы проанализировали особенности активационного профиля лимфоцитов периферической крови больных МК в зависимости от отсутствия (0 ФК СН) или наличия (I ФК СН) симптомов СН. В группе пациентов, у которых не выявлялись симптомы СН, экспрессия маркеров активации лимфоцитов не отличалась от показателей контрольной группы (рис. 7). Напротив, в группе пациентов с признаками СН (I ФК СН) мы обнаружили прирост числа активированных Т-лимфоцитов. Количество  $CD4^+CD25^+$ -клеток составило 4,3% ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой и  $p < 0,01$  по сравнению с группой, в которой отсутствовали симптомы СН). Число  $CD3^+CD25^+$ -лимфоцитов также оказалось повышенным – до 5,0% ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой и  $p < 0,01$  по сравнению с группой, в которой отсутствовали симптомы СН).

Число Т-лимфоцитов с признаками поздней активации (фенотип  $CD3^+HLA-DR^+$ ) у больных с I ФК СН составило 2,5%, то есть было ниже показателя контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Наконец, количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер апоптоза  $CD95$ , в группе больных с симптомами СН (I ФК СН) составило 17,6% ( $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой и  $p < 0,05$  по сравнению с группой, в которой отсутствовали симптомы СН).

Полученные данные позволяют предположить, что иммунные механизмы продолжают участвовать в патогенезе поражения миокарда у лиц, у которых ИИМ клинически завершился формированием кардиосклероза. При этом



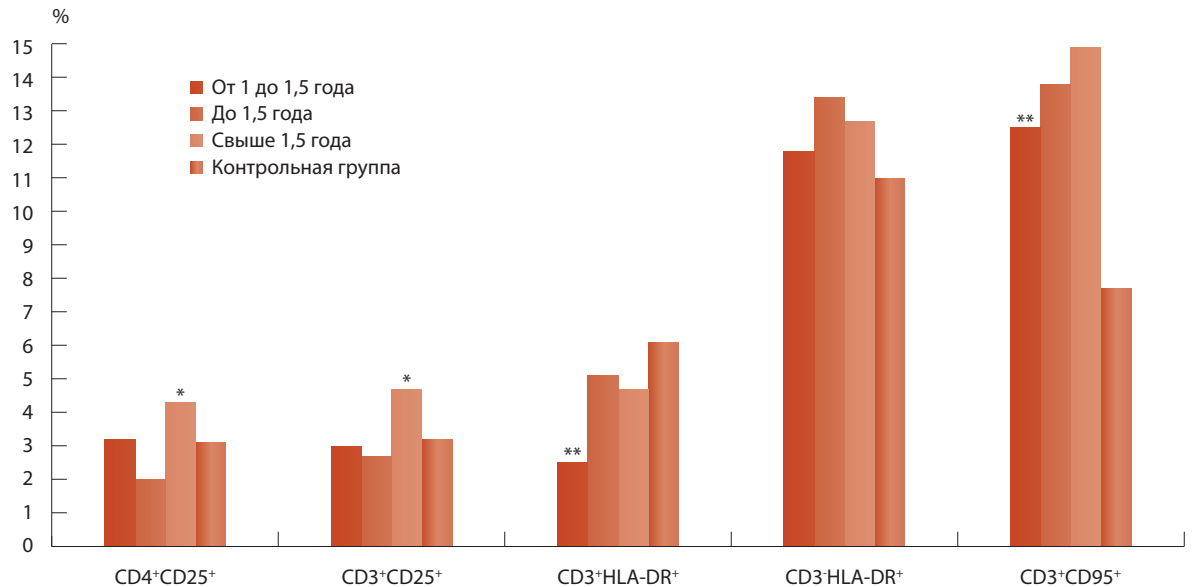
**Рис. 7.** Экспрессия активационных маркеров и маркера апоптоза лимфоцитами больных МК с отсутствием (0 ФК СН) или незначительной выраженностью (I ФК СН) симптомов СН; \*  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; \*\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; †  $p < 0,01$  по сравнению с подгруппой больных с 0 ФК СН; ††  $p < 0,05$  по сравнению с подгруппой больных с 0 ФК СН

симптомы СН могут быть связаны в том числе с сохраняющейся активацией иммунокомпетентных клеток.

Умеренные признаки иммуноактивации выявлялись в группе больных МК со сроком заболевания свыше 1 года (рис. 8). В частности, число  $CD4^+CD25^+$ -клеток составило 4,3% ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой), а число  $CD3^+CD25^+$ -лимфоцитов – 4,7% ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой). Что касается числа  $CD3^+HLA-DR^+$  клеток у больных МК со сроком заболевания менее 6 месяцев, то оно оказалось ниже, чем в контроле (2,5%,  $p < 0,05$ ). Количество  $CD3^+CD95^+$ -лимфоцитов демонстрировало тенденцию к увеличению во всех подгруппах больных с МК, однако это повышение было статистически достоверным только у пациентов со сроком заболевания менее 6 месяцев, составив 12,5% ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой).

#### Заключение

Особенности иммунного статуса больных ИИМ необходимо рассматривать в контексте баланса реакций противовирусной защиты и аутоиммунного повреждения сердечной мышцы. При ИИМ выявлено значительное снижение числа НКТ-лимфоцитов, обладающих противовирусной и цитотоксической активностью. Т-лимфоциты больных ИИМ с минимальными проявлениями СН характеризовались



**Рис. 8.** Экспрессия активационных маркеров и маркера апоптоза лимфоцитами больных МК в зависимости от сроков заболевания; \*  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; \*\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

признаками «ранней» активации, выявляемой по повышенной экспрессии маркера CD25. Напротив, в крови больных с выраженными симптомами СН было отмечено увеличение числа активированных не-T-клеток, связанное, вероятно, со стимуляцией гуморальных иммунных реакций. Наконец, иммунный статус больных

ИИМ характеризовался преобладанием лимфоцитов, несущих признаки «поздней» активации и готовности к реализации апоптотической программы, особенно в группе с выраженными симптомами СН. Последнее наблюдение указывает на вероятное нарушение механизмов активационного апоптоза лимфоцитов при ИИМ. ☺

## Литература (References)

1. Палеев НР, Палеев ФН, Санина НП. Миокардиты. Альманах клинической медицины. 2004;7: 118–26. (Paleev NR, Paleev FN, Sanina NP. [Myocarditis]. Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2004;7:118–26. Russian).
2. Палеев НР, Палеев ФН. Некоронарогенные заболевания миокарда и их классификация. Российский кардиологический журнал. 2009; (3):5–9. (Paleev NR, Paleev FN. [Non-coronary myocardial disease and its classification]. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. 2009;(3): 5–9. Russian).
3. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. Prog Cardiovasc Dis. 2010;52(4):274–88.
4. Палеев НР, Палеев ФН. Иммунопатология миокардитов. Креативная кардиология. 2007; (1–2):46–55. (Paleev NR, Paleev FN. [Immunopathology of myocarditis]. Kreativnaya kardiologiya. 2007; (1–2):46–55. Russian).
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147–239.
6. Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. Eur Heart J. 2011;32(21):2616–25.
7. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M. Update on myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2012;59(9): 779–92.
8. Qian Q, Xiong S, Xu W. Manipulating intestinal immunity and microflora: an alternative solution to viral myocarditis? Future Microbiol. 2012;7(10):1207–16.
9. Макарьков АИ, Салмаси ЖМ, Санина НП. Апоптоз и сердечная недостаточность. Сердечная недостаточность. 2003;(6):312–4. (Makarkov AI, Salmasi ZhM, Sanina NP. [Apoptosis and heart failure]. Serdechnaya nedostatochnost'. 2003;(6):312–4. Russian).
10. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. Eur Heart J. 2009;30(16):1995–2002.
11. Салмаси ЖМ, Санина НП, Макарьков АИ, Островский ЕИ, Линник АП, Хишова НН. Роль Th17-опосредованных механизмов иммунорегуляции в патогенезе воспалительных поражений миокарда. Российский иммунологический журнал. 2012;6(3):211–22. (Salmasi ZhM, Sanina NP, Makarkov AI, Ostrovskiy EI, Linnik AP, Khishova NN. [The role of Th17-mediated mechanisms of immune regulation in pathogenesis of inflammatory heart dis-



- ease]. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal*. 2012;6(3):211–22. Russian).
12. Krueger GRF, Rojo J, Buja LM, Lassner D, Kuehl U. Human Herpes virus-6 (HHV-6) is a possible cardiac pathogen: an immune-histological and ultra-structural study. *Hosp Gen*. 2008;71:187–91.
  13. Никитин ВЮ, Сухина ИА, Цыган ВН, Гусев ДА. Иммунологическая характеристика стадий хронического гепатита С и оценка факторов иммунной системы как прогностических критериев течения заболевания. *Журнал инфектологии*. 2009;(1):30–40.
  - (Nikitin VYu, Sukhina IA, Tsygan VN, Gusev DA. [The immunologic characteristic of the stages of chronic hepatitis C and an assessment of immune system factors as prognostic criteria of a current disease]. *Zhurnal infektologii*. 2009;(1):30–40. Russian).
  14. Simoni Y, Diana J, Ghazarian L, Beaudoin L, Lehen A. Therapeutic manipulation of natural killer (NK) T cells in autoimmunity: are we close to reality? *Clin Exp Immunol*. 2013;171(1):8–19.
  15. Liu W, Huber SA. Cross-talk between CD1d-restricted NKT cells and  $\gamma\delta$  cells in T regulatory cell response. *Virology*. 2011;8:32.
  16. Санина НП, Хишова НН, Москалец ОВ, Макаров АИ. Характеристика CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> субпопуляции Т-лимфоцитов у больных инфекционно-иммунным миокардитом. В: Тезисы докладов III Евразийского конгресса кардиологов; 20–21 февраля 2014 г.; Москва, РФ. М.; 2014. с. 112.

(Sanina NP, Khishova NN, Moskalets OV, Makarkov AI. Characteristics of CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> T-lymphocyte subpopulation in patients with infectious-immune myocarditis. In: Proceedings of the 3<sup>rd</sup> Eurasian Cardiology Congress; 2014 Feb 20–21; Moscow, RF. Moscow; 2014. p. 112. Russian).

## Immunological features of inflammatory myocardial diseases due to viral infections

Paleev F.N. • Sanina N.P. • Makarkov A.I. • Mylov N.M. • Ostrovskiy E.I. • Khishova N.N. • Moskalets O.V. • Paleev N.R.

**Paleev Filipp Nikolaevich** – MD, PhD, Professor, Director<sup>1</sup>

**Sanina Natal'ya Petrovna** – MD, PhD, Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

✉ 10–194 Pyatnitskoe shosse, Moscow, 125464, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 754 13 14.

E-mail: natalyasanina2@yandex.ru

**Makarkov Aleksandr Ivanovich** – PhD, Research Associate<sup>2</sup>

**Mylov Nikolay Mammaevich** – PhD, Associate Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

**Ostrovskiy Evgeniy Igorevich** – MD, PhD, Chief of the 1<sup>st</sup> Internal Diseases Department<sup>1</sup>

**Khishova Natal'ya Nikolaevna** – Fellow, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

**Moskalets Oksana Vladimirovna** – PhD, Chief Research Associate, Immunologic Laboratory<sup>1</sup>

**Paleev Nikolay Romanovich** – Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Chief of the Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

**Background:** Autoantibodies to myocardial antigenic epitopes and corresponding autoreactive T cell clones play an important role in myocardial damage and in pathogenesis of infectious immune myocarditis. T lymphocytes subpopulations/regulatory T cells balance as well as T cell-derived cytokines are crucial in the mechanisms of immune regulation in myocarditis.

**Aim:** To assess quantitative parameters and functional characteristics of basic peripheral blood lymphocytes subpopulations in patients with infectious immune myocarditis and post-myocarditis cardioclerosis.

**Material and methods:** 35 patients with infectious immune myocarditis and 39 patients with post-myocarditis cardioclerosis were included. Among infectious immune myocarditis patients, 17 patients had advanced congestive heart failure (CHF) (NYHA III), and 18 patients had mild, moderate or no heart failure (NYHA 0-II). Among cardioclerosis patients, 18 patients had no CHF, and 21 had only mild symptoms of heart failure (NYHA I). 10 healthy volunteers were enrolled in the control group.

Populations and subpopulations of peripheral blood lymphocytes and markers of lymphocytes activation were studied using quadricolor laser flow cytometry (FACSCalibur) and suitable monoclonal antibodies (Becton Dickinson, USA).

**Results:** Inflammatory myocardial diseases are characterized by alterations of innate and adaptive immunity. In our study, patients with infectious immune myocarditis and post-myocarditis cardioclerosis had significantly reduced numbers of

natural killer T cells irrespective of CHF symptoms and disease duration.

T cell immunity disturbances were characterized by decreased numbers of CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> cells depending from the disease duration and symptoms severity. Patients with infectious immune myocarditis also had increased numbers of B cells.

Immune activation was demonstrated both in infectious immune myocarditis and (less prominent) in post-myocarditis cardioclerosis.

Increased expression of early activation marker CD25 was found during the first 2 weeks from the disease onset in patients with infectious immune myocarditis. In 1 month and during the second month of the disease, increased numbers of T cells and non-T lymphocytes were demonstrated along with late activation manifested by the expression of HLA-DR antigen. Different severity of CHF symptoms was associated with different patterns of activation markers.

Increased expression of apoptosis marker CD95 was found in both infectious immune myocarditis and post-myocarditis cardioclerosis; maximal CD95 values were demonstrated in myocarditis patients in 1 month after the disease onset.

**Conclusion:** Disturbances of anti-infection immunity and self-limitation mechanisms of immune reactions play an important role in the development and progression of inflammatory myocardial diseases.

**Key words:** infectious immune myocarditis, post-myocarditis cardioclerosis, lymphocytes, immune activation.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> Center of Family Planning and Reproduction of the Moscow City Health Department; 3 Nezhinskaya ul., Moscow, 119501, Russian Federation



# Цитокиновый профиль Th1-, Th2- и Th17-субпопуляций лимфоцитов при вирусных миокардитах

Санина Н.П. • Палеев Ф.Н. • Макаров А.И. • Мылов Н.М. • Островский Е.И. • Хишова Н.Н. • Москалец О.В. • Палеев Н.Р.

**Санина Наталья Петровна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
✉ 125464, г. Москва, Пятницкое шоссе, 10–194, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 754 13 14.  
E-mail: natalyasanina2@yandex.ru

**Палеев Филипп Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, директор<sup>1</sup>

**Макаров Александр Иванович** – канд. мед. наук, науч. сотр.<sup>2</sup>

**Мылов Николай Маммаевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Островский Евгений Игоревич** – канд. мед. наук, заведующий 1-м терапевтическим отделением<sup>1</sup>

**Хишова Наталья Николаевна** – аспирант кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Москалец Оксана Владимировна** – канд. мед. наук, глав. науч. сотр. лаборатории иммунологии<sup>1</sup>

**Палеев Николай Романович** – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Актуальность.** Хотя с момента открытия Т-хелперов типа 17 (Th17) прошло уже 10 лет, изучению роли Th17-опосредованных механизмов в иммунопатогенезе острого миокардита и дилатационной кардиомиопатии человека посвящены единичные работы.

**Цель** – изучить особенности цитокинового профиля у больных инфекционно-иммунным миокардитом (ИИМ) и миокардитическим кардиосклерозом (МК).

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 35 больных ИИМ и 39 больных с МК. У 17 больных ИИМ отмечались выраженные симптомы сердечной недостаточности. Контрольную группу составили 10 условно здоровых лиц. Изучали средние значения концентрации цитокинов, характеризующих Th1-, Th2- и Th17-субпопуляции хелперных лимфоцитов. Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы PASW Statistics 18.

**Результаты.** У больных ИИМ выявлен рост концентрации интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), концентрация интерлейкина (ИЛ)-4 была более чем в 3 раза выше по сравнению с уровнем цитокина в сыворотке крови здоровых доноров. Отмечено почти семикратное увеличение уровня ИЛ-17А, а также концентраций эффекторных цитокинов Th17-субпопуляции – ИЛ-8

и гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (ГМ-КСФ).

Концентрация ИФН- $\gamma$  оказалась достоверно ниже в группе пациентов с ИИМ с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов сердечной недостаточности по сравнению с пациентами с выраженной сердечной недостаточностью. Уровень цитокина достигал максимальных значений в первые 2 недели от начала заболевания. В последующем концентрация ИФН- $\gamma$  снижалась. Напротив, сывороточная концентрация ИЛ-4 оказалась значительно повышенной к концу 1-го и на 2-м месяце от начала заболевания. Концентрации ИЛ-17А, ИЛ-8 и ГМ-КСФ в сыворотке крови были повышены во 2-ю неделю, к концу 1-го месяца и на 2-м месяце заболевания.

Концентрации Th17-цитокинов оказались существенно повышенными у больных МК. Уровень ИЛ-17А превышал показатель контрольной группы почти вдвое, ИЛ-8 – на 51%, а ГМ-КСФ – на 50%. Сывороточные уровни ИЛ-4, а также ИЛ-17А, ИЛ-8 и ГМ-КСФ оказались повышенными в подгруппе больных МК со сроком заболевания менее 6 месяцев.

**Заключение.** Нарушения противoinфекционного иммунитета и механизмов самоограничения иммунных реакций играют роль в возникновении и прогрессировании поражений миокарда воспалительной природы.

**Ключевые слова:** инфекционно-иммунный миокардит, миокардитический кардиосклероз, цитокины, иммуноактивация.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ г. Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения г. Москвы»; 119501, г. Москва, ул. Нежинская, 3, Российская Федерация





## Введение

Исследование цитокинового профиля является одним из важнейших методов оценки функционального баланса основных субпопуляций Т-хелперных (Th) лимфоцитов: Th1, Th2 и Th17. Несмотря на известные ограничения, определение концентраций цитокинов в сыворотке периферической крови считается надежным иммунодиагностическим инструментом [1, 2, 3].

О функциональном состоянии Th1-субпопуляции принято судить по продукции иммунокомпетентными клетками интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ). Интерлейкин (ИЛ)-4 служит маркером Th2-субпопуляции лимфоцитов [2, 4, 5]. ИЛ-17А – основной цитокин Th17-субпопуляции Т-хелперов [4, 5, 6]. Однако, учитывая пластичность Th17-субпопуляции, ее способность к образованию промежуточных Th1/Th17, Th2/Th17 и Treg/Th17 клеточных форм, а также усиление или, напротив, угнетение продукции отдельных Th17-цитокинов в условиях меняющегося клеточного микроокружения, представляется целесообразным наряду с ИЛ-17А оценивать концентрации эффекторных цитокинов Th17-зависимых иммунных механизмов, таких как ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) [3, 6].

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 35 больных инфекционно-иммунным миокардитом (ИИМ) и 39 больных миокардитическим кардиосклерозом (МК). У 17 больных ИИМ отмечались выраженные симптомы сердечной недостаточности (СН) – III функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической

ассоциации (New York Heart Association – NYHA). У остальных 18 пациентов с ИИМ признаки СН отсутствовали или были умеренно выражены (0–II ФК по NYHA). У 18 больных МК симптомы СН отсутствовали, у 21 пациента выявлялись незначительные признаки СН (I ФК по NYHA). Контрольную группу составили 10 условно здоровых лиц.

Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы PASW Statistics 18. Для определения статистической обоснованности различия исследуемых групп применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для оценки характера, силы и достоверности связи отдельных показателей использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона.

## Результаты и обсуждение

Для ИИМ характерна активация как Th1-, так и Th2-зависимых иммунных реакций, что согласуется с представлениями о роли Т-клеточных и гуморальных механизмов в патогенезе воспалительных поражений миокарда [5, 7, 8, 9]. В таблице представлены средние концентрации цитокинов, характеризующих Th1-, Th2- и Th17-субпопуляции хелперных лимфоцитов, у больных ИИМ и МК. Рост концентрации ИФН- $\gamma$  составил 124% по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ); концентрация ИЛ-4 также увеличивалась более чем в 3 раза по сравнению с уровнем цитокина в сыворотке крови здоровых доноров ( $p < 0,01$ ).

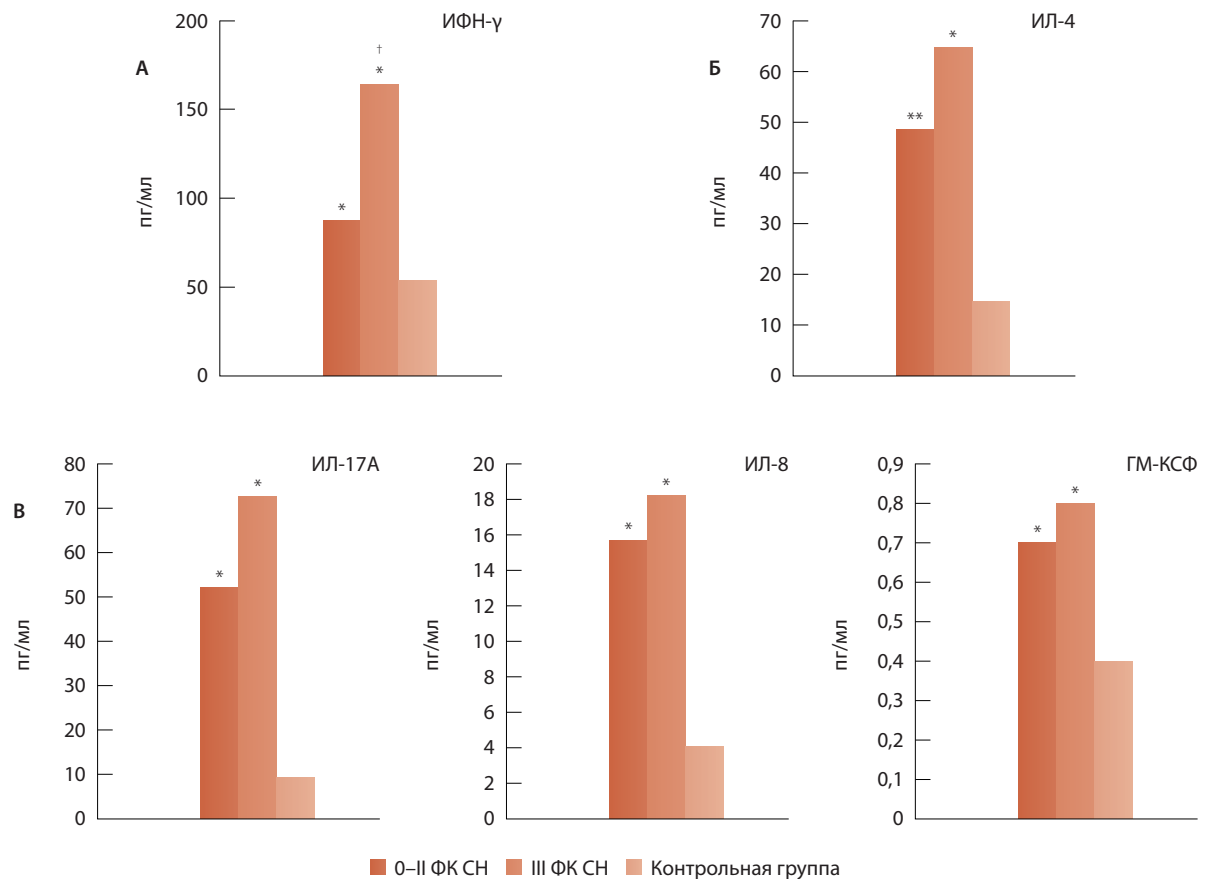
Характеристика цитокинового профиля Th1-, Th2- и Th17-субпопуляций лимфоцитов у больных с воспалительными поражениями миокарда, пг/мл

Цитокин	Инфекционно-иммунный миокардит	Миокардитический кардиосклероз	Контрольная группа
ИФН- $\gamma$	112,5 $\pm$ 12,27*	50,2 $\pm$ 9,21 <sup>†</sup>	53,8 $\pm$ 9,64
ИЛ-4	55,6 $\pm$ 8,01**	21,2 $\pm$ 4,22 <sup>††</sup>	14,6 $\pm$ 5,12
ИЛ-17А	63,8 $\pm$ 12,25*	27,3 $\pm$ 9,64** <sup>†††</sup>	9,3 $\pm$ 2,74
ИЛ-8	16,9 $\pm$ 2,76*	6,2 $\pm$ 2,11*** <sup>†††</sup>	4,1 $\pm$ 1,76
ГМ-КСФ	0,8 $\pm$ 0,11**	0,6 $\pm$ 0,02** <sup>††</sup>	0,4 $\pm$ 0,02

ИФН- $\gamma$  – интерферон- $\gamma$ , ИЛ – интерлейкин, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего ( $\pm m$ )

\*  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; \*\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; <sup>†</sup>  $p < 0,001$  по сравнению с группой больных ИИМ; <sup>††</sup>  $p < 0,05$  по сравнению с группой больных ИИМ; <sup>†††</sup>  $p < 0,01$  по сравнению с группой больных ИИМ



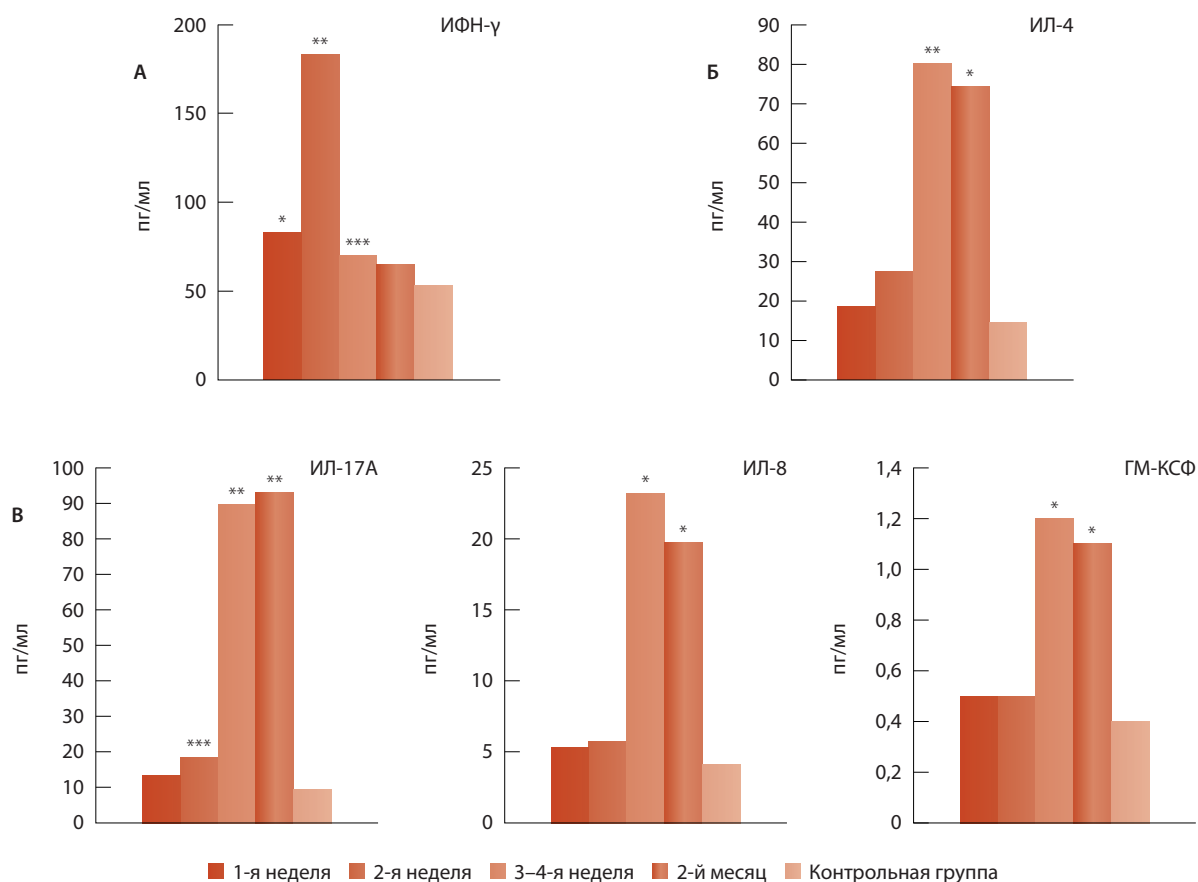
**Рис. 1.** Концентрации Th1- (А), Th2- (Б) и Th17-цитокинов (В) в сыворотке крови больных ИИМ с отсутствием или умеренной выраженностью симптомов СН (0–II ФК СН) и выраженными симптомами СН (III ФК СН); ИФН-γ – интерферон-γ, ИЛ – интерлейкин, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; \*  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; \*\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; †  $p < 0,05$  по сравнению с подгруппой больных с 0–II ФК СН

Обращает на себя внимание значительное, почти в 7 раз, увеличение концентрации ИЛ-17А в сыворотке крови больных ИИМ, указывающее на участие Th17-опосредованных иммунных механизмов в патогенезе заболевания. В поддержку данной гипотезы также свидетельствует увеличение сывороточных концентраций эффекторных цитокинов Th17-субпопуляции – ИЛ-8 и ГМ-КСФ – по сравнению с контрольной группой на 312% ( $p < 0,001$ ) и 100% ( $p < 0,01$ ) соответственно.

Мы проанализировали особенности цитокинового профиля у больных ИИМ с различной степенью выраженности симптомов СН (результаты представлены на рис. 1). В группе пациентов с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов СН (0–II ФК СН) концентрация ИФН-γ оказалась достоверно ниже, чем у пациентов с выраженной СН (III ФК СН). Средний уровень цитокина составил 87,4 пг/мл по сравнению со 164,2 пг/мл в группе больных с более тяжелой СН ( $p < 0,05$ ). Напротив, средние концентрации ИЛ-4 существенно не

различались в группах больных с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов СН (0–II ФК СН) и с выраженными симптомами СН (III ФК СН), составив 48,3 и 64,4 пг/мл соответственно ( $p > 0,05$ ).

Была выявлена тенденция к росту концентрации ИЛ-17А, а также ИЛ-8 и ГМ-КСФ у больных с более тяжелым ФК СН, однако различие не было статистически значимым из-за значительного разброса индивидуальных показателей. В частности, уровень ИЛ-17А у больных с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов СН составил 51,7 пг/мл, а у пациентов с симптомами III ФК СН – 72,2 пг/мл ( $p > 0,05$ ). Сывороточная концентрация ИЛ-8 достигала 18,2 пг/мл в группе больных с III ФК СН и лишь 15,7 пг/мл у пациентов с 0–II ФК СН ( $p > 0,05$ ). Наконец, концентрация ГМ-КСФ составила 0,7 пг/мл в группе пациентов с отсутствием или умеренной тяжестью симптомов СН и 0,8 у больных с выраженными симптомами СН ( $p > 0,05$ ). Эти наблюдения не позволяют исключить патогенетическую роль



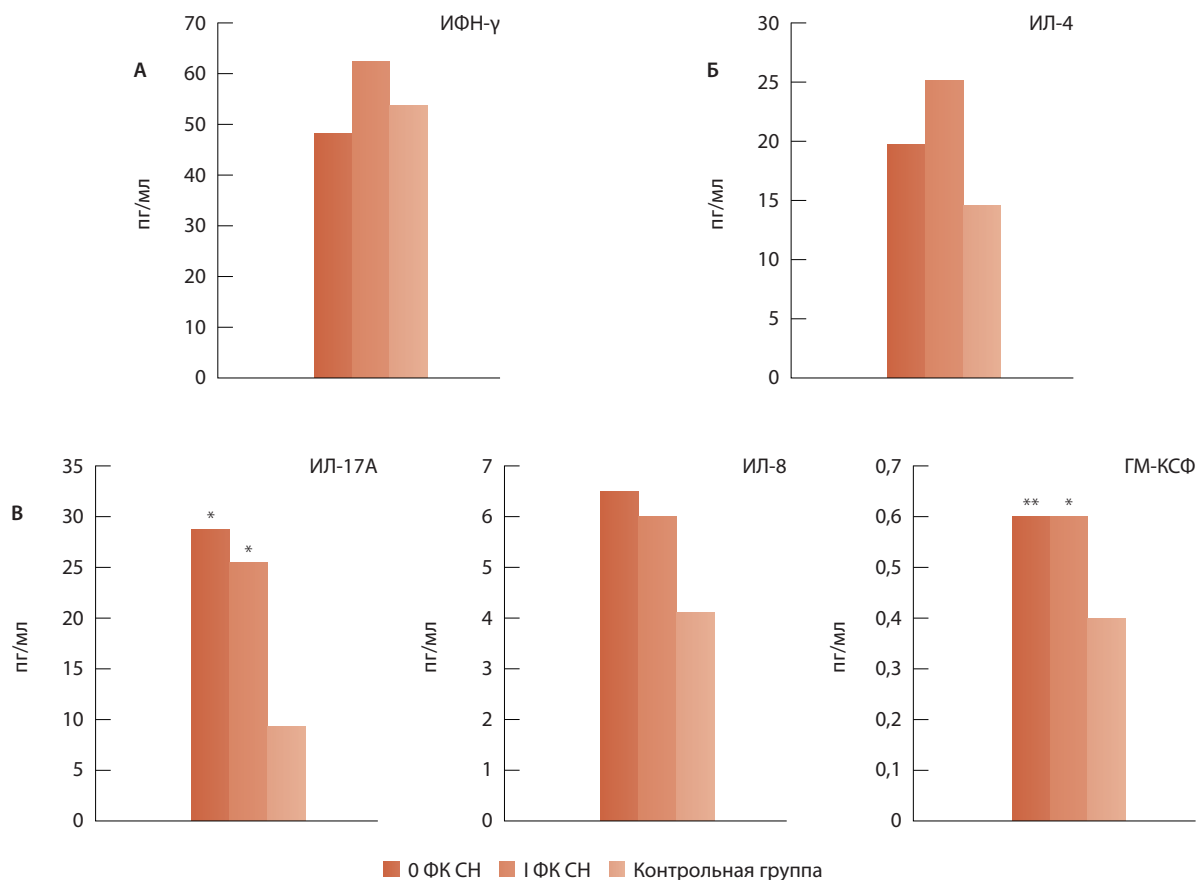
**Рис. 2.** Концентрации Th1- (А), Th2- (Б) и Th17-цитокинов (В) в сыворотке крови больных ИИМ в зависимости от сроков заболевания; ИФН-γ – интерферон-γ, ИЛ – интерлейкин, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; \*  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой; \*\*  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; \*\*\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

Th17-зависимых механизмов иммунорегуляции в прогрессировании симптомов СН у больных ИИМ, однако для проверки гипотезы необходимо проведение дополнительных исследований.

Представляют интерес результаты анализа особенностей цитокинового профиля сыворотки крови больных ИИМ в зависимости от сроков заболевания. Как видно из рис. 2, концентрация ИФН-γ, основного цитокина Th1-субпопуляции лимфоцитов, достигала максимальных значений в первые 2 недели от начала заболевания. В 1-ю неделю средняя концентрация цитокина составила 87,2 пг/мл ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой), а во 2-ю – 183,1 пг/мл ( $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой). В последующем концентрация ИФН-γ снижалась, достигая 70,2 пг/мл в конце 1-го месяца заболевания ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой) и 65,1 пг/мл на 2-м месяце от начала заболевания (отличие от показателя контрольной группы статистически недостоверно). Таким образом,

можно заключить, что Th1-опосредованные иммунные механизмы играют ключевую роль в остром периоде воспаления миокарда.

Напротив, сывороточные концентрации ИЛ-4, характеризующие функциональное состояние Th2-субпопуляции хелперных Т-лимфоцитов, демонстрировали лишь тенденцию к повышению в 1-ю неделю (18,7 пг/мл,  $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой) и 2-ю неделю (27,4 пг/мл,  $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой) от начала заболевания. Однако к концу 1-го месяца концентрация ИЛ-4 оказалась значительно повышенной, составив в среднем 80,2 пг/мл ( $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой). На 2-м месяце от начала заболевания уровень ИЛ-4 составил 74,3 пг/мл ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой). Можно предположить, что Th2-зависимые иммунные процессы «включаются» к концу 1-го месяца, обуславливая вовлечение гуморальных иммунопатологических механизмов, что согласуется с ростом числа



**Рис. 3.** Концентрации Th1- (А), Th2- (Б) и Th17-цитокинов (В) в сыворотке крови больных МК с отсутствием (0 ФК СН) или незначительной выраженностью (1 ФК СН) симптомов СН; ИФН-γ – интерферон-γ, ИЛ – интерлейкин, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; \*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой

активированных не-T-лимфоцитов (фенотип CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>) в этом периоде заболевания.

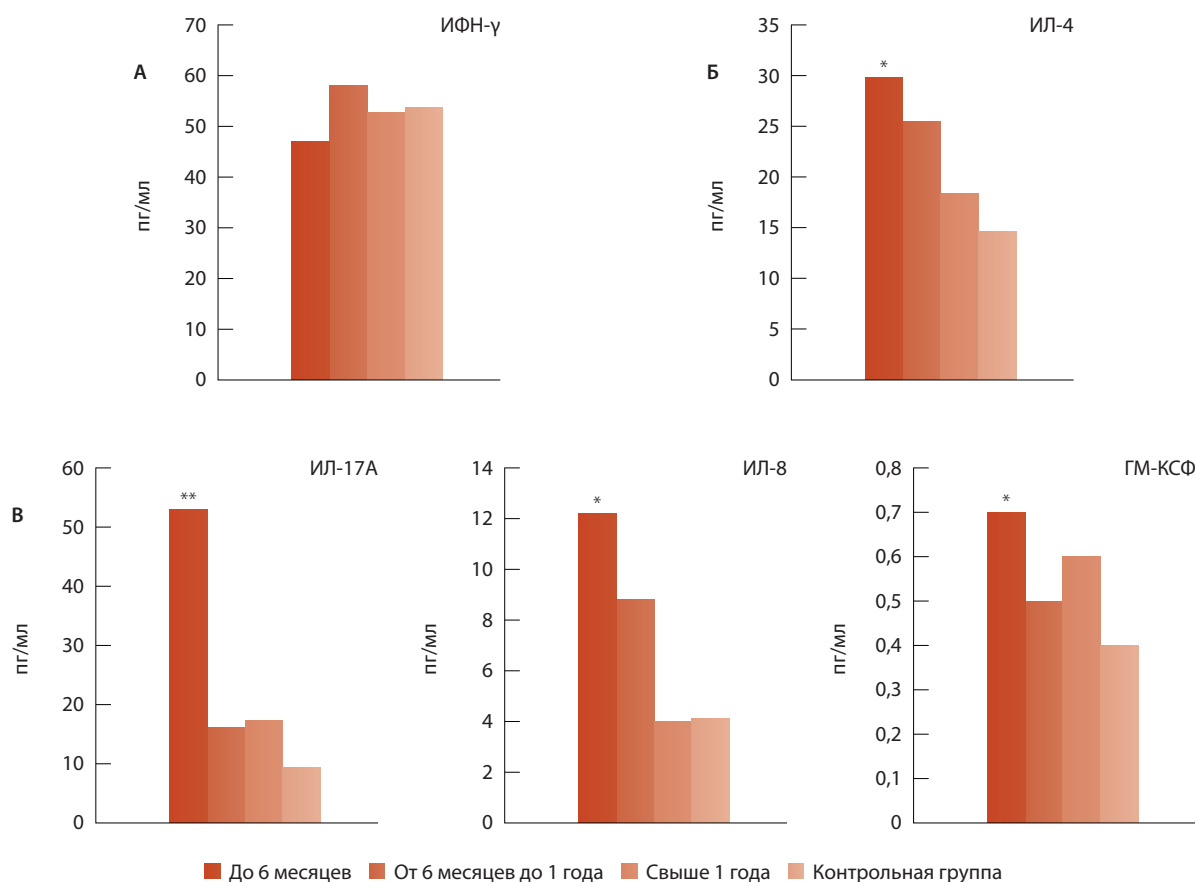
Концентрация ИЛ-17А в сыворотке крови демонстрировала тенденцию к увеличению в 1-ю неделю (13,2 пг/мл,  $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой) и была умеренно повышенной во 2-ю неделю от начала заболевания (18,4 пг/мл,  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой). К концу 1-го месяца и на 2-м месяце заболевания имело место значительное повышение концентраций ИЛ-17А до 88,9 пг/мл ( $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой) и 92,2 пг/мл ( $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой) соответственно.

Изменения концентраций ИЛ-8 и ГМ-КСФ имели сходный характер. Так, уровень ИЛ-8 был нормальным в 1-ю (5,3 пг/мл,  $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой) и 2-ю (5,7 пг/мл,  $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой) неделю от начала заболевания. В конце 1-го месяца имел место существенный рост содержания ИЛ-8

в сыворотке крови больных ИИМ; средняя концентрация цитокина достигала 23,2 пг/мл ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой). На 2-м месяце от начала заболевания уровень ИЛ-8 также был значительно повышен, составив 19,7 пг/мл ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой).

Сходным образом сывороточная концентрация ГМ-КСФ не отличалась от показателя контрольной группы, составив 0,5 пг/мл в 1-ю и во 2-ю неделю от начала заболевания ( $p > 0,05$ ). К концу 1-го месяца уровень цитокина возрастал до 1,2 пг/мл ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой) и оставался повышенным (1,1 пг/мл,  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой) на 2-м месяце от начала заболевания.

Полученные результаты указывают на вероятную патогенетическую роль Th17-лимфоцитов при воспалительных поражениях сердечной мышцы, а динамика изменения концентраций Th17-цитокинов не позволяет исключить их участия в процессах ремоделирования миокарда.



**Рис. 4.** Концентрации Th1- (А), Th2- (Б) и Th17-цитокинов (В) в сыворотке крови больных МК в зависимости от сроков заболевания; ИФН-γ – интерферон-γ, ИЛ – интерлейкин, ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; \*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой

Цитокиновый профиль сыворотки крови больных МК демонстрировал ряд особенностей, отличающих его от показателей как при ИИМ, так и контрольной группы.

Содержание ИФН-γ было практически таким же, как в контрольной группе, и достоверно ниже, чем у больных ИИМ. Уровень ИЛ-4 был несколько выше, чем в контрольной группе, однако различие было статистически недостоверным из-за значительного разброса индивидуальных показателей. Таким образом, Th1- и Th2-опосредованные иммунные механизмы, играющие важную роль в патогенезе ИИМ, едва ли имеют существенное значение для прогрессирования склеротических изменений миокарда.

Что касается больных МК, то у них концентрации Th17-цитокинов оказались существенно повышенными. Уровень ИЛ-17А превышал показатель контрольной группы почти вдвое ( $p < 0,01$ ), ИЛ-8 – на 51% ( $p < 0,05$ ), а ГМ-КСФ – на 50% ( $p < 0,01$ ). Следовательно, при МК роль

Th17-опосредованных иммунных механизмов в ремоделировании миокарда и формировании склеротических изменений представляется вероятной и требует дальнейшего изучения.

У больных МК мы также проанализировали зависимость сывороточных концентраций цитокинов от ФК СН. Статистически значимых различий между подгруппами выявлено не было. Как видно из данных рис. 3, концентрация ИФН-γ составила 48,4 пг/мл у больных без признаков СН (0 ФК СН) и 62,4 пг/мл ( $p > 0,05$ ) у больных с незначительно выраженными симптомами СН (I ФК СН). Уровень ИЛ-4 у больных без признаков СН составил 19,7 пг/мл и в подгруппе с I ФК СН – 25,1 пг/мл ( $p > 0,05$ ).

При МК концентрации ИЛ-17А были повышены по сравнению с контрольной группой, составив 28,8 пг/мл у больных без признаков СН ( $p < 0,05$  по сравнению с показателем контрольной группы) и 25,5 пг/мл у пациентов с I ФК СН ( $p < 0,05$  по сравнению с показателем контрольной

группы), однако различия между подгруппами также отсутствовали ( $p > 0,05$ ).

Концентрации ИЛ-8 не различались между подгруппами и были близки к величине показателя в контрольной группе: 6,5 пг/мл у больных с МК без признаков СН ( $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой) и 6,0 пг/мл у пациентов с I ФК СН ( $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой). Наконец, уровни ГМ-КСФ также были повышены в обеих подгруппах по сравнению с контрольным значением, но не различались между собой. Содержание ГМ-КСФ в крови пациентов с МК, у которых отсутствовали симптомы СН, составило 0,6 пг/мл ( $p < 0,01$  по сравнению с показателем контрольной группы), так же как и у больных МК с I ФК СН ( $p < 0,05$  по сравнению с показателем контрольной группы).

Результаты анализа зависимости сывороточных концентраций цитокинов от сроков заболевания у больных МК представлены на рис. 4. Концентрация ИФН- $\gamma$  у пациентов в подгруппе до 6 месяцев от начала заболевания составила 47,1 пг/мл ( $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой), в подгруппе с продолжительностью заболевания от 6 месяцев до 1 года – 58,1 пг/мл ( $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой), и в подгруппе со сроками заболевания свыше 1 года – 52,7 пг/мл ( $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой).

Сывороточный уровень ИЛ-4 оказался повышенным в подгруппе больных МК со сроком заболевания менее 6 месяцев, составив 29,7 пг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой). В последующем средние концентрации ИЛ-4 не отличались от показателя контрольной группы. В подгруппе с продолжительностью заболевания от 6 месяцев до 1 года содержание ИЛ-4 составило 25,4 пг/мл ( $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой), в подгруппе с продолжительностью заболевания свыше 1 года – 18,3 пг/мл ( $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой).

Все исследованные цитокины, характеризующие Th17-субпопуляцию лимфоцитов, оказались повышенными в подгруппе пациентов с МК со сроками заболевания до 6 месяцев. Уровень ИЛ-17А составил 52,9 пг/мл ( $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой), средняя концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови была равна 12,2 пг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой), и, наконец, содержание ГМ-КСФ составило 0,7 пг/мл ( $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой).

Концентрации ИЛ-17А, ИЛ-8 и ГМ-КСФ в крови больных МК со сроками заболевания от 6 месяцев до 1 года и свыше 1 года не отличались от соответствующих показателей контрольной группы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что Th17- и, возможно, Th2-субпопуляции хелперных Т-лимфоцитов играют роль в возникновении и прогрессировании склеротических изменений в миокарде как исхода его острого воспалительно-го поражения.

## Заключение

Для ИИМ характерна активация Th1-, Th2- и Th17-опосредованных механизмов иммунорегуляции. Рост концентрации Th1-цитокинов является наиболее ранним событием и связан, вероятно, с нарастанием симптомов СН. Активация Th2-субпопуляции лимфоцитов наблюдается в конце 1-го – во 2-м месяце заболевания и совпадает по времени с ростом числа активированных не-Т-лимфоцитов, реализуя тем самым гуморальные иммунопатологические процессы при миокардите.

Нарастание уровней Th17-цитокинов также происходит на фоне затухания Th1-опосредованных иммунных реакций, что предположительно связано с функциональным антагонизмом Th1- и Th17-субпопуляций лимфоцитов [3, 4, 6, 10]. Th17-опосредованные иммунные процессы могут способствовать ремоделированию миокарда, прогрессированию склеротических изменений в сердечной мышце и трансформации миокардита в МК. ©

## Литература (References)

1. Палеев ФН. Миокардиты. Медицинская помощь. 2002;(6):3–9. (Paleev FN. [Myocarditis]. Meditsinskaya pomoshch. 2002;(6):3–9. Russian).
2. Палеев НР, Палеев ФН. Иммунопатология миокардитов. Креативная кардиология. 2007;(1–2):46–55. (Paleev NR, Paleev FN. [Immunopathology of myocarditis]. Kreativnaya kardiologiya. 2007;(1–2):46–55. Russian).
3. Коваленко ВН, Несукай ЕГ, Гавриленко ТИ, Чернюк СВ, Якушко ЛВ, Рыжкова НА. Особенности иммунного статуса у больных с острым и хроническим диффузным миокардитом. Украинский кардиологический журнал. 2011;(5):7–10. (Kovalenko VN, Nesukay EG, Gavrilenko TI, Chernyuk SV, Yakushko LV, Ryzhkova NA. [The distinctive features of immune status in patients with acute and chronic diffuse myocarditis]. Ukrainian journal of cardiology. 2011;(5):7–10. Russian).
4. Палеев НР, Палеев ФН, Сучков СВ, Котова АН, Пронина ОА. Цитокины как лечебный и диагностический инструмент у больных миокардитом. Вестник Российской Академии медицинских наук. 2005;(5):8–13. (Paleev NR, Paleev FN, Suchkov SV, Kotova AN, Pronina OA. [Cytokines as a diagnostic and therapeutic tool in patients with myocarditis].



- Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk. 2005;(5):8–13. Russian).
- Олимов НХ, Шоджонов ММ, Вохидов ХР, Нурадинов А, Юлдошев ЭЧ. Современное состояние проблемы миокардита. Вестник Авиценны. 2011;(1):109–13. (Olimov NK, Shodzhonov MM, Vokhidov KhR, Nuradinov A, Yuldoshev ECh. [Current state of myocarditis problem]. Avicenna bulletin. 2011;(1):109–13. Russian).
  - Коваленко ВН, Несукай ЕГ, Чернюк СВ. Миокардит: новые подходы к решению актуальной проблемы. Украинский ревматологический журнал. 2009;(1):11–6. (Kovalenko VN, Nesukay EG, Chernyuk SV. [Myocarditis: new approaches to resolve the actual problem]. Ukrainian journal of rheumatology. 2009;(1):11–6. Russian).
  - Morimoto S, Kato S, Hiramitsu S, Uemura A, Ohtsuki M, Kato Y, Sugiura A, Miyagishima K, Iwase M, Ito T, Hishida H. Narrowing of the left ventricular cavity associated with transient ventricular wall thickening reduces stroke volume in patients with acute myocarditis. *Circ J*. 2003;67(6):490–4.
  - Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*. 2003;278(3):1910–4.
  - Baldeviano GC, Barin JG, Talor MV, Srinivasan S, Bedja D, Zheng D, Gabrielson K, Iwakura Y, Rose NR, Cihakova D. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy. *Circ Res*. 2010;106(10):1646–55.
  - Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006;441(7090):235–8.

## Cytokine profile of Th1-, Th2- and Th17-lymphocyte subpopulations in infectious myocarditis

Sanina N.P. • Paleev F.N. • Makarkov A.I. • Mylov N.M. • Ostrovskiy E.I. • Khishova N.N. • Moskalets O.V. • Paleev N.R.

**Sanina Natal'ya Petrovna** – MD, PhD, Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>  
 ✉ 10–194 Pyatnitskoe shosse, Moscow, 125464, Russian Federation.  
 Tel.: +7 (495) 754 13 14.  
 E-mail: natalyasanina2@yandex.ru

**Paleev Filipp Nikolaevich** – MD, PhD, Professor, Director<sup>1</sup>

**Makarkov Aleksandr Ivanovich** – PhD, Research Associate<sup>2</sup>

**Mylov Nikolay Mammaevich** – PhD, Associate Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

**Ostrovskiy Evgeniy Igorevich** – MD, PhD, Chief of the 1<sup>st</sup> Internal Diseases Department<sup>1</sup>

**Khishova Natal'ya Nikolaevna** – Fellow, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

**Moskalets Oksana Vladimirovna** – PhD, Chief Research Associate, Immunologic Laboratory<sup>1</sup>

**Paleev Nikolay Romanovich** – Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Chief of the Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

**Background:** Type 17 T-helpers (Th17) were first identified more than 10 years ago. Though, there are only limited studies on the role of Th17-mediated mechanisms in the immune pathogenesis of acute myocarditis and dilative cardiomyopathy.

**Aim:** To assess specific cytokine profile in patients with infectious immune myocarditis and post-myocarditis atherosclerosis.

**Materials and methods:** 35 patients with infectious immune myocarditis, 39 patients with post-myocarditis atherosclerosis and 10 healthy volunteers (control group) were enrolled. 17 subjects with infectious immune myocarditis had manifest heart failure. Mean concentrations of Th1-, Th2- and Th17-derived cytokines were measured using solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay panel manufactured by Vector-Best ZAO (Russia). For statistical analysis, PASW Statistics software was used.

**Results:** Compared to healthy controls, patients with infectious immune myocarditis had higher serum interferon-gamma (IF- $\gamma$ ) concentrations and more than 3-fold increase of serum interleukin (IL)-4. They also had almost 7-fold increase of IL-17A and Th17 effector cytokines – IL-8 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF).

Patients with infectious immune myocarditis and moderate or no symptoms of heart failure had significantly lower concentrations of IF- $\gamma$  compared to patients with advanced heart failure. Cytokine concentrations peaked during the first 2 weeks of the disease, with following decrease. On the contrary, serum IL-4 grew significantly by the end of the first month and during the second month of the disease. Raised concentrations of IL-17A, IL-8 and GM-CSF were found throughout the period from the second week to the second month of the disease.

Th17-derived cytokines concentrations were significantly increased in patients with post-myocarditis atherosclerosis. Compared to the controls, IL-17A almost doubled, IL-8 increased by 51%, and GM-CSF – by 50%. Elevated concentrations of IL-4, IL-17A, IL-8 and GM-CSF were found in patients with duration of post-myocarditis atherosclerosis less than 6 months.

**Conclusion:** Disorders of anti-infective immunity and deficient self-limitation mechanisms of immune response play an important role in the development and progression of inflammatory myocardial diseases.

**Key words:** infectious immune myocarditis, post-myocarditis atherosclerosis, cytokines, immune activation.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> Center of Family Planning and Reproduction of the Moscow City Health Department; 3 Nezhinskaya ul., Moscow, 119501, Russian Federation



# Некоторые особенности современного инфекционного эндокардита

Гуревич М.А.

Подвергнуты анализу некоторые особенности современного инфекционного эндокардита. Детально описана клиническая картина инфекционного эндокардита у лиц пожилого возраста, при развитии заболевания на неизменных клапанах сердца, при поражении миокарда, у инъекционных наркоманов.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, пожилой возраст, старческий возраст, клапаны сердца, клиническая картина, диагностика, инъекционные наркоманы.

**Гуревич Михаил Александрович** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 688 94 59. E-mail: magurevich@mail.ru

**И**нфекционный эндокардит (ИЭ) – воспалительное заболевание, поражающее вследствие прямого внедрения возбудителя клапанные структуры и пристеночный эндокард. ИЭ протекает по типу сепсиса, остро или подостро, с циркуляцией возбудителя в крови, эмболиями, иммунопатологическими изменениями и осложнениями.

Несмотря на некоторое сокращение распространенности ИЭ (о чем можно судить по снижению в последние 10 лет частоты госпитализации в кардиотерапевтическое отделение и хирургические клиники ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»), заболевание представляет собой серьезную клинико-социальную проблему – летальность при нем остается на уровне 24–30%.

Еще относительно недавно основной формой заболевания считался вторичный ИЭ, чаще развивавшийся на фоне ревматизма, с его трансформацией в ИЭ. Бесспорно пионерскими следует считать работы блестящего клинициста Б.А. Черногоубова, долгие годы работавшего в МОНИКИ. Ему принадлежит новаторская концепция о самостоятельности ИЭ – первичный ИЭ (1941), которая была им успешно доказана (1948). Как минимум у 20% обследованных больных с ИЭ

заболевание не было связано с ревматизмом и развивалось первично на неизменных клапанах сердца [1, 2].

Распространенность ИЭ в различных странах колеблется в широких пределах. Так, заболеваемость ИЭ в США составляет 38–92,9 на 1 млн населения, в Германии и Италии – 16 на 1 млн населения [3]. В США ежегодно имплантируется более 100 тысяч искусственных клапанов сердца. Риск развития ИЭ в течение первого года после имплантации протеза клапанов – 2–4%, в последующем ежегодно – около 1%. Максимальный риск развития ИЭ на 1000 пациентов в год – 11,5 – зарегистрирован при таком врожденном пороке, как дефект межжелудочковой перегородки с легкой атрезией [4]. Увеличение заболеваемости ИЭ обусловлено учащением случаев нозокомиального эндокардита (у 14–17% больных ИЭ) вследствие инфицирования интравенозных и интраартериальных катетеров, артериовенозных фистул, шунтов и других лечебно-диагностических манипуляций [5]. Определенный рост частоты ИЭ произошел также из-за распространения наркомании, за счет внутривенных наркоманов. Заболеваемость ИЭ наркоманов, вводящих наркотики внутривенно, составляет от 2 до 5% в год, что заметно превышает этот показатель в общей популяции.

В настоящее время в индустриально развитых странах большинство заболевших ИЭ – это пациенты с протезированными клапанами сердца, пролапсом митрального клапана (ПМК) и наркоманы. Среди лиц с ПМК выявлено 8,4% случаев ИЭ. Риск развития ИЭ при наличии ПМК повышен втрое: ПМК был диагностирован у 18% заболевших ИЭ, тогда как в контрольной группе – у 6% [6].

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация





Определенное значение в развитии и патогенезе ИЭ придают генетической предрасположенности. Так, у больных ИЭ установлено достоверное повышение частоты встречаемости антигена В35 и гаплотипа А2В35 по сравнению со здоровыми. Наличие антигена HLA-A2 ассоциируется со сниженной активностью антистафилококкового иммунитета. С нарушением антимикробной резистентности связан антиген HLA-B35 [6]. По-видимому, предрасположенность носителей этих антигенов может служить определенным основанием к развитию ИЭ, выступая своего рода фактором риска.

В последние годы отмечен рост заболеваемости ИЭ среди лиц пожилого и старческого возраста. Так, в первой половине XX в. среди всех больных ИЭ его частота у лиц пожилого и старческого возраста не превышала 4,1–5%, в настоящее время их доля возросла до 21,4–40,1% [7].

Ниже представлена этиология современного ИЭ в соответствии с частотой выявления основного возбудителя [8]:

- стрептококк зеленящий – 25,1% (17,0–32,8%);
- стрептококки прочие – 18,9% (6,6–23,2%);
- стафилококк золотистый – 24,8% (16,8–56,6%);
- стафилококк коагулазонегативный – 5,9% (3,2–9,6%);
- энтерококк – 9,0% (6,6–18,0%);
- пневмококк – 0,7% (0–2,6%);
- НАСЕК-группа\* – 1,9% (1,1–2,9%);
- синегнойная палочка – 0,7% (0–2,7%).

Высокая частота стрептококка среди прочих этиологических факторов позволяет предположить, что он адаптировался к новым условиям и наряду со стафилококком опять выходит на первые позиции [9]. Увеличивается количество устойчивых к метициллину (оксациллину) штаммов стафилококка.

При стафилококковом ИЭ провоцирующими факторами являются длительное применение внутривенных катетеров, инвазивные инструментальные исследования, протезирование клапанов сердца, имплантация искусственного водителя ритма, наркомания, нагноительные заболевания [10]. У мужчин энтерококковый ИЭ может возникать при обследовании мочеполовой системы, мочеполовой инфекции (аденома предстательной железы с пиелонефритом), аденомэктомии, а у женщин может стать следствием абортов, применения внутриматочных контрацептивов [11].

На основании анализа клинической картины современного ИЭ можно выделить следующие особенности его симптоматики: учащение развития заболевания на неизмененных клапанах (в этой связи

уместно вспомнить пророческие высказывания Б.А. Черногубова), сокращение случаев ИЭ на фоне ревматических пороков сердца, возрастание частоты ИЭ наркоманов, частое вовлечение миокарда в патологический процесс при ИЭ и роль данной патологии в неблагоприятном прогнозе заболевания [12, 13]. Наряду с названными характеристиками имеет значение определенное постарение ИЭ, что наложило немалый отпечаток на клиническую картину, диагностику и лечение заболевания у пациентов пожилого и старческого возраста [7].

Остановимся подробнее на некоторых отмеченных выше особенностях современного ИЭ. Обнаружено достоверное различие длительности ИЭ у больных с разной степенью поражения миокарда, что влияет на исход заболевания. Так, средняя длительность заболевания у больных с выраженной патологией миокарда составила  $24,03 \pm 10,22$  месяца, с невыраженной –  $7,5 \pm 2,09$  месяца.

Анализ бактериологических данных показал связь выраженной патологии миокарда со стрептококковой и грамотрицательной флорой, что подтверждено серологическими методами – достоверно большим повышением уровня антистрептогиалуронидазы (АСГ). Выявлены также иммунологические нарушения: достоверно большее снижение комплемента, низкие средние значения Т- и В-лимфоцитов, повышение иммуноглобулина А (IgA). Обнаруженные иммунологические нарушения, по-видимому, свидетельствуют о выраженном аутоиммунном поражении миокарда у данной категории пациентов с ИЭ.

При выраженном поражении миокарда в случаях ИЭ, обнаруженного на основании морфологических исследований, в том числе с помощью электронной микроскопии, отмечены следующие особенности: большое количество кардиомиоцитов с существенным изменением миофибрилл, которые расщеплялись, разрывались, лизировались, наблюдалось их контрактурное сокращение. Выявлена патология ядерной мембраны. Значимая патология миокарда также сопровождалась существенными дистрофическими изменениями в эндотелиальных клетках капилляров. На основании анализа данных световой, электронной микроскопии можно выделить определенные морфологические варианты поражения миокарда при ИЭ: аутоиммунное воспаление, дистрофические изменения, диффузный и очаговый кардиосклероз, некроз сердечной мышцы.

Тяжелая патология миокарда у больных ИЭ характеризовалась существенным увеличением конечного систолического и диастолического

\* *Haemophilus aphrophilus*,  
*H. paraphrophilus*,  
*H. parainfluenzae*,  
*Actinobacillus actinomycetemcomitans*,  
*Cardiobacterium hominis*,  
*Eikenella corrodens*,  
*Kingella kingae*

объемов, конечного систолического и диастолического размеров левого желудочка, размеров левого предсердия, достоверным повышением давления в легочной артерии. У пациентов с выраженной патологией миокарда преобладала тяжелая сердечная недостаточность – III и IV функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA). У этих пациентов отмечались симптомы левожелудочковой и правожелудочковой сердечной недостаточности: одышка в покое, тахикардия, отеки; достоверно чаще наблюдались желудочковая экстрасистолия, суправентрикулярная тахикардия, атриовентрикулярная блокада, синоатриальная блокада I степени. Тяжелое поражение миокарда по данным электрокардиографического исследования проявлялось крупноочаговыми, мелкоочаговыми и очаговоподобными изменениями комплекса QRS, сегмента ST, зубца T.

Таким образом, критериями поражения миокарда при ИЭ являются изменение структуры и геометрии левого желудочка в форме его расширения и увеличения объема, возникновение сердечной недостаточности III и IV ФК по NYHA, желудочковой экстрасистолии, суправентрикулярной тахикардии, атриовентрикулярной блокады всех степеней, очаговых изменений миокарда. Кроме того, выявляются дополнительные иммунологические нарушения – дефицит T- и B-лимфоцитов, комплемента, повышение уровня IgA и АСГ.

Больные ИЭ нуждаются в длительной комбинированной терапии. Основой лечения является продолжительное использование антибактериальных препаратов бактерицидного действия. Обязательной составляющей терапии ИЭ, особенно у больных с выраженным поражением миокарда, служат средства, направленные на уменьшение дисфункции миокарда. Для ее лечения используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, пролонгированные нитраты (например, изосорбида мононитрат), петлевые диуретики (фуросемид, торасемид), цитопротективные, метаболические средства (триметазидин и др.). Дискуссионным остается вопрос о применении глюкокортикостероидов при ИЭ с выраженным поражением миокарда. Учитывая наличие дополнительных иммунологических нарушений у таких больных, мы применяли малые (средние) дозы глюкокортикостероидов (преднизолон 20–40 мг/сут) и получили определенный положительный результат.

В лечении сердечной недостаточности у больных с выраженным поражением миокарда при

ИЭ мы практически отказались от применения сердечных гликозидов по причине большой вероятности токсических эффектов этих препаратов в условиях дистрофических изменений. Иммунотерапия уменьшала сроки наступления ремиссии при ИЭ, способствовала позитивному ответу на проводимую антибактериальную терапию (антистафилококковая плазма, антистафилококковый иммуноглобулин, нормальный иммуноглобулин).

Как отмечалось выше, ИЭ нередко развивается у наркоманов: в нашей стране частота ИЭ составляет от 1,5 до 2 случаев на 1000 наркоманов в год [14, 15]. В патогенезе ИЭ у наркоманов ведущая роль принадлежит повторным внутривенным инъекциям наркотических веществ – травматизация эндокардиальной поверхности приводит к ее шероховатости. Эти участки служат местом адгезии и агрегации тромбоцитов с формированием тромбоцитарных тромбов. Имеет также значение пренебрежение наркоманами правилами элементарной асептики, что способствует повторной бактериемии и инфицированию тромбов. Попадание инфекции в венозное русло объясняет преимущественное поражение трикуспидального клапана у наркоманов. Заболевание проявляется высокой лихорадкой, интоксикацией, острофазовыми гематологическими показателями, стафилококковым генезом патологии, рецидивирующими пневмониями, резистентными к терапии, гломерулонефритом.

Следует специально остановиться на особенностях ИЭ у пациентов пожилого и старческого возраста [7, 16]. В настоящее время доля этих больных возросла до 21,4–40,1%. В структуре возбудителей ИЭ у пациентов старше 60 лет достоверно чаще выделяется энтерококк (12,2%). Клиническая картина ИЭ у больных пожилого и старческого возраста характеризуется преимущественным – в 54,3% случаев – развитием заболевания на фоне предшествующего поражения клапанного аппарата сердца (атеросклеротического, ревматического и др.), малосимптомным проявлением заболевания, меньшей частотой лихорадки и иммунологических нарушений, частым развитием сердечной недостаточности и атипичным течением ( $\approx 30\%$ ) под «масками» других болезней. Некоторые исследователи отмечают низкую частоту выявления возбудителя и эхокардиографических признаков ИЭ, по-видимому, вследствие частого предшествующего кальциноза клапанного аппарата [17]. Наиболее эффективными антибактериальными препаратами при преимущественно эмпирической терапии у данного



возрастного контингента больных ИЭ были цефалоспорины 1-го и 3-го поколений. Нередко (8,1%) у подобных пациентов развивались нефротоксические осложнения вплоть до острой почечной недостаточности, что требует проведения систематического контроля азотовыделительной функции почек [18]. Несмотря на пожилой

и старческий возраст хирургическое вмешательство показано больным ИЭ после 4–6-недельного курса антибактериальной терапии.

Надеемся, что рассмотренные в этой статье особенности современного ИЭ помогут в более ранней диагностике этого заболевания и подборе рациональной терапии. ☺

## Литература (References)

1. Черногубов БА. Частота и характер изменений клапанов и отверстий порочного сердца при ревматизме и затяжном септическом эндокардите. *Терапевтический архив*. 1941;(1):3–11. (Chernogubov BA. [Frequency and pattern of changes of cardiac valves and orifices in valvular heart disease associated with rheumatism and subacute bacterial endocarditis]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 1941;(1):3–11. Russian).
2. Черногубов БА. Проблема соотношений ревматического и септического (острого и подострого) эндокардитов. В: Черногубов БА. *Затяжной септический эндокардит*. М.: Медгиз; 1950. С. 5–18. (Chernogubov BA. The problem of rheumatic/septic (acute and subacute) endocarditis interrelation. In: Chernogubov BA. *Subacute bacterial endocarditis*. Moscow: Medgiz; 1950. P. 5–18. Russian).
3. Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74(6):324–39.
4. Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. *JAMA*. 1998;279(8):599–603.
5. Lamas CC, Eykyn SJ. Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis*. 1997;25(3):713–9.
6. Тюрин ВП. *Инфекционные эндокардиты*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2001. 224 с. (Tyurin VP. *Infective endocarditis*. Moscow: GEOTAR-Media; 2001. 224 p. Russian).
7. Тюрин ВП, Дубинина СВ. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого и старческого возраста. *Клиническая медицина*. 2000;(4):53–6. (Tyurin VP, Dubinina SV. [Infective endocarditis in older patients]. *Klinicheskaya meditsina*. 2000;(4):53–6. Russian).
8. Kupferwasser I, Darius H, Müller AM, Mohr-Kahaly S, Westermeier T, Oelert H, Erbel R, Meyer J. Clinical and morphological characteristics in *Streptococcus bovis* endocarditis: a comparison with other causative microorganisms in 177 cases. *Heart*. 1998;80(3):276–80.
9. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med*. 1995;332(1):38–44.
10. Теодори МИ. *Затяжной септический эндокардит*. М.: Медицина; 1965. 284 с. (Teodori MI. *Subacute bacterial endocarditis*. Moscow: Meditsina; 1965. 284 p. Russian).
11. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(6):1745–55.
12. Гуревич МА, Тазина СЯ. Особенности современного лечения и профилактики инфекционного эндокардита. *Клиническая медицина*. 1997;(12):59–62. (Gurevich MA, Tazina SYa. [Special aspects of management and prevention of infective endocarditis in present-day practice]. *Klinicheskaya meditsina*. 1997;(12):59–62. Russian).
13. Гуревич МА, Тазина СЯ. Особенности современного инфекционного эндокардита. *Русский медицинский журнал*. 1998;6(16):1024–35. (Gurevich MA, Tazina SYa. [Features of infective endocarditis in present-day practice]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 1998;6(16):1024–35. Russian).
14. Шевченко ЮЛ, Хубулава ГГ. *Инфекционный эндокардит правых камер сердца*. СПб.: Наука; 1996. 170 с. (Shevchenko YuL, Khubulava GG. *Infective endocarditis of the right cardiac chambers*. Saint-Petersburg: Nauka; 1996. 170 p. Russian).
15. Гуревич МА, Тазина СЯ. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов. *Клиническая медицина*. 1999;(3):50–3. (Gurevich MA, Tazina SYa. [Infective endocarditis in injection drug users]. *Klinicheskaya meditsina*. 1999;(3):50–3. Russian).
16. Белов БС, Тарасова ГМ. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого и старческого возраста. *Consilium medicum*. 2005;(11):980–6. (Belov BS, Tarasova GM. [Infective endocarditis in geriatric patients]. *Consilium medicum*. 2005;(11):980–6. Russian).
17. Durack DT. Evaluating and optimizing outcomes of surgery for endocarditis. *JAMA*. 2003;290(24):3250–1.
18. Chopra T, Kaatz GW. Treatment strategies for infective endocarditis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(3):345–60.

## Several points about infective endocarditis in present-day practice

Gurevich M.A.

**Gurevich Mikhail Aleksandrovich** – MD, PhD, Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>  
 ✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.  
 Tel.: +7 (495) 688 94 59.  
 E-mail: magurevich@mail.ru

The article analyzes some special aspects of infective endocarditis in present-day practice. The author describes in detail clinical manifestations of infective endocarditis in the elderly, in patients with previously intact cardiac valves, in persons with myocardial diseases, and in injection drug users.

**Key words:** infective endocarditis, elderly, cardiac valves, clinical manifestations, diagnosis, injection drug users.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Экстренные состояния при артериальной гипертонии

Гуревич М.А. • Кузьменко Н.А.

**Гуревич Михаил Александрович** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 688 94 59.  
E-mail: magurevich@mail.ru

**Кузьменко Надежда Алексеевна** – клинический ординатор, кафедра терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

В статье детально описаны возможные экстренные состояния, возникающие в различных стадиях артериальной гипертонии. Особое внимание обращено на принципы диагностики и рациональной терапии гипертонических

кризов. Выделена дифференцированная терапия различных форм гипертонических кризов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, гипертонические кризы, осложнения, урапидил, нитроглицерин.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Н**есмотря на определенные достижения в терапии артериальной гипертонии, актуальными остаются вопросы, связанные с экстренными состояниями при данном заболевании.

К основным экстренным состояниям относятся:

- гипертонический криз;
- заболевания центральной нервной системы: гипертензивная энцефалопатия, геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, атеротромботический инфаркт мозга с очень высокой гипертензией;
- заболевания сердечно-сосудистой системы: острое расслоение аорты, острая левожелудочковая недостаточность, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда;
- увеличение концентрации катехоламинов: при феохромоцитоме, после внезапного прекращения приема антигипертензивных

средств, вследствие использования симпатомиметических препаратов;

- преэклампсия/эклампсия.

Внезапное значительное повышение артериального давления (АД) (систолическое АД выше 220–230 мм рт. ст. и/или диастолическое АД выше 120–130 мм рт. ст.) сопровождается поражением органов-мишеней: сердечно-сосудистой системы, мозга, почек, глаз. В этой ситуации необходимо быстрое контролируемое снижение АД до безопасного уровня (не обязательно до нормальных значений), обычно достигаемое введением лекарственных средств внутривенно [1]. Препараты, которые используются в случаях экстренных (витальных) состояний, обусловленных артериальной гипертонией, представлены в табл. 1, 2.

Термин «неотложное состояние» используется при тяжелой артериальной гипертонии, не приводящей к быстрому поражению органов-мишеней. Снижение АД может проводиться не

**Таблица 1.** Антигипертензивные препараты, рекомендуемые для лечения экстренных состояний при артериальной гипертензии

Состояние	Препарат	
	1-я линия	2-я линия
Ишемия или инфаркт миокарда	Нитроглицерин, β-адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем (в отсутствие сердечной недостаточности), морфин	Гидралазин, дигидропиридиновые антагонисты кальция
Отек легких	Нитропруссид натрия, нитроглицерин, петлевые диуретики	Гидралазин, лабеталол, верапамил, дилтиазем, допамин
Расслоение аорты	Нитропруссид натрия, α-метилдопа + β-а-адреноблокаторы, лабеталол, фентанил, морфин	Диазоксид, гидралазин, антагонисты кальция
Гипертоническая энцефалопатия	Лабеталол, нитропруссид натрия, никардипин, урапидил	Клонидин, α-метилдопа
Геморрагический инсульт	Лабеталол, нитропруссид натрия, никардипин, урапидил	Клонидин, α-метилдопа
Субарахноидальное кровоизлияние	Лабеталол, нитропруссид натрия, нитроглицерин	Клонидин, α-метилдопа

столь быстро, как при экстренных состояниях, в течение 1–2 суток; возможен пероральный прием лекарств (табл. 3).

Остановимся более подробно на клинике и терапии гипертонического криза. Клиническая симптоматика гипертонического криза включает проявления острой энцефалопатии, нейроретинопатии, левожелудочковой недостаточности и сосудистого поражения почек [2, 3].

Систолическое АД повышается по сравнению с исходным на 20–90 мм рт. ст., диастолическое – на 10–30 мм рт. ст. Значения АД часто достигают 190–270 / 110–160 мм рт. ст. Искусственно выделяют две формы гипертонического криза – адреналиновый, или гипертонический криз 1-го типа, и норадреналиновый – гипертонический криз 2-го типа.

Перечислим признаки гипертонического криза 1-го типа: внезапное начало, гипертоническая болезнь I–II стадии, повышение систолического и пульсового АД, гемодинамика гиперкинетического типа, часто тахикардия и полиурия, выраженные общемозговые симптомы, вегетативные реакции (потливость, гиперемия), относительно реже осложнения (отек легких, инфаркт миокарда, инсульт), гиперкатехоламинемия за счет адреналина, нерезко выраженные признаки гиперкоагуляции; по данным электрокардиографического исследования уширение комплекса QRS, депрессия сегмента ST, реже сглаживание зубца T и снижение вольтажа зубцов.

Признаками гипертонического криза 2-го типа являются постепенное развитие,

**Таблица 2.** Антигипертензивные препараты для парентерального введения, применяемые для лечения экстренных и неотложных состояний при артериальной гипертензии

Препарат	Дозирование
Натрия нитропруссид	Внутривенная инфузия 0,25–10 мг/кг/мин (продолжительность введения максимальной дозы не более 10 минут)
Нитроглицерин	Внутривенная инфузия 5–100 мг/ч
Никардипин	Внутривенная инфузия 5–15 мг/ч
Эналаприл	Внутривенно струйно (за 5–8 минут) 1,25–5 мг каждые 6 часов
Эсмолола гидрохлорид	Внутривенно струйно 250–500 мкг/кг за 1 минуту затем внутривенная инфузия 50–300 мкг/мин
Триметофана камсилат	Внутривенная инфузия 0,5–5 мг/мин
Урапидил	Внутривенно струйно 25 мг, медленно

**Таблица 3.** Пероральные гипотензивные препараты для лечения экстренных и неотложных состояний при артериальной гипертензии

Препарат	Дозирование
Каптоприл	12,5–25 мг сублингвально / внутрь
Клонидин	0,05–0,2 внутрь, можно повторять каждый час (суммарная доза 0,5–0,7 мг)
Никардипин	10–20 мг внутрь
Празозин	1–2 мг внутрь

гипертоническая болезнь II–III стадии, повышение систолического и диастолического АД, гемодинамика гипокINETического типа, реже тахикардия, чаще брадикардия, редко полиурия и вегетативные реакции, значительная выраженность общемозговых симптомов, чаще осложнения (отек легких, инфаркт миокарда, инсульт), гиперкатехоламинемия за счет норадреналина, выраженная гиперкоагуляция; по данным электрокардиографического исследования уширение комплекса QRS, депрессия сегмента ST, сглаженный (-) зубец T, двухфазный зубец T и глубокий зубец S в III отведении, снижение вольтажа зубцов.

Гипертонический криз формируется на фоне гипертонической болезни, симптоматической артериальной гипертонии (феохромоцитомы, реноваскулярная артериальная гипертония, острый гломерулонефрит, диабетическая нефропатия, эклампсия беременных, поражение почек при системных заболеваниях соединительной ткани, черепно-мозговая травма, прием симптоматических средств и др.).

К числу провоцирующих факторов гипертонического криза относятся:

- неконтролируемая артериальная гипертония, отказ от приема антигипертензивных препаратов;
- острый или хронический эмоциональный стресс;
- избыточное потребление поваренной соли, жидкости;
- злоупотребление алкоголем;
- физическое перенапряжение;
- метеопатические факторы.

Осложнения гипертонического криза:

- стенокардия;
- инфаркт миокарда;
- отек легких;
- нарушения сердечного ритма;
- острая энцефалопатия;
- внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния;
- расслаивающая аневризма аорты;
- гематурия, уремия [4].

При неосложненном гипертоническом кризе не следует проводить чрезвычайно агрессивную терапию, которая может осложниться прогрессированием ишемии головного мозга, коллапсом. Скорость снижения АД в первые 1–2 часа не должна превышать 25%, целевое значение АД должно достигаться в течение нескольких часов ( $\geq 2$ –4 ч). При высоком диастолическом АД ( $\geq 120$  мм рт. ст.) и выраженной церебральной

симптоматике используют нифедипин, нитропруссид натрия, диазоксид, пропранолол, клонидин (показан только при синдроме его отмены!), урапидил.

Урапидил – антигипертензивное средство с комплексным механизмом действия. По нашим данным, это одно из наиболее активных лекарственных средств для купирования неотложных состояний при артериальной гипертонии (гипертонический криз, острая энцефалопатия и др.). Препарат нормализует церебральный кровоток, улучшает сократимость ишемизированных участков миокарда и насосную функцию сердца [5]. При лечении гипертонического криза вводят внутривенно струйно, медленно 25 мг урапидила, возможно повторное введение.

Опасно применение нифедипина у пациентов с острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью III–IV функциональных классов, выраженной тахикардией, гипертрофией и дилатацией левого желудочка. При выраженной вегетативной симптоматике показано применение  $\beta$ -адреноблокаторов. Возможно использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (например, каптоприл 12,5–50 мг) [6].

Лечение осложненного гипертонического криза требует быстрого (не более 2 часов) снижения АД не менее чем на 25% и возможного достижения целевого уровня АД (160 / 100 мм рт. ст.) в течение 2–6 часов, снижения диастолического АД на 10–15%. Лекарственные препараты при этом вводятся парентерально в течение 30–60 минут.

Экстренная помощь при осложненном гипертоническом кризе предполагает введение следующих препаратов:

- нитропруссид натрия внутривенно капельно 500–1000 мг на 250–500 мл 5% раствора глюкозы. Скорость введения 1–3 мг/кг/мин;
- нитроглицерин внутривенно капельно 2–10 мг/мин;
- морфин 10 мг внутривенно;
- урапидил 25 мг внутривенно струйно.

*Острый коронарный синдром:*

- нитроглицерин внутривенно капельно 5–10 мг/мин, в зависимости от реакции АД дозу можно увеличить до 200 мг/мин;
- урапидил 25 мг внутривенно струйно;
- фуросемид внутривенно струйно 20–100 мг/мин.

*Острая левожелудочковая недостаточность:*

- пропранолол внутривенно струйно 1–3 мг;
- нитроглицерин внутривенно капельно 2–10 мг/мин;
- морфин 10 мг внутривенно.

**Расслаивающая аневризма аорты:**

– урапидил 25 мг внутривенно струйно.

**Мозговой инсульт:**

– урапидил 25 мг внутривенно струйно;  
– дроперидол 2,5–5 мг внутривенно струйно;  
– диазепам 10 мг (2 мл 0,5% раствора внутримышечно при выраженном возбуждении, тревоге);  
– эналаприлат 0,625–1,25 мг внутривенно струйно 5 минут.

**Гипертензивная энцефалопатия:**

– фентоламин 5 мг внутривенно струйно.

При остром нарушении мозгового кровообращения рекомендовано максимально осторожное снижение АД [7, 8] – не более чем на 15% при АД > 220/120 мм рт. ст. (до 180/105 мм рт. ст.). Используются наиболее

показанные при этом состоянии эналаприлат, урапидил.

В отсутствие осложнений при гипертоническом кризе назначают гипотензивные средства для приема внутрь [3]:

- нифедипин 10–20 мг под язык. Начало действия в течение первых 30 минут после приема, продолжительность действия – 4–5 часов;
- каптоприл 50 мг сублингвально;
- клонидин 0,075–0,15 мг под язык до общей дозы 0,7 мг. Дополнительно назначают диуретик [9, 10].

Современная рациональная комбинированная антигипертензивная терапия способствует успешному лечению экстренных состояний (гипертонический криз и др.) при артериальной гипертонии. ☺

## Литература (References)

1. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7 (6 Прил. 2). (Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Guidelines of the Russian Medical Arterial Hypertension Society and Society of Cardiology of Russian Federation. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2008;7(6 Suppl 2). Russian).
2. Van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, de Gooijer A, van den Meiracker AH, Kroon AA. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis – 2010 revision. Neth J Med. 2011;69(5):248–55.
3. Marik PE, Rivera R. Hypertensive emergencies: an update. Curr Opin Crit Care. 2011;17(6):569–80.
4. Haas AR, Marik PE. Current diagnosis and management of hypertensive emergency. Semin Dial. 2006;19(6):502–12.
5. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Nestor BL, Seybert AL. Recent advances in the treatment of hypertensive emergencies. Crit Care Nurse. 2010;30(5):24–30.
6. Karakiliç E, Büyükcama F, Kocalar G, Gedik S, Atalar E. Same effect of sublingual and oral captopril in hypertensive crisis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16(12):1642–5.
7. Shayne PH, Pitts SR. Severely increased blood pressure in the emergency department. Ann Emerg Med. 2003;41(4):513–29.
8. Mansoor GA, Frishman WH. Comprehensive management of hypertensive emergencies and urgencies. Heart Dis. 2002;4(6):358–71.
9. Кушаковский МС. Гипертоническая болезнь. СПб.: Сотис; 1995. 320 с. (Kushakovskiy MS. Essential hypertension. Saint-Petersburg: Sotis; 1995. 320 p. Russian).
10. Руководство по скорой медицинской помощи. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 816 с. (Emergency medical care guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 816 p. Russian).

# Emergency states in arterial hypertension

Gurevich M.A. • Kuz'menko N.A.

**Gurevich Mikhail Aleksandrovich** – MD, PhD, Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>  
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.  
Tel.: +7 (495) 688 94 59.  
E-mail: magurevich@mail.ru

**Kuz'menko Nadezhda Alekseevna** – Resident physician, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

The article describes in detail potential emergency states in patients with different stages of arterial hypertension with special attention to diagnosis and rational management of hypertensive crisis.

Differentiated approach to management of different forms of hypertensive crisis is specified.

**Key words:** arterial hypertension, hypertensive crisis, complications, urapidil, nitroglycerin.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Надежность оценки активности воспалительного процесса при саркоидозе легких по уровню лимфоцитов жидкости бронхоальвеолярного лаважа и неоптерина крови

Терпигорев С.А. • Палеев Ф.Н.

**Актуальность.** Саркоидоз относится к воспалительным гранулематозным заболеваниям неизвестной этиологии. Наиболее часто в процесс вовлекаются легкие и внутригрудные лимфоузлы. В связи с необходимостью оценивать течение воспалительного процесса большое значение приобретает вопрос выделения критериев активности заболевания. В клинической практике с этой целью широко используют показатель лимфоцитоза жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ) и уровень неоптерина крови, однако надежность этих методов для мониторинга текущего воспаления при саркоидозе может оказаться недостаточно высокой.

**Цель** – оценить надежность показателя лимфоцитоза жБАЛ и уровня неоптерина крови в качестве характеристик активности текущего

воспалительного процесса у больных саркоидозом органов дыхания.

**Материал и методы.** У 111 больных саркоидозом органов дыхания проводили исследование показателя лимфоцитоза жБАЛ и уровня неоптерина крови. У 39 пациентов была первая рентгенологическая стадия саркоидоза, у 57 – вторая, у 15 – третья. У 28 пациентов сравнивали уровень лимфоцитов в порциях жБАЛ, взятых из разных сегментов одного легкого. Полученные данные сопоставляли с результатами функциональных исследований, рентгенологической стадией болезни и изменениями легочной паренхимы при компьютерной томографии.

**Результаты.** Показатель лимфоцитоза жБАЛ был связан с уровнем неоптерина плазмы крови ( $r=0,26$ ,  $p=0,027$ ), значением форсированной жизненной емкости легких ( $r=-0,24$ ,  $p=0,04$ ) и не

зависел от рентгенологической стадии болезни. У 43% пациентов выявлялось существенное (от 5 до 23%) различие относительного числа лимфоцитов в порциях жБАЛ, взятых из разных долей одного легкого. У 40% пациентов с признаками активности текущего воспаления значения неоптерина не превышали норму.

**Заключение.** Неравномерность воспалительного процесса в легочной ткани при саркоидозе оказывает существенное влияние на выраженность лимфоцитоза жБАЛ, получаемой из разных отделов легкого. Мониторинг показателя лимфоцитоза жБАЛ и уровня неоптерина плазмы крови не может служить надежным ориентиром для оценки динамики воспалительного процесса при саркоидозе.

**Ключевые слова:** саркоидоз, бронхоальвеолярный лаваж, неоптерин, активность воспаления.

**С**аркоидоз – мультисистемное гранулематозное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием неказеозных эпителиоидно-клеточных гранул в различных органах и тканях, наиболее часто – в легких и внутригрудных лимфатических узлах. Характер течения и особенности клинических проявлений саркоидоза определяются локализацией процесса и его воспалительной активностью [1, 2, 3]. Интенсивное изучение патогенеза саркоидоза за последние годы позволило обнаружить десятки новых биологических маркеров гранулематозного воспаления. Однако, как оказалось, ни один из них не может рассматриваться в качестве универсального показателя активности заболевания [4, 5]. В клинической практике для оценки воспалительной активности саркоидоза широко используется измерение уровня неоптерина плазмы крови и количества лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного

**Терпигорев Станислав Анатольевич** – канд. мед. наук, заведующий отделением профпатологии и врачебно-трудоустройственной экспертизы,  
✉ 140407, Московская обл., г. Коломна, ул. Красная Заря, 3–200, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (903) 979 61 10.  
E-mail: smith42@yandex.ru

**Палеев Филипп Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, директор<sup>1</sup>

лаважа (жБАЛ). Между тем суждение о течении саркоидоза по результатам такого исследования может оказаться ошибочным. В ряде исследований не было выявлено связи этих параметров с другими воспалительными проявлениями болезни, а также с прогрессирующим течением саркоидоза [4, 5, 6, 7].

Цель исследования – оценить надежность показателя лимфоцитоза жБАЛ и уровня неоптерина крови в качестве характеристик активности текущего воспалительного процесса у больных саркоидозом органов дыхания.

## Материал и методы

К исследованию привлекались 111 некурящих больных саркоидозом органов дыхания (98 женщин и 13 мужчин в возрасте от 30 до 68 лет; средний возраст 47,6 года). У 39 пациентов имелись признаки первой рентгенологической стадии болезни, у 57 – второй, у 15 – третьей. В 55 (49,5%)





наблюдениях заболевание было обнаружено случайно при рентгенологическом исследовании и не сопровождалось какой-либо клинической симптоматикой. У 12 (10,8%) больных был диагностирован синдром Лефгрена. В 44 (39,6%) случаях выявлялись различные неспецифические симптомы болезни: слабость, непродуктивный кашель, одышка при нагрузке, умеренные болевые ощущения в грудной клетке и уменьшение массы тела.

Бронхоальвеолярный лаваж выполняли по стандартной методике при помощи фибробронхоскопа BF-10 (Olympus, Япония). Общее количество инстиллируемого физиологического раствора составляло 100–150 мл. После центрифугирования полученной жидкости производили окраску клеточного осадка по Романовскому – Гимзе для последующего цитологического исследования. Количество лимфоцитов выражали в процентном отношении к общему числу клеток жБАЛ.

У 28 пациентов со 2-й рентгенологической стадией болезни жБАЛ получали из 2 разных долей правого легкого с последующим сравнением лимфоцитоза в полученных порциях. Различие показателя в 5% и более считалось значимым.

Результаты сопоставляли со значениями функциональных параметров, выраженных в процентах должной величины, – объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), остаточным объемом легких, диффузионной способностью легких по окиси углерода ( $DL_{CO}$ ), а также с рентгенологической стадией болезни и уровнем неоптерина плазмы крови.

## Результаты

Количество лимфоцитов жБАЛ было связано с уровнем неоптерина плазмы крови ( $r=0,26$ ,  $p=0,027$ ); отрицательная зависимость отмечалась со значением ФЖЕЛ ( $r=-0,24$ ,  $p=0,04$ ). У больных с 1-й рентгенологической стадией верхняя квартиль показателя составляла только 26% при значении медианы 14%. С нарастанием рентгенологических изменений в легочной паренхиме существенного увеличения уровня лимфоцитов жБАЛ не происходило. Таким образом, значение лимфоцитоза жБАЛ не зависело от рентгенологической стадии болезни ( $p=0,2$ , табл. 1), в то время как уровень неоптерина отражал появление изменений в легочной паренхиме (табл. 2).

Из 28 больных, у которых лаважная жидкость была взята из разных долей правого легкого, было выявлено 12 (43%) пациентов со значимой

**Таблица 1.** Содержание лимфоцитов жБАЛ у больных с разными рентгенологическими стадиями внутригрудного саркоидоза ( $n=111$ )

Рентгенологическая стадия	Количество пациентов	Относительное содержание лимфоцитов в жБАЛ (Ме [Q25–Q75]), %
Первая	39	14 [8–26]
Вторая	57	17 [7–34]
Третья	15	14 [4–18]

жБАЛ – жидкость бронхоальвеолярного лаважа

**Таблица 2.** Значение неоптерина плазмы крови у больных с разными рентгенологическими стадиями внутригрудного саркоидоза ( $n=111$ )

Рентгенологическая стадия	Количество пациентов	Уровень неоптерина (Ме [Q25–Q75]), нмоль/л
Первая	39	9,0 [7,0–14,4]
Вторая	57	16,0 [11,5–22,3]*
Третья	15	10,2 [4,7–21,0]*

\*  $p=0,01$  в сравнении с 1-й стадией

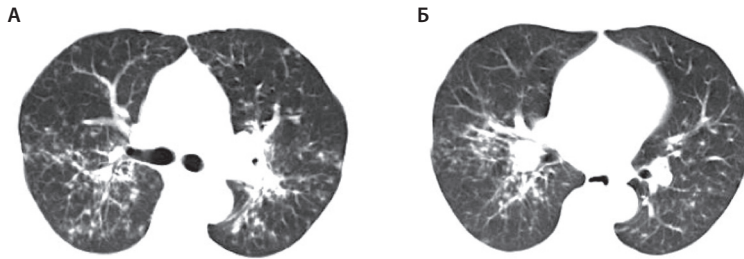
**Таблица 3.** Относительное количество лимфоцитов (% от числа всех клеток) в цитограммах жБАЛ из различных долей правого легкого при саркоидозе

Доли легкого	№ пациента											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Верхняя	28	19	22	17	4	–	–	–	–	–	44	29
Средняя	5	9	16	12	15	38	6	1	35	32	–	–
Нижняя	–	–	–	–	–	48	17	10	15	38	55	14

разницей уровня лимфоцитов в порциях жБАЛ (табл. 3).

При сопоставлении компьютерно-томографических характеристик поражения разных долей легких и данных лимфоцитоза жБАЛ из этих долей оказалось, что значение параметра может не соответствовать изменениям легочного интерстиция. В частности, у пациента с изменениями легочного интерстиция по типу множественных очаговых теней и участков «матового стекла» количество лимфоцитов в жБАЛ, взятой из заднего сегмента верхней доли и латерального сегмента средней доли правого легкого, значительно различалось (5 и 28% соответственно), несмотря на отсутствие выраженного различия в характере поражения легочной ткани этих сегментов по данным компьютерной томографии (см. рисунок). Только у 7 из 20 пациентов (в 35%) с признаками «матового стекла» на компьютерной томограмме выявлялся лимфоцитоз жБАЛ, подтверждающий наличие саркоидного альвеолита.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Компьютерная томограмма больного саркоидозом легких. Бронхоальвеолярный лаваж проводился из заднего сегмента верхней доли (А) и латерального сегмента средней доли (Б) правого легкого. Лимфоцитоз жБАЛ в 1-м случае составил 5%, а во 2-м – 28%

## Обсуждение

Наличие признаков активности саркоидоза может свидетельствовать о формировании новых эпителиоидно-клеточных гранулем, а также развитии фиброзных изменений в пораженных тканях [8, 9, 10]. Уточнение механизмов межклеточного взаимодействия при саркоидозе позволило выявить большое число маркеров его активности, но в клинической практике продолжают использоваться простые и относительно недорогие тесты, в частности, анализ лимфоцитоза жБАЛ [4, 11, 12]. Однако на этот показатель оказывают влияние множество факторов. Цитограмма жБАЛ у здоровых людей меняется в зависимости от возраста и статуса курения. В исследовании М. Негон средний уровень лимфоцитоза жБАЛ у некурящих здоровых лиц составлял 11,7%, а его 10-я и 90-я перцентили – 3,0 и 32,4% соответственно, что указывает на выраженный разброс этого показателя в популяции. Различия количества лимфоцитов в 2 последовательных порциях лаважной альвеолярной жидкости также оказалось существенным: 5,2 [1,1–21,6] и 11,7 [3,0–32,4]% соответственно,  $p < 0,0001$  [13].

Мы сравнивали результаты анализа цитогрaмм жБАЛ из разных сегментов одного легкого у некурящих больных саркоидозом с диффузными изменениями легочной паренхимы по данным компьютерной томографии, полагая, что уровень лимфоцитоза жБАЛ зависит от локализации воспалительного процесса в легочной ткани. При этом удалось выявить значительное колебание этого параметра в порциях лаважной жидкости, взятой из разных долей одного легкого. У 48% пациентов различие было существенным и составляло от 5 до 23% при отсутствии значимой разницы количества эозинофилов, эпителиоидных клеток, гистиоцитов и нейтрофилов. При этом изменения цитогрaммы жБАЛ

не соответствовали локализации и степени выраженности патологии легочной паренхимы на компьютерной томограмме. Эти данные свидетельствуют о выраженной неоднородности воспалительных изменений в легочной ткани при саркоидозе.

Вырабатываемый альвеолярными макрофагами неоптерин (дериват птеридина) участвует в патогенезе саркоидоза и других интерстициальных заболеваний легких. Неоптерин усиливает процессы транскрипции различных провоспалительных цитокинов в клетках-участниках воспалительного процесса, и повышение его уровня в периферической крови и в жБАЛ расценивают как показатель активности заболевания. Количество синтезируемого неоптерина коррелирует с другими параметрами активности воспаления, в том числе со способностью макрофагов к высвобождению активных радикалов кислорода, а кроме того – с рентгенологической стадией саркоидоза [4, 7].

В нашем исследовании удалось подтвердить связь уровня неоптерина крови с рентгенологической стадией болезни: появление изменений в легочной паренхиме (2-я стадия) сопровождалось достоверным повышением этого показателя (по сравнению с больными саркоидозом 1-й стадии), что объясняется увеличением количества эпителиоидно-клеточных гранулем в легочной ткани. Исчезновение внутригрудной лимфаденопатии при сохраняющихся изменениях легочного рисунка (3-я рентгенологическая стадия) сопровождалось достоверным снижением уровня неоптерина. Вместе с тем у 6 из 15 (40%) пациентов, имеющих неспецифические симптомы активности воспаления (субфебрилитет, уменьшение массы тела, артралгии), повышенные значения острофазовых показателей (С-реактивного белка, фибриногена) в крови или рентгенологические признаки прогрессирования заболевания, значения неоптерина не превышали норму. Таким образом, этот показатель в ряде случаев не отражал активность течения воспалительного процесса.

## Заключение

Неравномерность воспалительного процесса в легочной ткани при саркоидозе оказывает существенное влияние на выраженность лимфоцитоза жБАЛ, получаемой из разных отделов легкого. Мониторинг показателя лимфоцитоза жБАЛ, получаемой из разных отделов легкого, и уровня неоптерина плазмы крови не может служить надежным ориентиром для оценки динамики воспалительного процесса при саркоидозе. ©



## Литература (References)

- Илькович ММ, Новикова ЛН, Лучкевич ВС. Саркоидоз органов дыхания. Руководство для врачей. СПб.; 1996. 66 с. (Il'kovich MM, Novikova LN, Luchkevich VS. Pulmonary sarcoidosis. Guidelines. Saint-Petersburg; 1996. 66 p. Russian).
- Визель АА, ред. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань: ФЭН, Академия наук РТ; 2004. 348 с. (Vizel' AA, editor. Sarcoidosis: from hypothesis to practice. Kazan': FEN, Akademiya nauk RT; 2004. 348 p. Russian).
- Чучалин АГ, ред. Саркоидоз. Учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования. Казань: КГМУ; 2010. 58 с. (Chuchalin AG, editor. Sarcoidosis. Kazan': KGMU; 2010. 58 p. Russian).
- Bargagli E, Mazzi A, Rottoli P. Markers of inflammation in sarcoidosis: blood, urine, BAL, sputum, and exhaled gas. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):445–58, viii.
- Gerke AK, Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):379–90, vii.
- Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):736–55.
- Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem.* 1989;27:81–141.
- Сесь ТП. Особенности воспалительного процесса при саркоидозе легких. Цитокины и воспаление. 2002;(3):3–6. (Ses' TP. [Specific features of inflammation in pulmonary sarcoidosis]. *Tsitokiny i vospalenie.* 2002;(3):3–6. Russian).
- Semenzato G, Adami F, Maschio N, Agostini C. Immune mechanisms in interstitial lung diseases. *Allergy.* 2000;55(12):1103–20.
- Semenzato G, Bortoli M, Brunetta E, Agostini C. Immunology and pathophysiology. In: Drent M, Costabel U, editors. *Sarcoidosis.* *Eur Respir Mon.* 2005;32:49–63.
- Danila E, Jurgauskiene L, Norkuniene J, Malickaite R. BAL fluid cells in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis with different clinical activity. *Ups J Med Sci.* 2009;114(1):26–31.
- Consensus conference: activity of sarcoidosis. Third WASOG meeting, Los Angeles, USA, September 8–11, 1993. *Eur Respir J.* 1994;7(3):624–7.
- Heron M, Grutters JC, ten Dam-Molenkamp KM, Hijdra D, van Heugten-Roeling A, Claessen AM, Ruven HJ, van den Bosch JM, van Velzen-Blad H. Bronchoalveolar lavage cell pattern from healthy human lung. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(3):523–31.

# Reliability of bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes count and blood neopterin levels as inflammatory markers in sarcoidosis

Terpigorev S.A. • Paleev F.N.

**Terpigorev Stanislav Anatol'evich** – MD, PhD, Chief of the Department for Occupational Diseases and Medical and Labour Expert Commission<sup>1</sup>  
 ✉ 3–200 Krasnaya Zarya ul., Kolomna, Moskovskaya obl., 140407, Russian Federation.  
 Tel.: +7 (903) 979 61 10.  
 E-mail: smith42@yandex.ru

**Paleev Filipp Nikolaevich** – MD, PhD, Professor, Director<sup>1</sup>

**Background:** Sarcoidosis is an inflammatory granulomatous disease of unknown origin. Lungs and thoracic lymph nodes are most frequently affected. To assess inflammatory process activity, disease activity criteria are to be identified. In clinical practice, bronchoalveolar lavage (BAL) fluid lymphocytes count and blood neopterin levels are commonly used for the monitoring of inflammatory activity in sarcoidosis, though, reliability of the methods may be inadequate.

**Aim:** To assess reliability of BAL fluid lymphocytes count and blood neopterin levels as inflammatory markers in pulmonary sarcoidosis.

**Materials and methods:** BAL fluid lymphocytes counts and blood neopterin levels were measured in 111 patients with pulmonary sarcoidosis. 39 patients had stage I sarcoidosis on chest radiographs, 57 patients had stage II, 15 patients had stage III sarcoidosis. In 28 patients, BAL fluid was sampled from different segments of the lung to compare lymphocytes counts. The results

were paralleled with pulmonary function tests, radiographic stage and lung parenchyma changes in computed tomography.

**Results:** Lymphocytes counts in BAL fluid correlated with blood neopterin levels ( $r=0.26$ ,  $p=0.027$ ), forced vital capacity value ( $r=-0.24$ ,  $p=0.04$ ), and did not correlate with sarcoidosis radiographic stage. In 43% of patients, relative lymphocyte counts in BAL fluid samples from different parts of the lung varied significantly (from 5 to 23%). Normal neopterin levels were detected in 40% of patients with active inflammation.

**Conclusion:** Non-uniform pattern of pulmonary inflammation results in variable lymphocytes counts in BAL fluid samples from different parts of the lung. BAL fluid lymphocytes counts and blood neopterin levels should not be used for reliable monitoring of inflammation in sarcoidosis.

**Key words:** sarcoidosis, bronchoalveolar lavage, neopterin, inflammatory activity.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Прогностический алгоритм течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов

Терпигоров С.А. • Ильченко В.А.

**Терпигоров Станислав Анатольевич** – канд. мед. наук, заведующий отделением профпатологии и врачебно-трудоустройственной экспертизы<sup>1</sup>  
✉ 140407, Московская обл., г. Коломна, ул. Красная Заря, 3–200, Российская Федерация. Тел.: +7 (903) 979 61 10. E-mail: smith42@yandex.ru

**Ильченко Владимир Александрович** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Актуальность.** Саркоидоз – системный гранулематоз с доминирующим поражением органов дыхания. Заболевание характеризуется непредсказуемым течением, что и предопределяет актуальность разработки прогностического алгоритма.

**Цель** – выделить группу параметров, характеризующих течение саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов, разработать прогностический алгоритм.

**Материал и методы.** Проанализированы результаты обследования 113 больных (85 женщин и 28 мужчин в возрасте от 19 до 77 лет) с морфологически верифицированным диагнозом саркоидоза. Оценивали клинические особенности болезни, ее функциональные, рентгенологические (включая балльную оценку паттернов по данным компьютерной томографии) и морфологические характеристики, а также результаты терапии преднизолоном, гидроксихлорохином либо динамику заболевания без лечения в течение 3 лет.

**Результаты.** Для прогноза течения заболевания наиболее значимыми параметрами оказались рентгенологическая стадия болезни, компьютерно-томографические паттерны (в баллах), ряд функциональных параметров ( $DL_{CO}$ , ООЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ) и одышка. Точность прогноза составила 87,8% и повышалась до 94,5% при учете динамики проявлений болезни в течение года. Терапия системными глюкокортикостероидами не влияла на течение саркоидоза, проявляющегося бессимптомным увеличением внутригрудных лимфоузлов.

**Заключение.** Для прогноза течения саркоидоза органов дыхания рекомендуется использовать разработанный алгоритм. Точность прогноза существенно повышается при учете параметров, полученных в ходе наблюдения за пациентом.

**Ключевые слова:** саркоидоз, прогноз, оценка течения, компьютерная томография, глюкокортикостероиды.

## Введение

Саркоидоз – системный гранулематоз с доминирующим поражением органов дыхания, которые вовлекаются в патологический процесс более чем в 90% случаев [1, 2, 3, 4]. Саркоидоз относится к заболеваниям с непредсказуемым течением. У половины больных заболевание заканчивается

выздоровлением в ближайшие 2 года. Примерно у 40% пациентов отмечается затяжное многолетнее течение болезни. В 10–15% случаев саркоидоз легких формируется медленно прогрессирующий легочный фиброз, который становится непосредственной причиной смерти 1–5% больных в европейских странах, США и Канаде [5, 6,



7, 8]. В связи с этим создание прогностического алгоритма оценки течения саркоидоза представляется актуальной задачей.

Целью исследования было выделить группу параметров, наиболее надежно характеризующих течение саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов, разработать прогностический алгоритм.

## Материал и методы

Для разработки алгоритма прогноза течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов использовались данные обследования 113 пациентов (85 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 19 до 77 лет (средний возраст  $46,2 \pm 12,4$  года) с морфологически верифицированным диагнозом. Первая рентгенологическая стадия болезни выявлена у 39 (34,5%) больных, 2-я и 3-я стадии – у 57 (50,5%) и 17 (15%) пациентов соответственно. Учитывали такие параметры, как возраст пациента в начале болезни, характер дебюта заболевания, продолжительность клинических проявлений болезни, кашель, одышка, физикальные симптомы, профмаршрут, анамнез курения, морфологические изменения межальвеолярных перегородок в биоптате легочной ткани, цитограмма жидкости бронхоальвеолярного лаважа, неоптерин плазмы крови, уровень лимфоцитов периферической крови, функциональные параметры дыхания, рентгенологическая стадия болезни, балльная характеристика паттернов по данным компьютерной томографии (КТ). Выделяли следующие компьютерно-томографические паттерны: узелковые затемнения, «матовое стекло», консолидации, ретикулярные затемнения, утолщение перибронховаскулярного интерстиция и нарушение легочной архитектоники. Первые 4 паттерна оценивались в баллах от 0 до 6 в зависимости от занимаемой площади «среза» легкого: 1 балл – 25%, 2 балла – 26–50%, 3 балла – более 50%. Утолщение перибронховаскулярного интерстиция на 1 диаметр сопровождающего бронха оценивали в 1 балл, до 2 диаметров – в 2 балла и т.д. Нарушение легочной архитектоники было разделено на незначительное (1 балл), умеренное (2 балла) и выраженное (3 балла). Затем рассчитывали суммарное количество баллов каждого паттерна в 3 компьютерно-томографических «срезах»: на уровне дуги аорты, на уровне карины и над правым куполом диафрагмы.

После начального обследования пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от терапевтической тактики, которая выбиралась лечащим врачом-пульмонологом. Пациенты

1-й группы ( $n=36$ , 31,9%) получали преднизолон в суточной дозе 0,3–0,4 мг/кг в течение 2–4 месяцев с последующим приемом поддерживающей дозы (10–12,5 мг/сут) до 1 года. Пациенты 2-й группы ( $n=21$ , 18,6%) получали гидроксихлорохин (Плаквенил) в суточной дозе 400 мг в течение года. В 3-ю группу наблюдения вошли 56 (49,5%) больных, противовоспалительное лечение которым не назначалось.

Оценку динамики заболевания у больных разных групп проводили через 1 год. Спустя еще 3 года, в течение которых никто из пациентов не получал противовоспалительной терапии, анализировали отдаленный результат.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США) и включала методы дескриптивной статистики и дисперсионного анализа. Рассчитывали среднее значение показателя и его ошибку, пределы колебаний, а также медианы и квартили (для показателей с распределением, отличным от распределения Гаусса). При сравнениях средних значений (медиан) вычисляли точное значение уровня значимости  $p$  с помощью специальных тестов с поправкой на множественность сравнений (тест Шеффе для параметрических данных либо тест Краскела – Уоллеса для непараметрических данных). Различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

При сравнении параметрических данных до и после лечения достоверность  $p$  рассчитывали с помощью  $t$ -теста для связанных выборок, для непараметрических данных использовали тест Уилкоксона для связанных выборок, а также тест Фридмана. Для анализа качественных признаков до и после лечения применяли тест Мак-Немара. Рассчитывали абсолютные и относительные частоты качественных и ординальных признаков. Оценку различий частот в группах проводили непараметрическим критерием  $\chi^2$ , для малых выборок – точным критерием Фишера. При корреляционном анализе рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена, а также значимость его отличия от нуля.

## Основные результаты и обсуждение

В 1-й группе преобладали больные с признаками активности текущего воспаления: уровень неоптерина у них был достоверно выше, чем в 3-й группе ( $p=0,003$ ), и недостоверно выше, чем во 2-й ( $p=0,11$ ). Третью группу отличало большее количество пациентов с 1-й рентгенологической стадией саркоидоза (46,4%), тогда как в остальных

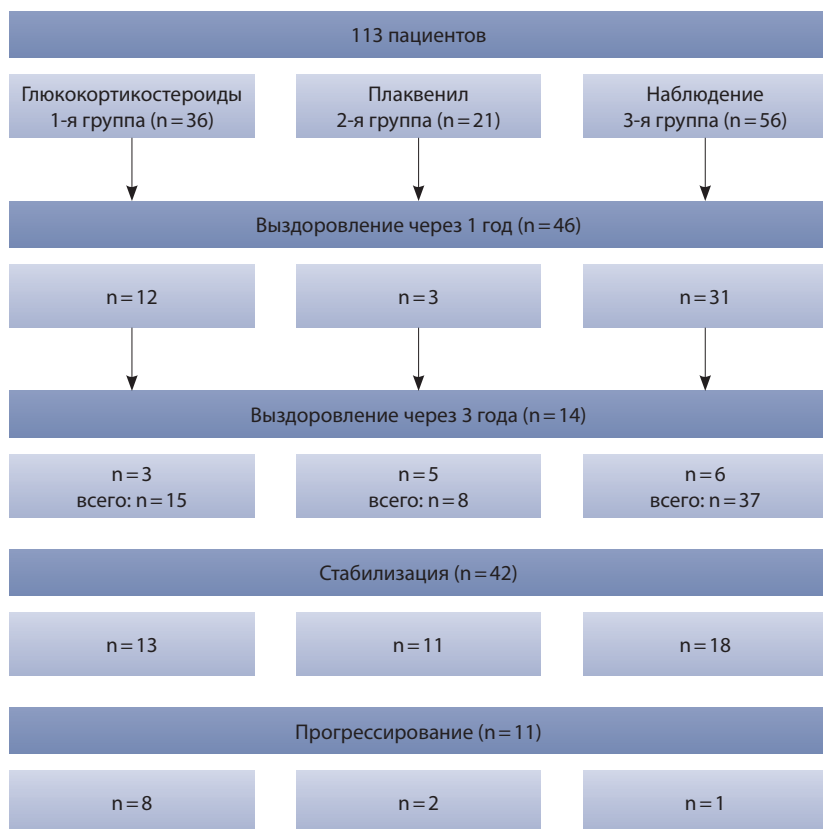


Рис. 1. Исходы саркоидоза

двух группах преобладала 2-я стадия (66,7 и 52,4% в 1-й и 2-й группах соответственно). Кроме того, у больных 3-й группы достоверно реже имело место прогрессирование рентгенологической симптоматики в трехмесячный период, предшествующий исследованию ( $p = 0,039$ ).

Лечение преднизолоном в течение года привело к выздоровлению 12 (33,3%) из 36 больных, а терапия Плаквенилом – 3 (14,3%) из 21 пациента, при этом различие достигло уровня статистической значимости ( $p = 0,026$ ). За последующие 3 года количество выздоровевших больных в 1-й группе увеличилось до 15, а во 2-й – до 7 человек, что к концу исследования нивелировало различие в частоте выздоровления между этими группами. Наилучший исход болезни наблюдался в 3-й группе: в течение 1-го года выздоровел 31 (55,4%) из 56 больных, а за последующие 3 года – еще 6 пациентов.

К концу исследования у 42 (37,2%) больных сохранялись стойкие рентгенологические и функциональные проявления саркоидоза, а в 11 случаях отмечалось прогрессирование заболевания, причем достоверно чаще (8 больных) в 1-й группе (рис. 1).

Среди пациентов 3-й группы, которым было решено не проводить противовоспалительную терапию, оказались больные с неблагоприятным исходом: в 18 случаях наблюдали стабилизацию заболевания без признаков прогрессирования, а у одного больного со 2-й стадией саркоидоза отмечено его дальнейшее прогрессирование. Этого пациента отличало наличие на КТ распространенных узелковых затемнений (4 балла), зон «матового стекла» (2 балла), септальных ретикулярных затемнений (1 балл) и утолщений перибронховаскулярного интерстиция (1 балл), а также снижение диффузионной способности легких по окиси углерода ( $DL_{CO}$ ) (76% должной).

Наличие одышки почти в 3 раза уменьшало вероятность выздоровления пациентов, причем высоко достоверно ( $p = 0,0004$ ). Так, из 74 больных без одышки выздоровели 49 (66,2%), в то время как из 39 больных с одышкой выздоровление наступило только в 11 (28,2%) случаях. Прогрессирование болезни в отсутствие одышки имело место только в 5,4% случаев, а при наличии одышки – в 17,9%. Таким образом, появление одышки не только свидетельствует о тяжести болезни, но и ухудшает ее прогноз.

Достоверное влияние на исход саркоидоза оказывали его рентгенологические характеристики. При 1-й стадии заболевания выздоровление наблюдалось статистически значимо чаще (69% случаев,  $p = 0,0001$ ), чем при 2-й и 3-й стадиях (26 и 27% случаев соответственно). Исход болезни определялся также выраженностью отдельных компьютерно-томографических паттернов. Интенсивность узелковых затемнений более 2 баллов снижала частоту выздоровления в 3 раза ( $p = 0,0002$ ). В 93% случаев неблагоприятного прогноза заболевания отмечались ретикулярные затемнения на исходной КТ более 2 баллов, либо периферические консолидации более 2 баллов, либо нарушения легочной архитектоники любой степени выраженности наблюдались у большинства больных с неблагоприятным прогнозом заболевания. Наиболее стойкими были нарушения легочной архитектоники и ретикулярные затемнения.

При прогрессировании заболевания наиболее значимыми параметрами оказались одышка, изменения легочной паренхимы по данным КТ и функциональные нарушения, достоверно отличавшие этих больных от выздоровевших пациентов (табл. 1).

По результатам факторного анализа показатель  $DL_{CO}$  оказался наиболее значимым



Характеристика	Выздоровление, n (%)	Прогрессирование, n (%)	p
Исходно			
Одышка			0,0004
нет	49 (66)	4 (5,4)	
есть	11 (28,3)	7 (17,9)	
Узелковые тени*			0,00001
нет	23 (100)	0	
есть	37 (41,1)	11 (12,2)	
Утолщение перибронховаскулярного интерстиция*			0,000001
нет	52 (71,1)	3 (4,1)	
есть	8 (20)	8 (20)	
«Матовое стекло»*			0,0009
нет	48 (65,8)	4 (6,5)	
есть	12 (30)	7 (17,5)	
Консолидации*			0,001
нет	54 (62,8)	7 (8,1)	
есть	6 (22,2)	4 (14,8)	
Ретикулярные затемнения*			0,000001
нет	48 (77,4)	3 (4,8)	
есть	12 (23,5)	8 (15,6)	
Нарушение архитектоники*			0,009
нет	59 (57,3)	10 (9,7)	
есть	0	1 (10)	
ОФВ1			0,025
снижение	12 (30,1)	6 (15,4)	
норма	48 (64,9)	5 (6,8)	
ФЖЕЛ			0,027
снижение	12 (34,3)	5 (14,3)	
норма	48 (61,5)	6 (7,7)	
ООЛ			0,047
отклонение	10 (35,7)	6 (21,4)	
норма	50 (58,8)	5 (5,9)	
Через 1 год			
Внутригрудная лимфаденопатия*			0,006
нет	52 (59,8)	5 (5,8)	
есть	8 (30,8)	6 (23,1)	
Узелковые тени*			0,000001
нет	52 (83,9)	5 (8,1)	
есть	8 (15,7)	6 (11,8)	
Утолщение перибронховаскулярного интерстиция*			0,00004
нет	54 (65,9)	7 (8,5)	
есть	6 (19,4)	4 (12,9)	
«Матовое стекло»*			0,00018
нет	55 (62,5)	9 (10,2)	
есть	5 (20)	2 (8)	
Консолидации*			0,019
нет	57 (58,2)	9 (9,2)	
есть	3 (20)	2 (13,3)	
Ретикулярные затемнения*			0,000001
нет	53 (79)	3 (4,5)	
есть	7 (15,2)	8 (17,4)	
Нарушение архитектоники*			0,004
нет	59 (57,8)	10 (9,8)	
есть	0	1 (9,1)	
ОФВ1			0,011
снижение	8 (28,6)	4 (14,3)	
норма	52 (61,2)	7 (8,24)	
ФЖЕЛ			0,027
снижение	7 (29,2)	4 (16,7)	
норма	53 (59,6)	7 (7,9)	
DL <sub>CO</sub>			0,013
снижение	35 (49,3)	10 (12,7)	
норма	25 (73,5)	1 (2,9)	

**Таблица 1.** Параметры, достоверно различающиеся у выздоровевших пациентов и больных с прогрессирующим течением саркоидоза

n – число пациентов, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ООЛ – остаточный объем легких, DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по окиси углерода.

\* По данным КТ.

**Таблица 2.** «Решающее правило» прогноза саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов при использовании исходных данных и через 1 год

Признак	Код признака	Весовой коэффициент	
		персистирувания (W1)	выздоровления (W2)
<b>Исходно</b>			
Рентгенологическая стадия	1-я – код 1, 2-я и 3-я – код 2	3,3975	4,2061
ОФВ1	Норма – код 1, ниже нормы – код 0	0,4049	5,6438
ФЖЕЛ	Норма – код 1, ниже нормы – код 0	2,3595	-1,7089
DL <sub>CO</sub>	Норма – код 1, ниже нормы – код 0	7,1160	3,7526
ООЛ	Норма – код 1, отклонение от нормы – код 0	5,9676	4,9240
Одышка	Есть – код 1, нет – код 0	8,5395	5,0957
Узелковые затемнения*	Есть – код 1, нет – код 0	2,5981	5,0957
«Матовое стекло»*	Более 1 балла – код 1, нет или 1 балл – код 0	7,1090	2,8358
Консолидации*	Есть – код 1, нет – код 0	9,0964	5,4755
Ретикулярные затемнения*	Есть – код 1, нет – код 0	1,4779	1,4514
Нарушение архитектоники*	Есть – код 1, нет – код 0	10,6714	12,3677
Утолщения перибронховаскулярного интерстиция*	Есть – код 1, нет – код 0	0,4464	-3,3949
<b>Через 1 год</b>			
ОФВ1	Норма – код 1, ниже нормы – код 0	-0,5477	-0,3472
ФЖЕЛ	Норма – код 1, ниже нормы – код 0	2,6946	5,4595
DL <sub>CO</sub>	Норма – код 1, ниже нормы – код 0	-1,4693	0,2978
Узелковые затемнения*	Есть – код 1, нет – код 0	14,3149	3,2592
«Матовое стекло»*	Более 1 балла – код 1, нет или 1 балл – код 0	-2,4955	1,5909
Консолидации*	Есть – код 1, нет – код 0	-2,0036	-0,2509
Ретикулярные затемнения*	Есть – код 1, нет – код 0	-2,7621	-3,9212
Утолщения перибронховаскулярного интерстиция*	Есть – код 1, нет – код 0	-4,5370	2,9895
Нарушение архитектоники*	Есть – код 1, нет – код 0	-10,1110	-16,7205
Увеличенные внутригрудные лимфоузлы*	Есть – код 1, нет – код 0	-1,9029	-3,3302
Константа		-21,7451	-13,7009
Сумма		S1	S2

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по окиси углерода, ООЛ – остаточный объем легких.

\* По данным КТ.

для прогноза параметром (DL<sub>CO</sub> beta=0,542). Анализируя влияние отдельных факторов и их сочетаний на исход саркоидоза, мы оценили их прогностическую силу (весовой коэффициент) и создали «решающее правило» для вычисления прогноза заболевания. С целью повышения его точности была произведена перегруппировка пациентов на 2 класса: выздоровевших и невыздоровевших (табл. 2).

Тестирование алгоритма на массиве больных показало, что исход болезни прогнозируется с высокой точностью – 94,5%. Прогноз заболевания, хотя и с меньшей точностью (87,8%), может быть рассчитан при использовании только исходных данных (без учета характеристик через

1 год). Для этого необходимо учитывать дополнительный параметр алгоритма: планируемое лечение системными глюкокортикостероидами. Весовые коэффициенты остальных признаков при этом меняются (табл. 3).

Для составления прогноза с использованием таблицы «решающего правила» значение кода каждого признака умножается на весовой коэффициент W1 и W2. К суммам полученных величин прибавляются константы для класса персистирувания и выздоровления, после чего S1 и S2 сравниваются между собой. Чем больше различие между S1 и S2, тем выше вероятность определенного исхода заболевания: преобладание S2 предопределяет вероятность выздоровления,





Признак	Код признака	Весовой коэффициент	
		персистирувания (W1)	выздоровления (W2)
Рентгенологическая стадия	1-я – код 1, 2-я и 3-я – код 2	3,98	3,67
Планирование лечения системными глюкокортикостероидами	Планируется – код 1, не планируется – код 0	4,85	5,24
ОФВ1	Норма – код 1, ниже нормы – код 0	0,71	1,49
ФЖЕЛ	Норма – код 1, ниже нормы – код 0	1,15	1,58
DL <sub>CO</sub>	Норма – код 1, ниже нормы – код 0	7,98	7,85
ООЛ	Норма – код 1, ниже нормы – код 0	4,02	4,99
Одышка	Есть – код 1, нет – код 0	8,08	5,68
Узелковые затемнения*	Есть – код 1, нет – код 0	5,95	4,44
«Матовое стекло»*	Более 1 балла – код 1, нет или 1 балл – код 0	4,15	2,77
Консолидации*	Есть – код 1, нет – код 0	2,94	1,49
Ретикулярные затемнения*	Есть – код 1, нет – код 0	0,70	-0,86
Утолщения перибронховаскулярного интерстиция*	Есть – код 1, нет – код 0	1,22	0,33
Константа		-20,55	-17,85
Сумма		S1	S2

**Таблица 3.** «Решающее правило» прогноза саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов при использовании только исходных данных

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по окиси углерода, ООЛ – остаточный объем легких.

\* По данным КТ.

а превышение S1 над S2 – персистирувания саркоидоза в течение ближайших 4 лет. При равенстве сумм решение не принимается.

У 31 (96,9%) из 32 больных 2-й и 3-й групп с неблагоприятным исходом саркоидоза использование разработанного алгоритма позволило бы предсказать неблагоприятное течение саркоидоза и повлиять на первоначальное решение врача не назначать им системные глюкокортикостероиды.

В ряде случаев, в частности при синдроме Лефгрена, прогностический алгоритм применять не нужно. Синдром Лефгрена характеризуется благоприятным исходом: в нашем исследовании выздоровление наступило у 89% больных ( $p=0,007$ ). При субклиническом или малосимптомном течении болезни прогноз становится неопределенным (рис. 2).

Среди больных с 1-й рентгенологической стадией саркоидоза в отсутствие узелковых затемнений в легочной ткани на КТ прогноз заболевания тоже благоприятный: 85% этих больных выздоровели вне зависимости от проводимой терапии. К таким пациентам не нужно применять прогностический алгоритм. В остальных случаях следует руководствоваться «решающим правилом». При использовании результатов динамического наблюдения пациента точность прогноза возрастает, поскольку в прогностический алгоритм включаются дополнительные параметры, отражающие динамику болезни. Такой подход согласуется с принятой в настоящее время тактикой



**Рис. 2.** Частота выздоровления в зависимости от исходных признаков активности саркоидоза

ведения большинства случаев саркоидоза органов дыхания: решение о выборе медикаментозной терапии и ее необходимости при первичной диагностике этого заболевания принимается только после определенного периода наблюдения [1, 4, 7, 8].

## Заключение

Оценка динамики саркоидоза органов дыхания должна проводиться с использованием



количественного анализа изменений в легочной ткани по данным КТ и показателя  $DL_{CO}$ . Для прогноза течения заболевания рекомендуется применять разработанный алгоритм, параметрами которого являются рентгенологическая стадия болезни, выделенные компьютерно-томографические синдромы, характеристики респиратор-

ной функции ( $DL_{CO}$ , ООЛ, ОФВ1, ФЖЕЛ) и одышка. Точность прогноза повышается при учете параметров, полученных в ходе наблюдения пациента. Терапия системными глюкокортикостероидами не оказывает влияния на течение саркоидоза, проявляющегося бессимптомным увеличением внутригрудных лимфоузлов. <sup>Ⓢ</sup>

## Литература (References)

1. Чучалин АГ, ред. Саркоидоз. Учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования. Казань: КГМУ; 2010. 58 с. (Chuchalin AG, editor. Sarcoidosis. Guidance manual for the trainees of the faculties of postgraduate and continuing professional education. Kazan': KGMU; 2010. 58 p. Russian).
2. Визель АА, ред. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань: ФЭН, Академия наук РТ; 2004. 348 с. (Vizel' AA, editor. Sarcoidosis: from hypothesis to practice. Kazan': FEN, Akademiya nauk RT; 2004. 348 p. Russian).
3. Степанян ИЭ, Озерова ЛВ. Саркоидоз органов дыхания. Русский медицинский журнал. 1998;6(4):221–7. (Stepanyan IE, Ozerova LV. [Pulmonary sarcoidosis]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 1998;6(4):221–7. Russian).
4. Визель ИЮ. Саркоидоз: возможность спонтанной ремиссии. Вестник современной клинической медицины. 2012;5(2):54–8. (Vizel' IYu. [Sarcoidosis: the possibility of spontaneous remission]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2012;5(2):54–8. Russian).
5. Борисов СЕ, Сычева МГ. Сравнительная характеристика различных схем медикаментозного лечения саркоидоза органов дыхания. Проблемы туберкулеза. 1995;(1):56. (Borisov SE, Sycheva MG. [The comparison of different pharmacotherapy algorithms for pulmonary sarcoidosis]. Problemy tuberkuleza. 1995;(1):56. Russian).
6. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(2):736–55.
7. Judson MA. The treatment of pulmonary sarcoidosis. Respir Med. 2012;106(10):1351–61.
8. Lynch JP 3<sup>rd</sup>, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(1):53–74.

## Prognostic algorithm for disease flow in pulmonary and thoracic lymph nodes sarcoidosis

Terpigorev S.A. • Ilchenko V.A.

**Background:** Sarcoidosis is a systemic granulomatosis commonly affecting respiratory system. Variable and often unpredictable flow of the disease provides rationale for the development of prognostic algorithm.

**Aim:** To detect predictive parameters in pulmonary and thoracic lymph nodes sarcoidosis; to develop prognostic algorithm.

**Materials and methods:** The results of examination of 113 patients (85 women and 28 men, 19–77 years old) with morphologically verified sarcoidosis has been assessed. Clinical manifestations, functional, radiographic (including CT numerical scores) and morphological features of the disease were analyzed against 3-year outcomes in prednisolon/hydroxychloroquine-treated or treatment-naive patients.

**Results:** Radiographic stage, CT-pattern scores, several parameters of pulmonary function tests ( $DL_{CO}$ , RV, FEV1, FVC) and dyspnoea had the greatest prognostic significance for disease flow. Prognostic accuracy was 87.8% and increased to 94.5% after one-year dynamics of symptoms was taken into account. Therapy with systemic glucocorticosteroids did not influence outcomes in sarcoidosis with asymptomatic enlargement of thoracic lymph nodes.

**Conclusion:** We have developed an algorithm for prognosis assessment in pulmonary sarcoidosis. Taking into account the results of patients follow-up significantly improves the accuracy of the prognosis.

**Key words:** sarcoidosis, prognosis, flow assessment, computed tomography, glucocorticosteroids.

**Terpigorev Stanislav Anatol'evich** – MD, PhD, Chief of the Department for Occupational Diseases and Medical and Labour Expert Commission<sup>1</sup>

✉ 3–200 Krasnaya Zarya ul., Kolomna, Moskovskaya obl., 140407, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 979 61 10. E-mail: smith42@yandex.ru

**Ilchenko Vladimir Aleksandrovich** – MD, PhD, Assistant Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Роль цитотоксических лимфоцитов в воспалении у больных хронической обструктивной болезнью легких в стадиях обострения и ремиссии

Распопина Н.А. • Шуганов Е.Г. • Палеев Ф.Н. • Салмаси Ж.М. • Шуганов А.Е.

**Распопина Наталья Автандиловна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии<sup>1</sup>

**Шуганов Евгений Григорьевич** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>2</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (909) 988 34 55.

E-mail: shuganov.evgeny@yandex.ru

**Палеев Филипп Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, директор<sup>2</sup>

**Салмаси Жан Мустафаевич** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии<sup>3</sup>

**Шуганов Александр Евгеньевич** – аспирант кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>2</sup>

**Актуальность.** Несмотря на огромное количество публикаций, посвященных изучению экспрессии поверхностных антигенов лимфоцитов периферической крови при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), до сих пор не разработан алгоритм, позволяющий однозначно интерпретировать получаемые результаты и найти патогенетически обоснованное лечение.

**Цель** – оценить роль цитотоксических лимфоцитов в поддержании воспаления при ХОБЛ.

**Материал и методы.** Состояние иммунной системы исследовали на примере содержания в крови цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток у 37 больных ХОБЛ среднетяжелого течения на стадиях обострения и ремиссии и у 24 здоровых доноров, составивших группу сравнения. Методами непрямой иммунофлюоресценции определяли относительное и абсолютное содержание в крови лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95, мембранные иммуноглобулины M (mIgM) и G (mIgG).

**Результаты.** У больных ХОБЛ наблюдалось существенное увеличение содержания в крови

цитотоксических лимфоцитов независимо от стадии заболевания ( $p < 0,001$ ). В период обострения ХОБЛ в сыворотке крови больных существенно увеличивалось количество CD4, CD8, CD20, CD72, NK-клеток, mIgM и mIgG, вне обострения нормализовался уровень CD20 и CD72, однако количество остальных цитотоксических клеток оставалось высоким, что поддерживало воспаление и прогрессирующее повреждение ткани легких и бронхов.

**Заключение.** Выявленные изменения, по-видимому, являются отражением чрезмерной стимуляции Т-клеточного звена иммунной системы у больных ХОБЛ в периоды как обострения, так и ремиссии, а относительное снижение общего количества Т-лимфоцитов свидетельствует о неспецифическом, то есть неинфекционном воспалительном процессе у этих пациентов. Высокий цитотоксический потенциал иммунной системы, который и вызывает повреждение легочной ткани, способствует развитию пневмосклероза и эмфиземы.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, иммунное воспаление легочной ткани и бронхов, цитотоксические лимфоциты.

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – хроническое воспалительное заболевание, для которого характерно прогрессирующее, лишь частично обратимое ограничение воздушного потока в результате поражения мелких бронхов и легочной ткани с развитием пневмофиброза и эмфиземы, с множественными внелегочными проявлениями. Особенностью ХОБЛ является неумолимо прогрессирующее течение, особенно если продолжается воздействие на пациента патогенных агентов [1]. В ответ на раздражители, например, сигаретный дым, в воздухоносных путях развивается воспаление, при котором наблюдается увеличение количества нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов CD8<sup>+</sup>, а также концентрации многих медиаторов воспаления [2].

Известно, что любое хроническое заболевание имеет периоды обострения и ремиссии. Так, при обострении бронхиальной астмы активность воспалительного процесса повышается, а в период ремиссии существенно снижается, что проявляется уменьшением числа клеток воспаления и количества цитотоксических медиаторов. Ремиссия бронхиальной астмы замедляет или даже останавливает прогрессирование болезни [3]. Однако при ХОБЛ, как показывают наблюдения, остановить прогрессирование процесса практически невозможно, вследствие чего происходит постоянное ухудшение бронхиальной проходимости [4, 5]. В последние годы появился ряд публикаций, в которых подчеркивается важная роль цитотоксических лимфоцитов в патогенезе ХОБЛ, однако результаты проведенных исследований неоднозначны [5, 6, 7].

Цель исследования – оценить состояние иммунной системы у больных ХОБЛ в стадиях обострения и ремиссии по изменению содержания в периферической крови различных популяций и субпопуляций лимфоцитов, в том числе цитотоксических лимфоцитов (цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки).

### Материал и методы

В исследование были включены 37 мужчин, страдающих ХОБЛ среднетяжелого течения (II стадия), в возрасте от 50 до 75 лет (средний возраст  $58,1 \pm 1,6$  года). Все пациенты с ХОБЛ имели индекс курения не менее 20 пачка-лет, у них отсутствовали данные о наличии атопии и бронхиальной астмы в анамнезе. Контрольную группу составили практически здоровые люди в возрасте от 36 до 56 лет (20 мужчин и 4 женщины, средний возраст  $52,6 \pm 2,8$  года) [8].

У больных ХОБЛ забор крови проводили в период обострения заболевания до назначения системных глюкокортикостероидов и/или антибиотиков и при клинически стабильном состоянии в течение последующих 4 недель.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась согласно протоколу «Стандартизация легочных функциональных тестов» Европейского респираторного общества с помощью спирометрии на аппарате компьютерного пневмотахографа Custo Vit (Австрия). Оценивались показатели: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и ОФВ1/ФЖЕЛ, а также величина сопротивления дыхательных путей (комплексный показатель бронхиальной обструкции, не зависящий от способности пациента выполнять дыхательный маневр).

Определяли относительное и абсолютное содержание в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD56, CD72, мембранные иммуноглобулины M (mIgM) и G (mIgG) с помощью моноклональных антител ЛТ и ИКО (Россия) в реакции непрямой иммунофлюоресценции. Подробно методика описана в наших предыдущих работах [8, 9]. В качестве вспомогательных методов проводилось выделение лимфоцитов седиментацией в градиенте плотности фиколл-верографии по методу Бойума, а также оценка жизнеспособности лимфоцитов сразу после выделения из крови и подсчета их абсолютного числа в периферической крови по критериям Фримеля [10].

Статистическую обработку полученных результатов для оценки достоверности регистрируемых изменений проводили при большой выборке с помощью t-критерия Стьюдента, при малой выборке с ненормальным распределением, а также при сравнении попарно связанных вариантов – с применением непараметрического критерия Уилкоксона – Манна – Уитни. Расчеты проводили на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ Statistica.

### Результаты и обсуждение

При анализе полученных характеристик иммунных изменений при ХОБЛ особое пристальное внимание было уделено представительству в периферической крови трех основных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и NK-клеток, а также субпопуляции Т- и В-лимфоцитов.

Как известно, для клинической иммунологии наибольший интерес представляет изучение экспрессии мембранных гликопротеидных молекул,



обозначаемых как CD3-, CD4- и CD8-антигены и характеризующих Т-клеточное звено иммунной системы. CD3-антиген является составной частью ассоциированной с мембранами структуры – антигенспецифического Т-клеточного рецептора (TcR/CD3), обеспечивающей запуск процессов антигензависимой активации Т-клетки [2]. Молекулы CD4 и CD8, распознающие структурные детерминанты антигенов соответственно 2-го и 1-го классов главного комплекса гистосовместимости, обеспечивают процесс иммунологического ограничения. Они способны самостоятельно, без участия TcR/CD3, передавать активирующий Т-клетку сигнал [1]. И, наконец, несмотря на известные ограничения, антигены CD3, CD4 и CD8 остаются маркерами, широко используемыми для количественной оценки всей популяции Т-клеток (CD3), хелперно-индукторной (CD4) и супрессорно-цитотоксической (CD8) субпопуляций Т-лимфоцитов [3, 10].

По мнению многих исследователей, изучение Т-клеточного звена иммунной системы позволяет выявлять нарушение соотношения хелперных и цитотоксических лимфоцитов [11].

В результате проведенного исследования оказалось, что у больных ХОБЛ независимо от стадии заболевания было существенное увеличение содержания в крови цитотоксических лимфоцитов ( $p < 0,001$ ). При этом в стадии ремиссии наблюдалось также снижение содержания в крови Т-лимфоцитов (до  $52,28 \pm 2,27\%$ ) по сравнению со здоровыми людьми и высокое содержание Т-лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD4^+CD8^+$  ( $18,44 \pm 4,02\%$ ), что, по-видимому, является отражением чрезмерной стимуляции Т-клеточного звена иммунной системы у этих пациентов (рис. 1).

Что касается NK-клеток, то представители этой популяции лимфоцитов первыми настраиваются на защиту организма против чужеродных и измененных клеток. От основных популяций лимфоцитов NK-клетки также отличаются поверхностными рецепторами. В качестве маркера NK-клеток используют поверхностные антигены CD16 (низкоаффинный рецептор для Fc-фрагмента IgG) и CD56, который необходим для осуществления лизиса клеток-мишеней.

Нами выявлено выраженное увеличение количества NK-клеток в крови больных ХОБЛ ( $p < 0,0001$ ) по сравнению со здоровыми пациентами (рис. 2). Предположительно, резкое повышение содержания NK-клеток при ХОБЛ связано с увеличением концентрации интерферона- $\gamma$  в крови больных с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания [6].

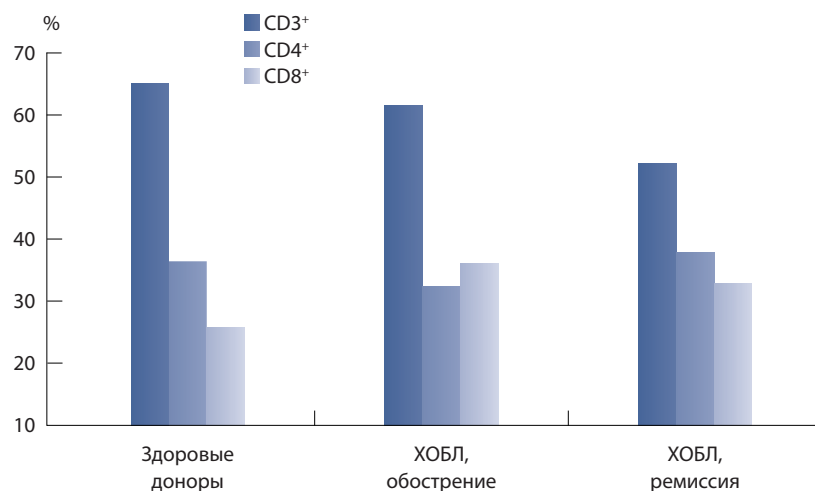


Рис. 1. Содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций в крови больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания по сравнению с контролем; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Не менее важным представляется изучение В-клеточного звена иммунной системы, основанное на выявлении различных маркеров В-лимфоцитов. По своим функциональным свойствам В-лимфоциты предназначены для реализации реакций гуморального иммунитета посредством выработки специфических антител. Среди наиболее важных маркеров выделяют антигены CD20, CD72, CD38, mIgM и mIgG. CD20-антиген характеризует общее количество В-лимфоцитов. Мембранный гликопротеид CD72 обнаруживается на всех В-лимфоцитах в периферической крови и в костном мозге, исключая плазматические клетки [6]. Биологическая роль CD72-антигена

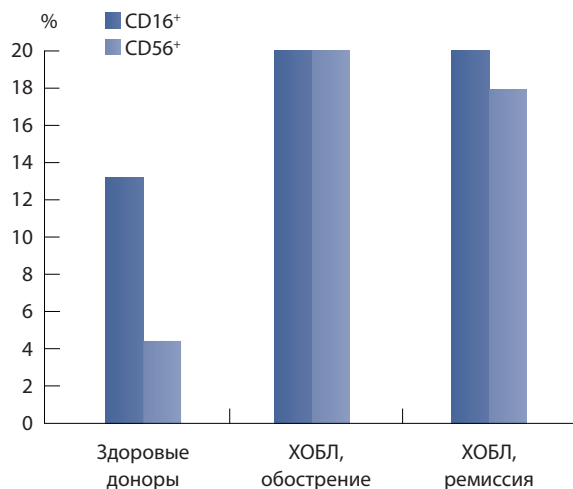
Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания, %

Популяции лимфоцитов	Маркеры лимфоцитов	Здоровые доноры (n=24)	Больные ХОБЛ (n=37)	
			в стадии обострения (n=22)	в стадии ремиссии (n=15)
Т-лимфоциты	CD3	65,20 ± 0,66	61,65 ± 2,95	52,28 ± 2,26**
	CD4	36,48 ± 0,95	32,60 ± 0,71*	37,86 ± 2,61
	CD8	25,90 ± 0,50	36,23 ± 2,54***	32,92 ± 1,96**
NK-клетки	CD16	13,22 ± 0,43	25,24 ± 3,16***	22,11 ± 1,07***
	CD56	4,47 ± 0,09	22,18 ± 2,13***	17,94 ± 1,99***
В-лимфоциты	CD20	10,15 ± 0,16	26,35 ± 1,92***	11,56 ± 0,61
	CD72	10,10 ± 0,39	18,56 ± 2,34**	10,34 ± 1,40
	mIgM	5,13 ± 0,18	29,14 ± 2,18***	13,13 ± 0,99**
	mIgG	6,54 ± 0,48	21,65 ± 1,15***	12,88 ± 1,60**

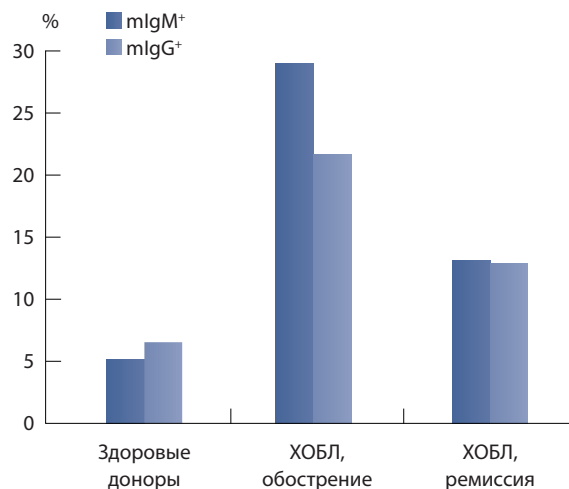
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего ( $\pm m$ )

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  (по сравнению со здоровыми донорами)



**Рис. 2.** Содержание НК-клеток в крови больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания по сравнению с контролем; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких



**Рис. 3.** Содержание зрелых В-лимфоцитов в крови больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания по сравнению с контролем; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

заключается в активации зрелых В-лимфоцитов [11, 12].

Исследование содержания В-лимфоцитов в периферической крови больных ХОБЛ в стадии обострения показало увеличение всех дифференцированных форм В-лимфоцитов (см. таблицу).

Отличительной особенностью созревающих и зрелых В-лимфоцитов является наличие поверхностных иммуноглобулиновых молекул. Активно синтезируемые поверхностные иммуноглобулины отсутствуют на других клетках иммунной системы и с высокой степенью достоверности характеризуют В-клетки [11, 13, 14]. Основными изотипами мембранных иммуноглобулинов являются mIgM и mIgD. Хотя mIgG представлен на небольшом количестве В-лимфоцитов, оно может увеличиваться при связывании клеток с иммуноглобулином через Fc-рецептор.

Анализ содержания в периферической крови зрелых В-клеток, несущих mIgM и mIgG, показал их существенное увеличение у больных ХОБЛ по отношению к здоровым людям, причем независимо от стадии заболевания (рис. 3). Из представленных данных следует, что у обследованных больных ХОБЛ в стадии обострения имеет место существенное повышение количества В-лимфоцитов всех стадий дифференцировки, что свидетельствует об активации В-клеточного звена иммунной системы в целом. Существенное повышение содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные иммуноглобулины, позволяет, в свою очередь, утверждать, что у больных ХОБЛ В-клеточная активация является отражением постоянно поддерживаемого

процесса антигенной стимуляции с хроническим течением. Для больных ХОБЛ независимо от стадии заболевания характерно резкое увеличение содержания в крови цитотоксических лимфоцитов, в том числе цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток.

В стадии обострения мы наблюдали однонаправленное изменение всех субпопуляций В-лимфоцитов в сторону увеличения. В стадии ремиссии ХОБЛ, напротив, не отмечено достоверных изменений содержания в периферической крови общего количества В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>), а также лимфоцитов, экспрессирующих CD72-антигены. Однако в период ремиссии, так же как и при обострении заболевания, увеличивается количество зрелых В-лимфоцитов, начавших синтез антител и экспрессирующих иммуноглобулины на клеточной мембране (mIgM<sup>+</sup>-лимфоциты). При этом остается высоким и содержание mIgG<sup>+</sup>-лимфоцитов.

### Заключение

Проведенное исследование характера иммунных изменений при ХОБЛ выявило, что независимо от стадии заболевания – и в период ремиссии, и при обострении – имеет место резкое увеличение содержания в крови цитотоксических лимфоцитов: как цитотоксических Т-лимфоцитов, так и НК-клеток. Вероятно, именно резкое повышение цитотоксических лимфоцитов в организме больных ХОБЛ играет ведущую роль в поддержании воспалительного процесса, приводящего к повреждению легочной ткани, быстрому развитию эмфиземы и пневмосклероза у больных ХОБЛ. ©



## Литература (References)

1. Global Initiative for Chronic Obstruction Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2011). Available from: www.goldcopd.com
2. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847–52.
3. Chapman KR, Boulet LP, Rea RM, Franssen E. Suboptimal asthma control: prevalence, detection and consequences in general practice. *Eur Respir J*. 2008;31(2):320–5.
4. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925–31.
5. Lacoma A, Prat C, Andreo F, Domínguez J. Biomarkers in the management of COPD. *Eur Respir Rev*. 2009;18(112):96–104.
6. Folli C, Chiappori A, Pellegrini M, Garelli V, Riccio AM, De Ferrari L, Braido F, Canonica GW. COPD treatment: real life and experimental effects on peripheral NK cells, their receptors expression and their IFN- $\gamma$  secretion. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012;25(5):371–6.
7. Hodge G, Mukaro V, Holmes M, Reynolds PN, Hodge S. Enhanced cytotoxic function of natural killer and natural killer T-like cells associated with decreased CD94 (Kp43) in the chronic obstructive pulmonary disease airway. *Respirology*. 2013;18(2):369–76.
8. Порядин ГВ, Салмаси ЖМ, Зильбер ИЕ. Особенности поверхностного фенотипа лимфоцитов при ХОБЛ. В: Материалы X Международного конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». Казань, 20–23 мая 2009 г. с. 304. (Poryadin GV, Salmasi ZhM, Zil'ber IE. Characteristic of surface lymphocytes phenotype in COPD. In: Proceedings of the X International Congress "Contemporary issues of allergology, immunology and immunopharmacology". 2009 May 20–23; Kazan, Russia. p. 304. Russian).
9. Порядин ГВ, Салмаси ЖМ, Макаров АИ. Механизмы регуляции экспрессии поверхностных структур дифференцированного лимфоцита. *Иммунология*. 1997;(3):4–8.
10. Фримель Г, ред. Иммунологические методы. [Перевод с нем.]. М.: Медицина; 1987. 472 с. (Friemel H, editor. Immunological working methods. Moscow: Meditsina; 1987. 472 p. Russian).
11. Fairclough L, Urbanowicz RA, Corne J, Lamb JR. Killer cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(8):533–41.
12. Howard LM, Reen DJ. CD72 ligation regulates defective naive newborn B cell responses. *Cell Immunol*. 1997;175(2):179–88.
13. Robertson MJ, Cameron C, Lazo S, Cochran KJ, Voss SD, Ritz J. Costimulation of human natural killer cell proliferation: role of accessory cytokines and cell contact-dependent signals. *Nat Immun*. 1996-1997;15(5):213–26.
14. Harnett M, Rigley K. The role of G-proteins versus protein tyrosine kinases in the regulation of lymphocyte activation. *Immunol Today*. 1992;13(12):482–6.

# Cytotoxic lymphocytes: the role in inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and remission

Raspopina N.A. • Shuganov E.G. • Paleev F.N. • Salmasi Zh.M. • Shuganov A.E.

**Raspopina Natal'ya Avtandilovna** – MD, PhD, Professor, Internal and Occupational Diseases and Pulmonology Department<sup>1</sup>

**Shuganov Evgeniy Grigor'evich** – MD, PhD, Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>2</sup>

✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.  
Tel.: +7 (909) 988 34 55.

E-mail: shuganov.evgeniy@yandex.ru

**Paleev Filipp Nikolaevich** – MD, PhD, Professor, Director<sup>2</sup>

**Salmasi Zhean Mustafaeich** – MD, PhD, Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology<sup>3</sup>

**Shuganov Aleksandr Evgen'evich** – Fellow, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>2</sup>

**Background:** Despite the number of publications related to the expression of surface antigens of periphery blood lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), algorithm for interpreting of the results and implicating pathogenetic treatments still needs to be developed.

**Aim:** To assess the role of cytotoxic lymphocytes in the maintaining of inflammation in COPD.

**Materials and methods:** To examine immune status in 37 patients with COPD exacerbation or remission and 24 healthy donors (control group), blood cytotoxic T-lymphocytes and NK-cells contents were measured using indirect immunofluorescence method. Absolute and relative numbers of lymphocytes expressing CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95 antigens, membrane immunoglobulins M (mlgM) and G (mlgG) were estimated.

**Results:** In COPD, significantly increased numbers of blood cytotoxic lymphocytes were

demonstrated independently from the disease stage ( $p < 0.001$ ). During COPD exacerbation, significant elevations of CD4, CD8, CD20, CD72, NK-cells numbers, serum mlgM and mlgG were demonstrated. During remission, CD20 and CD72 content returned to normal, though, increased numbers of other cytotoxic cells persisted promoting inflammation and progressive damage of pulmonary and bronchial tissues.

**Conclusion:** Observed changes may be due to excessive stimulation of T-cell component of immune system in COPD patients both in exacerbation and remission. Relative reduction of total T-lymphocyte numbers indicates non-specific (non-infectious) inflammation type. High cytotoxic potential of immune system results in pulmonary damage and promotes development of pneumosclerosis and emphysema.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, immune pulmonary and bronchial inflammation, cytotoxic lymphocytes.

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>2</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>3</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation



# Клинико-иммунологические корреляции у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой

Шуганов Е.Г. • Распопина Н.А. • Салмаси Ж.М.

**Шуганов Евгений Григорьевич** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (909) 988 34 55.  
E-mail: shuganov.evgeny@yandex.ru

**Распопина Наталья Автандиловна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии<sup>2</sup>

**Салмаси Жан Мустафаевич** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии<sup>3</sup>

**Актуальность.** Для повышения эффективности дифференциальной диагностики между хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА) необходимо выявление новых биологических маркеров.

**Цель** – проведение дифференциальной диагностики между ХОБЛ и БА с помощью современных иммунологических методов обследования.

**Материал и методы.** Проведено сравнительное исследование поверхностных маркеров лимфоцитов периферической крови у 37 больных ХОБЛ и 49 больных БА в стадиях обострения и ремиссии. В качестве контроля изучали иммунологический статус 24 практически здоровых человек.

**Результаты.** Анализ содержания в периферической крови Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и НК-клеток при ХОБЛ и БА показал наличие изменений, характерных для любых воспалительных процессов. При этом получены

существенные различия в изменениях поверхностного фенотипа лимфоцитов при ХОБЛ и БА. У больных ХОБЛ отмечено значимое увеличение содержания в крови цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) – до 34%, а у больных БА, напротив, наблюдается снижение этого показателя до 21%. Содержание в крови больных ХОБЛ CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов (НК-клетки) также достоверно повышено и составляет примерно 33%, в то время как у больных БА практически не отличается от показателей здоровых людей – около 10%.

**Заключение.** Выявленные различия отражают особенности патогенеза ХОБЛ и БА и могут использоваться в качестве дополнительного критерия дифференциальной диагностики.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, иммунное воспаление легочной ткани и бронхов, цитотоксические лимфоциты.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация





Сегодня бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний, выступая одной из ведущих причин инвалидизации и смерти во всем мире [1]. Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения этих заболеваний, в ряде случаев постановка дифференциального диагноза весьма затруднена. В этой связи представляется актуальным поиск новых маркеров ХОБЛ и БА, в частности, среди иммунологических показателей [2, 3].

Цель исследования – проведение дифференциальной диагностики с помощью современных иммунологических методов обследования у больных ХОБЛ и БА.

## Материал и методы

В исследование включены 110 человек, из них больных ХОБЛ – 37 (средний возраст  $58,1 \pm 1,6$  года), БА – 49 (средний возраст  $38 \pm 2,0$  года), и 24 практически здоровых человека (средний возраст  $52,6 \pm 2,8$  года), составивших контрольную группу. В группе больных ХОБЛ 22 пациента находились в стадии обострения заболевания и 15 – ремиссии, в группе больных БА – 27 и 22 соответственно. У всех обследуемых измеряли функциональные параметры легких методом компьютерного спирометрического исследования с анализом кривой «поток – объем» на спироанализаторе Custo Vit (Австрия). При оценке иммунологического статуса использовали метод непрямой иммунофлюоресценции

для определения содержания в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD23, CD25, CD54, CD71, CD72, HLA-DR, CD95 и мембранные иммуноглобулины M (mIgM) и G (mIgG) [4, 5, 6].

## Результаты и обсуждение

Для определения иммунологического статуса оценивали представительство в периферической крови трех основных популяций лимфоцитов: Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и НК-клеток (табл. 1).

Обострение БА характеризовалось достоверным снижением общего количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) в периферической крови, что обусловлено уменьшением числа хелперно-индукторных лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>). Отражением этих изменений стало статистически значимое повышение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) с  $1,42 \pm 0,04$  у здоровых доноров до  $1,65 \pm 0,005$  у больных БА ( $p < 0,001$ ). У больных ХОБЛ, напротив, наблюдалось существенное увеличение содержания в крови цитотоксических лимфоцитов независимо от стадии заболевания ( $p < 0,001$ ). При этом у больных ХОБЛ в стадии ремиссии наблюдалось снижение содержания в крови Т-лимфоцитов (до  $52,28 \pm 2,27\%$ ) по сравнению со здоровыми людьми. Одновременно в крови больных ХОБЛ в период ремиссии зарегистрировано высокое содержание Т-лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> ( $18,44 \pm 4,02\%$ ), что, по-видимому, указывает на чрезмерную стимуляцию

**Таблица 1.** Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных atopической БА и ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания, %

Популяции лимфоцитов	Маркеры лимфоцитов	Здоровые доноры (n=24)	Больные БА (n=49)		Больные ХОБЛ (n=37)	
			в стадии обострения (n=27)	в стадии ремиссии (n=22)	в стадии обострения (n=22)	в стадии ремиссии (n=15)
Т-лимфоциты	CD3	$65,20 \pm 0,66$	$56,64 \pm 1,72^*$	$50,52 \pm 1,02^*$	$61,65 \pm 2,95$	$52,28 \pm 2,26^{**}$
	CD4	$36,48 \pm 0,95$	$33,42 \pm 0,73^{**}$	$32,96 \pm 0,53^{***}$	$32,60 \pm 0,71^{***}$	$37,86 \pm 2,61$
	CD8	$25,90 \pm 0,50$	$20,69 \pm 0,73^*$	$18,81 \pm 0,27^*$	$36,23 \pm 2,54^*$	$32,92 \pm 1,96^{**}$
НК-клетки	CD16	$13,22 \pm 0,43$	$9,73 \pm 0,33^*$	$12,41 \pm 0,74$	$25,24 \pm 3,16^*$	$22,11 \pm 1,07^*$
	CD56	$4,47 \pm 0,09$	$15,58 \pm 1,14^*$	$9,57 \pm 0,55^*$	$22,18 \pm 2,13^*$	$17,94 \pm 1,99^*$
В-лимфоциты	CD20	$10,15 \pm 0,16$	$17,44 \pm 0,64^*$	$12,40 \pm 0,52$	$26,35 \pm 1,92^*$	$11,56 \pm 0,61$
	CD72	$10,10 \pm 0,39$	$15,67 \pm 0,56^*$	$10,18 \pm 0,35$	$18,56 \pm 2,34^{**}$	$10,34 \pm 1,40$
	mIgM	$5,13 \pm 0,18$	$14,22 \pm 0,32^*$	$8,89 \pm 0,26^{**}$	$29,14 \pm 2,18^*$	$13,13 \pm 0,99^{**}$
	mIgG	$6,54 \pm 0,48$	$14,17 \pm 0,31^*$	$8,94 \pm 0,22^{***}$	$21,65 \pm 1,15^*$	$12,88 \pm 1,60^{**}$

БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего ( $\pm m$ )

\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,05$  (по сравнению со здоровыми донорами)

Т-клеточного звена иммунной системы у этих пациентов.

При изучении содержания натуральных киллеров в крови больных атопической БА выявлено увеличение количества активированных НК-клеток (CD56<sup>+</sup>-лимфоциты). У больных ХОБЛ наблюдалось выраженное повышение содержания в крови обеих субпопуляций лимфоцитов – CD56 и CD16 ( $p < 0,0001$ ). Резкое увеличение содержания НК-клеток при ХОБЛ, предположительно, связано с тем, что их пролиферацию усиливают интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  – цитокины, синтез которых существенно повышен при ХОБЛ [6, 7].

Исследование содержания В-лимфоцитов в периферической крови больных в стадию обострения как при БА, так и при ХОБЛ демонстрирует увеличение всех дифференцированных форм В-лимфоцитов. Общее содержание В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) увеличивается у больных атопической БА в стадии обострения более чем в 1,5 раза. Количество примированных антигеном В-лимфоцитов (CD72<sup>+</sup>) также повышено в 1,5 раза относительно показателя здоровых доноров. У больных ХОБЛ содержание этих форм лимфоцитов было еще выше. Что касается стадии ремиссии БА и ХОБЛ, уровень маркеров CD20<sup>+</sup> и CD72<sup>+</sup> В-лимфоцитов практически не отличался от показателей здоровых людей. Анализ содержания в периферической крови зрелых В-клеток, несущих mIgM и mIgG, показал их существенное увеличение независимо от стадии заболевания в обеих группах больных.

Из представленных результатов следует: при обострении БА и ХОБЛ наблюдается существенное повышение количества В-лимфоцитов всех стадий дифференцировки, что свидетельствует об активации В-клеточного звена иммунной системы в целом. Значимое повышение содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные иммуноглобулины, позволяет, в свою очередь, утверждать, что у больных БА и ХОБЛ В-клеточная активация является отражением постоянно поддерживаемого процесса антигенной стимуляции с хроническим течением.

Анализ изменений основных популяций лимфоцитов у больных БА и ХОБЛ позволил выявить следующие особенности:

1) при БА как в стадии ремиссии, так и в период обострения наблюдается уменьшение общего количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) за счет субпопуляций Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, причем содержание последних снижается в большей степени. У больных ХОБЛ

независимо от стадии заболевания, напротив, отмечено существенное увеличение содержания в крови цитотоксических Т-лимфоцитов;

2) при БА наблюдается повышение уровня только CD56<sup>+</sup>-лимфоцитов, в то время как содержание CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов находится в пределах нормы или даже снижено. У больных ХОБЛ происходит резкое повышение содержания в крови обеих субпопуляций НК-клеток независимо от стадии заболевания;

3) изменения В-клеточного звена иммунной системы у больных БА и ХОБЛ можно охарактеризовать как однонаправленные. При обоих заболеваниях в стадии ремиссии, в отличие от стадии обострения, не наблюдается достоверных изменений в содержании в периферической крови общего количества В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>), а также лимфоцитов, экспрессирующих CD72-антигены. В то же время количество зрелых В-лимфоцитов, начавших синтез антител и экспрессирующих иммуноглобулины на клеточной мембране (mIgM<sup>+</sup>-лимфоциты), как и mIgG<sup>+</sup>-лимфоцитов, оказывается увеличенным у больных БА и ХОБЛ не только в период обострения, но и в стадии ремиссии.

Таким образом, при БА независимо от стадии заболевания понижается содержание Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) преимущественно за счет уменьшения количества цитотоксических клеток (CD8<sup>+</sup>). Напротив, для больных ХОБЛ независимо от стадии заболевания характерно резкое увеличение содержания в крови цитотоксических лимфоцитов, в том числе цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток. Возможно, именно резкое повышение цитотоксических лимфоцитов в организме больных ХОБЛ играет ведущую роль в повреждении легочной ткани и быстром развитии эмфиземы и пневмосклероза.

Анализ содержания в крови больных лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены (табл. 2), показал, что и у больных ХОБЛ, и у больных БА независимо от стадии заболевания повышено содержание CD25<sup>+</sup>- и CD71<sup>+</sup>-лимфоцитов. При этом содержание HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови больных существенно увеличивалось только в стадию обострения. Характерно, что при обострении ХОБЛ содержание в крови активированных форм лимфоцитов было существенно выше, чем при обострении БА.

У больных БА независимо от стадии заболевания наблюдался достоверный прирост количества активированных В-лимфоцитов (CD23<sup>+</sup>) по сравнению со здоровыми донорами. У больных



**Таблица 2.** Характеристика активационных маркеров лимфоцитов периферической крови больных атопической БА и ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания, %

Маркер активации	Здоровые доноры (n=24)	Больные БА (n=49)		Больные ХОБЛ (n=37)	
		в стадии обострения (n=27)	в стадии ремиссии (n=22)	в стадии обострения (n=22)	в стадии ремиссии (n=15)
CD23	5,29 ± 0,30	13,26 ± 0,36 p < 0,001	9,76 ± 0,39 p < 0,05	17,85 ± 2,53 p < 0,001	6,38 ± 0,63
CD25	6,04 ± 0,24	15,70 ± 0,37 p < 0,001	11,83 ± 0,26 p < 0,01	22,81 ± 2,54 p < 0,001	12,34 ± 1,35 p < 0,01
CD71	6,32 ± 0,21	13,11 ± 0,77 p < 0,001	11,3 ± 0,34 p < 0,01	22,91 ± 2,26 p < 0,001	12,38 ± 2,19 p < 0,01
HLA-DR	11,83 ± 0,30	23,85 ± 0,65 p < 0,001	12,92 ± 0,29	29,18 ± 0,72 p < 0,001	11,67 ± 2,15
CD54	5,55 ± 0,33	27,92 ± 1,55 p < 0,001	26,29 ± 0,69 p < 0,001	15,91 ± 2,79 p < 0,001	15,56 ± 2,31 p < 0,001
CD95	4,42 ± 0,20	3,74 ± 0,68	7,74 ± 0,32 p < 0,01	15,04 ± 1,06 p < 0,001	13,64 ± 1,84 p < 0,01
CD178	9,22 ± 1,04	13,85 ± 1,09 p < 0,01	–	4,82 ± 2,34 p < 0,05	–
CD25/CD95	1,43 ± 0,06	3,17 ± 0,45 p < 0,01	1,20 ± 0,08 p < 0,05	1,05 ± 0,13	1,00 ± 0,19
HLA-DR/CD95	3,04 ± 0,33	5,23 ± 0,64 p < 0,01	1,75 ± 0,01 p < 0,01	1,95 ± 0,14 p < 0,01	1,14 ± 0,49 p < 0,01

БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

ХОБЛ существенное повышение содержания в крови CD23<sup>+</sup>-лимфоцитов происходило в стадии обострения заболевания. Полученные результаты не позволяют считать повышение содержания в крови CD23<sup>+</sup>-лимфоцитов патогномичным только для атопических заболеваний, в частности БА.

И при ХОБЛ, и при БА независимо от стадии заболевания отмечено существенное увеличение в крови содержания лимфоцитов, экспрессирующих рецептор адгезии CD54 (ICAM-1), что, по-видимому, отражает повышенную готовность лимфоцитов крови к миграции в ткань и их взаимодействие с антигенпрезентирующими клетками. В среднем уровень CD54<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови больных атопической БА был почти вдвое выше, чем у больных ХОБЛ.

Интересные результаты получены при оценке содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы индукции Fas-зависимого апоптоза CD95 и лиганда к этому рецептору CD178. У больных БА в стадии обострения по сравнению со здоровыми донорами содержание в крови лимфоцитов, экспрессирующих Fas-антиген,

имело тенденцию к понижению, при этом содержание в крови CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов существенно возрастало. У больных ХОБЛ независимо от стадии заболевания содержание в крови лимфоцитов, экспрессирующих Fas-антиген, резко увеличивалось. Содержание в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих Fas-лиганд CD178, исследовали только в группах больных с обострением заболевания. Оказалось, что у больных БА содержание в крови CD178<sup>+</sup>-лимфоцитов было существенно выше, чем у здоровых людей, в то время как у больных ХОБЛ этот показатель был вдвое ниже, чем у здоровых доноров.

Для оценки изменений в иммунной системе приоритетное значение имеет не абсолютное количество лимфоцитов, экспрессирующих конкретные маркеры, а изменение функциональной активности лимфоцитов, сопряженное с соотношением маркеров CD25/CD95 и HLA-DR/CD95 в популяции [8]. Результаты нашего исследования показали, что при обострении БА соотношение CD25/CD95 увеличено в 2,5 раза по сравнению с соответствующими параметрами

здоровых доноров. Это отражает более высокую готовность клеток вступить на путь пролиферации и дифференцировки, а не активационного апоптоза. Соотношение HLA-DR/CD95 в период обострения БА по сравнению со здоровыми донорами также было увеличено, что указывает на превышение готовности клеток к приобретению позднего дифференцировочного антигена HLA-DR над готовностью клеток вступить на путь активационного апоптоза. Из сопоставления степени повышения CD25/CD95 по сравнению с HLA-DR/CD95 следует, что в ходе обострения БА процессы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов преобладают над процессами активационного апоптоза.

Иной характер активационных соотношений CD25/CD95 и HLA-DR/CD95 наблюдался при ремиссии БА. Соотношение CD25/CD95 уменьшалось, что, с одной стороны, свидетельствует о снижении остроты процесса, а с другой – отражает преобладание повышенной готовности лимфоцитов к индукции Fas-опосредованного апоптоза (CD95) над их готовностью к пролиферации (CD25). Нарушение баланса CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов и HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов при ремиссии БА проявлялось в виде достоверного снижения показателя HLA-DR/CD95 до  $1,75 \pm 0,01$  у больных БА по сравнению с  $3,04 \pm 0,33$  у здоровых доноров. Если говорить о направлении перестройки иммунной системы, в данном случае мы наблюдаем преобладание процессов активационного апоптоза лимфоцитов (CD95) над их готовностью к дифференцировке и приобретению позднего дифференцировочного антигена (HLA-DR). По видимому, для периода ремиссии БА характерно формирование иммунологической анергии.

У больных ХОБЛ независимо от стадии заболевания не отмечено изменения соотношения CD25/CD95, а соотношение HLA-DR/CD95 было ниже, чем у здоровых людей. Это может быть связано с высоким содержанием в крови больных ХОБЛ CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов, характерным для активации иммунной системы [6].

При оценке полученных результатов необходимо учитывать, что развитие Fas-индуцированного апоптоза происходит только после взаимодействия Fas-антигена с Fas-лигандом [7, 8]. В этой связи несмотря на более высокое содержание CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови больных ХОБЛ по сравнению с обследованными больными БА можно предположить, что из-за низкого содержания лимфоцитов, экспрессирующих Fas-антиген, для ХОБЛ

характерен более низкий уровень апоптоза лимфоцитов, чем для БА.

Сравнительный анализ результатов изучения активационных маркеров лимфоцитов при БА и ХОБЛ позволил выявить следующие особенности:

1) обострение при обоих заболеваниях приводит к существенному повышению содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих активационные антигены CD23, CD25, CD71 и HLA-DR;

2) в стадию ремиссии у больных атопической БА и ХОБЛ сохраняется повышенное содержание лимфоцитов, несущих на поверхности ранние активационные антигены CD25 и CD71. Эти изменения можно объяснить тем, что клиническая ремиссия при обоих заболеваниях не сопровождается полной иммунологической ремиссией, то есть иммунопатологические процессы не «выключаются»;

3) содержание в крови больных БА CD23<sup>+</sup>-лимфоцитов, экспрессирующих низкоаффинный рецептор к иммуноглобулину E, оставалось повышенным не только в стадию обострения, но и ремиссии, тогда как у больных ХОБЛ в период ремиссии и у здоровых доноров этот показатель практически не различался;

4) содержание в крови больных БА и ХОБЛ CD54<sup>+</sup>-лимфоцитов повышалось независимо от стадии заболевания, однако у больных БА этот показатель был почти вдвое выше, чем при ХОБЛ. Более высокое содержание в крови больных БА лимфоцитов, экспрессирующих молекулу адгезии ICAM-1, может быть связано с особенностями цитокинового профиля у больных БА [9, 10].

Таким образом, изменения в иммунной системе, развивающиеся при ХОБЛ и при БА, имеют ряд существенных различий в первую очередь за счет существенного повышения содержания цитотоксических лимфоцитов в крови больных ХОБЛ. Можно предположить, что именно высокий цитотоксический потенциал иммунной системы больных ХОБЛ служит причиной повреждения легочной ткани, вызывая развитие пневмосклероза и эмфиземы легких. Высокая активность цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток, по всей видимости, является одним из факторов наследственной предрасположенности к развитию ХОБЛ. В свою очередь, высокая «выживаемость» цитотоксических лимфоцитов у больных ХОБЛ может быть объяснена снижением их апоптоза из-за низкой экспрессии Fas-лиганда. ☺



## Литература (References)

1. Global Initiative for Chronic Obstruction Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2007). Available from: www.goldcopd.com
2. Порядин ГВ, Салмаси ЖМ, Зильбер ИЕ. Особенности поверхностного фенотипа лимфоцитов при ХОБЛ. В: Материалы X Международного конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». Казань, 20–23 мая 2009 г. с. 304. (Poryadin GV, Salmasi ZhM, Zil'ber IE. Characteristic of surface lymphocytes phenotype in COPD. In: Proceedings of the X International Congress "Contemporary issues of allergology, immunology and immunopharmacology"; 2009 May 20–23; Kazan, Russia. p. 304. Russian).
3. Порядин ГВ, Салмаси ЖМ, Макаров АИ. Механизмы регуляции экспрессии поверхностных структур дифференцированного лимфоцита. Иммунология. 1997;(3):4–8. (Poryadin GV, Salmasi ZhM, Makarkov AI. [Surface structures expression regulatory mechanisms in differentiated lymphocyte]. Immunologiya. 1997;(3):4–8. Russian).
4. Казимирский АН, Салмаси ЖМ, Журавлева НЕ, Семенова ЛЮ, Порядин ГВ, Алиева ЗО. Особенности иммунного ответа в процессе развития воспаления при атопии. Клиническая патофизиология. 2002;(1):5–11. (Kazimirskiy AN, Salmasi ZhM, Zhuravleva NE, Semenova LYu, Poryadin GV, Alieva ZO. [Characteristics of immune response in atopic inflammation]. Klinicheskaya patofiziologiya. 2002;(1):5–11. Russian).
5. Фримель Г, ред. Иммунологические методы. [Перевод с нем.]. М.: Медицина; 1987. 472 с. (Friemel H, editor. Immunological working methods. Moscow: Meditsina; 1987. 472 p. Russian).
6. Harnett M, Rigley K. The role of G-proteins versus protein tyrosine kinases in the regulation of lymphocyte activation. Immunol Today. 1992;13(12):482–6.
7. Stalder T, Hahn S, Erb P. Fas antigen is the major target molecule for CD4<sup>+</sup> T cell-mediated cytotoxicity. J Immunol. 1994;152(3):1127–33.
8. Robertson MJ, Cameron C, Lazo S, Cochran KJ, Voss SD, Ritz J. Costimulation of human natural killer cell proliferation: role of accessory cytokines and cell contact-dependent signals. Nat Immun. 1996–1997;15(5):213–26.
9. Schwarting R, Castello R, Moldenhauer G, Pezzutto A, von Hoegen I, Ludwig WD, Parnes JR, Dörken B. Human Lyb-2 homolog CD72 is a marker for progenitor B-cell leukemias. Am J Hematol. 1992;41(3):151–8.
10. Howard LM, Reen DJ. CD72 ligation regulates defective naive newborn B cell responses. Cell Immunol. 1997;175(2):179–88.

# Clinical and immunological correlations in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma

Shuganov E.G. • Raspopina N.A. • Salmasi Zh.M.

**Shuganov Evgeniy Grigor'evich** – MD, PhD, Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>  
 ✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.  
 Tel.: +7 (909) 988 34 55.  
 E-mail: shuganov.evgeniy@yandex.ru

**Raspopina Natal'ya Avtandilovna** – MD, PhD, Professor, Internal and Occupational Diseases and Pulmonology Department<sup>2</sup>

**Salmasi Zhean Mustafaevich** – MD, PhD, Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology<sup>3</sup>

**Background:** To improve differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (BA), identification of new biological markers is needed.

**Aim:** To differentiate between COPD and BA using modern immunological methods.

**Materials and methods:** Surface markers of peripheral blood lymphocytes were studied in patients with COPD (n=37) and BA (n=49) exacerbation. Immunological status was also assessed in 24 healthy controls.

**Results:** In both COPD and BA, typical inflammatory changes of T-lymphocytes, B-lymphocytes and NK-cells counts were found. Lymphocyte surface phenotype changes were significantly

different in COPD and BA. In COPD, a significant elevation of blood cytotoxic T-lymphocytes (CD8<sup>+</sup>) up to 34% was demonstrated; on the contrary, in BA patients, cytotoxic T-lymphocytes (CD8<sup>+</sup>) decreased to 21%. CD16<sup>+</sup> lymphocytes (NK-cells) were significantly increased (up to 33%) in COPD patients and corresponded to normal values in BA (~10%).

**Conclusion:** Differences in biological markers in COPD and BA reflect distinct pathogenesis of the diseases and may be used for differential diagnosis.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, bronchial and pulmonary immune inflammation, cytotoxic lymphocytes.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation



# Влияние фототерапии на клиническое течение бронхиальной астмы

Островский Е.И. • Карандашов В.И. • Шатохина С.Н. • Санина Н.П. • Рыжкова О.Ю. • Катломина Е.М. • Палеев Н.Р.

**Островский Евгений Игоревич** – канд. мед. наук, заведующий терапевтическим отделением № 1<sup>1</sup>  
✉ 125464, Московская обл., Клинский район, село Селинское, 106, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (916) 741 81 63.  
E-mail: ostrovskyei@mail.ru

**Карандашов Владимир Иванович** – д-р мед. наук, профессор, академик РАЕН, руководитель отделения лазерных биотехнологий и клинической фармакологии<sup>2</sup>

**Шатохина Светлана Николаевна** – д-р мед. наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией<sup>1</sup>

**Санина Наталья Петровна** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Рыжкова Оксана Юрьевна** – врач поликлиники<sup>1</sup>

**Катломина Елена Михайловна** – млад. науч. сотр. кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Палеев Николай Романович** – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Актуальность.** Противовоспалительное и иммуномодулирующее действие фототерапии подтверждено при миокардитах, хронической обструктивной болезни легких, ряде аутоиммунных и других заболеваний. Существуют единичные работы об использовании этого метода у больных бронхиальной астмой (БА).

**Цель** – оценить влияние фототерапии синим и красным светом на клиническое течение БА.

**Материал и методы.** 480 больных, поступивших в стационар с легким (44,5%) и тяжелым (55,5%) обострением персистирующей БА средней тяжести, были рандомизированно распределены в опытную группу (n=250), в которой наряду с традиционными методами лечения обострения БА использовали фототерапию синим (n=220) или красным (n=30) светом, и в контрольную группу (n=230), в которой пациенты получали стандартное лечение. Фототерапия синим (светодиодный аппарат Солярис) и красным (гелий-неоновый лазер) светом проводилась по следующей схеме: длительность процедуры – 30 минут, количество сеансов – от 5 до 7 через 2–3 дня.

**Результаты.** У больных с обострением БА, леченных с использованием фототерапии, по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию, происходила более быстрая выраженная положительная динамика клинических симптомов по общему астма-счету, достигавшая максимальных значений на 7–10-й день при легком обострении и на 10–14-й – при тяжелом. При этом терапевтический эффект в случае применения фототерапии синим светом оказался выше, чем в группе больных, получавших лечение красным светом. Период трехлетнего наблюдения подтвердил эффективность фототерапии в достижении контроля БА: полный контроль над заболеванием отмечался в 1,3 раза чаще, а количество госпитализаций в течение года было на 34,8% меньше, чем в группе получавших стандартную терапию.

**Заключение.** Применение фототерапии синим и красным светом имеет выраженное положительное влияние на клиническое течение БА, что проявляется ускорением наступления ремиссии, сокращением сроков и частоты госпитализации.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, фототерапия, клинические показатели, эффективность.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Государственный научный центр лазерной медицины ФМБА РФ»; 121165, г. Москва, ул. Студенческая, 40, Российская Федерация



**Б**ронхиальная астма (БА) вследствие широкой распространенности и неуклонно возрастающей, особенно в странах с развитой промышленностью, заболеваемости представляет одну из важнейших проблем современной медицины. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около 300 млн больных БА, из них 250 тысяч ежегодно умирают по причинам, связанным с заболеванием [1]. В России распространенность БА среди взрослого населения варьирует от 5,6 до 12,1% [2].

Для течения БА характерно наличие обострений разной степени выраженности [3]. Клетки бронхиального эпителия распознают свое механическое окружение, экспрессируют различные воспалительные белки и высвобождают цитокины, хемокины и липидные медиаторы. Эпителиальные клетки взаимодействуют с вирусами и поллютантами [4].

Помимо воспалительных реакций в дыхательных путях больных БА происходят характерные структурные изменения в виде ремоделирования бронхов. Эти изменения зависят от степени тяжести заболевания и приводят к трудно обратимому сужению дыхательных путей [4], представляющему собой универсальный заключительный этап патогенеза БА. При тяжелой форме БА вследствие структурных изменений в дыхательных путях может развиваться прогрессирующая бронхиальная обструкция, не полностью обратимая под действием проводимой терапии [5].

Рядом исследователей было показано противовоспалительное и иммуномодулирующее действие фототерапии при миокардитах, хронической обструктивной болезни легких и других заболеваниях [2].

Целью исследования было изучение эффективности квантовой гемотерапии в комплексном лечении БА.

## Материал и методы

По единому протоколу открытого сравнительного проспективного рандомизированного исследования обследованы 480 больных с обострением персистирующей БА средней тяжести, из них у 44,5% было легкое обострение, у 55,5% – тяжелое. Основными критериями включения пациентов в исследование было наличие у них обострения БА, персистирующей БА средней тяжести, возраст от 18 до 75 лет, отсутствие других тяжелых соматических заболеваний, беременности. Группы были сопоставимы по социально-демографическим и клиническим признакам. Большинство пациентов были работающими.

У всех больных при поступлении в стационар наблюдался респираторный синдром различной степени выраженности, который характеризовался появлением или учащением приступов удушья, в том числе ночных приступов, количество которых росло с увеличением степени тяжести БА. У больных с легким течением БА клинические проявления, изменения цитокинового статуса, цитогенетических показателей, маркеров эндогенной метаболической интоксикации были минимальными и устранялись под влиянием базисной терапии.

Основная группа исследования включала 250 пациентов, у которых лечение обострений БА проводилось по традиционной схеме с использованием фототерапии. Контролем эффективности их лечения были 230 пациентов, получавших стандартную терапию. Опытная группа была разделена на две подгруппы: у 220 пациентов применялась фототерапия синим светом и у 30 – красным светом гелий-неонового лазера.

Для проведения фототерапии синим светом применялся светодиодный аппарат Солярис, длительность процедуры составила 30 минут, количество сеансов варьировало от 5 до 7, сеансы проводились через 2–3 дня. Для фототерапии красным светом применялся гелий-неоновый лазер с такой же кратностью процедур.

Все больные имели установленный диагноз БА средней тяжести. Продолжительность болезни была не менее 2 лет, частота обострений составила  $3,2 \pm 0,4$  раза в год в основной группе и  $3,5 \pm 0,8$  – в контрольной.

## Результаты

У всех больных диагноз БА был подтвержден и клинически, и функционально (с помощью спирометрии и теста на обратимость бронхообструкции  $\beta_2$ -агонистом короткого действия). Средний возраст, в котором появились симптомы БА, составил  $34,4 \pm 2,2$  года. Длительность заболевания варьировала от 3 до 45 лет (в среднем  $14,9 \pm 2,4$  года). Все больные имели признаки недостаточно контролируемого заболевания.

У  $45,7 \pm 7,3\%$  больных частота обострений составляла 3–4 раза в год, у  $32,6 \pm 6,9\%$  – более 4 раз в год. Все больные обращались за неотложной помощью в течение последнего года: 1–2 раза в год –  $34,8 \pm 7,0\%$ , 3–4 раза –  $47,8 \pm 7,4\%$ , более 4 раз –  $17,4 \pm 5,6\%$ . Лишь  $6,5 \pm 3,4\%$  не госпитализировались в течение последнего года, 1–2 раза в год госпитализировались  $58,7 \pm 7,3\%$ , 3–4 раза –  $19,6 \pm 5,8\%$ , более 4 раз в год –  $15,2 \pm 5,3\%$ . Следует отметить значительную длительность обострений – средняя

продолжительность обострения составила у  $30,4 \pm 6,8\%$  21–30 дней, у  $26,1 \pm 6,5\%$  – более 30 дней, у  $43,5 \pm 7,3\%$  – 14–21 день.

Бронхолитики короткого действия нивелировали симптомы у  $67,4 \pm 6,9\%$ , а у  $32,6 \pm 6,9\%$  больных были неэффективны. Большинство ( $65,2 \pm 7,0\%$ ) больных предпринимали попытку уменьшить дозу глюкокортикостероидов, что у 26% из них приводило к ухудшению состояния. Количество дней нетрудоспособности за последний год составило  $64,6 \pm 6,3$  дня.

Исследуемые больные имели проявления атопии и других аллергических заболеваний. Сезонность проявлений БА определялась у  $63,0 \pm 7,1\%$ , на связь симптомов с аллергенами указывали  $56,5 \pm 7,3\%$ , респираторные заболевания вызывали симптомы обострения БА у  $71,7 \pm 6,6\%$ . Большинство ( $78,3 \pm 6,1\%$ ) пациентов считали, что физические нагрузки способствуют возникновению или ухудшению симптомов БА. Наличие сопутствующей аллергической патологии отмечали  $41,3 \pm 7,3\%$ , среди них большинство имели аллергический ринит –  $52,6 \pm 11,5\%$ , полипозный этмоидит –  $15,8 \pm 8,4\%$ , аллергический конъюнктивит –  $10,5 \pm 7,0\%$ , атопический дерматит –  $10,5 \pm 7,0\%$ , аллергический контактный дерматит –  $10,5 \pm 7,0\%$ . Проявления аллергии в детстве отмечали  $13,0 \pm 5,0\%$ , непереносимость аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств –  $19,6 \pm 5,8\%$ . Семейный анамнез аллергических заболеваний выявлен у  $32,3 \pm 8,4\%$  больных.

Согласно результатам опроса, пациенты были довольно плохо осведомлены о причинах развития БА: только 17% больных знали о роли аллергического воспаления в развитии заболевания, в то время как 65% были уверены, что лечение должно быть направлено на причину заболевания. Более трети опрошенных (35%) считали, что при лечении БА можно ограничиться симптоматическими средствами.

Тяжесть БА пациенты оценивали по проявлениям и течению заболевания. По мнению 24% пациентов, они имели тяжелые симптомы БА, 43% – средней тяжести. О наличии легких проявлений течения заболевания сообщили 23%, а о полном их отсутствии в период ремиссии – 10%. По данным опроса, днем БА проявляется в виде кашля у 81% респондентов, хрипов – 87%, одышки – 65%, ощущения сжатия в груди – 34%. У каждого второго пациента названные симптомы возникали после физических нагрузок. Согласно данным нашего исследования, 70% пациентов просыпались ночью из-за симптомов БА. При этом 31% больных просыпались каждую ночь, 43% опрошенных жаловались на ночные симптомы БА хотя бы раз в неделю.

Изучение влияния БА на уровень физической и социальной активности показало, что 43% больных имеют серьезные ограничения в выборе работы и были вынуждены сменить профессию, что отразилось на их материальном положении; более половины (53%) указывают на наличие значительных ограничений в выборе профессии.

Интегральным показателем качества комплексного лечебного и реабилитационного процесса является способность выдерживать бытовые и профессиональные физические нагрузки. На вопрос, что ограничивает их двигательную активность, пациенты ответили следующим образом: быстрая утомляемость – 42%, одышка – 29%, кашель – 24%, страх возникновения одышки – 4%, появление сухих свистящих хрипов – 1%.

Жалобы, связанные с основным заболеванием, были ведущими, однако в периоде обострения отмечалась высокая частота жалоб астено-невротического характера: невротические расстройства выявлены у 62,1%, повышенная утомляемость – 56,3%, трудности в общении – 54,4%, астения – 33,9%. В периоде ремиссии невротические расстройства наблюдались у 32,4% больных, повышенная утомляемость и астения – у 26,5 и 17,6% соответственно, трудности в общении – у 14,7%. Анализ анамнестических данных позволил выявить высокую частоту перинатальной патологии среди обследованных; неблагоприятное течение беременности и родов отмечалось у 53,3% пациенток.

Основными триггерными факторами, вызвавшими обострение заболевания, были: физическая нагрузка (52,5%), психоэмоциональная нагрузка (42,3%), частые острые респираторные заболевания (34,6%), вдыхание резких запахов и табачного дыма (32,8%), изменение метеоситуации (28,5%). В структуре сопутствующих заболеваний у 86,1% пациентов отмечалась патология ЛОР-органов. Патологические процессы органов пищеварения диагностированы у 37,9% больных БА.

Анализ функционального состояния гипофизарно-надпочечниковой системы обнаружил разнонаправленные изменения в разные периоды болезни. В фазу обострения отмечалось повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) в сыворотке крови до  $54,38 \pm 7,67$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о повышенной функциональной активности гипофиза вследствие стрессовой нагрузки. При этом реакция гипофизарно-надпочечниковой системы (с повышением уровня АКТГ) при интермиттирующей БА была незначительной. При персистирующем течении заболевания отмечалось достоверное повышение уровня АКТГ при легкой степени тяжести и его





снижение при среднетяжелом и тяжелом течении. Анализ зависимости уровня кортизола от степени тяжести БА позволил установить достоверное снижение этого показателя при персистирующей БА (по сравнению с контролем), что свидетельствует о недостаточном адаптационном потенциале у этих больных.

Реакция эндогенных опиоидных систем при БА зависела от периода заболевания. При обострении БА наблюдалось увеличение уровня  $\beta$ -эндорфина до  $1,32 \pm 0,44$  нг/мл, что в 4,5 раза выше показателя у больных контрольной группы. Отмечена недостаточная реакция эндорфиновой системы, что может вызывать хронизацию стресса у этих пациентов. В фазе ремиссии уровень  $\beta$ -эндорфина практически не отличался от показателя здоровых и составлял  $0,30 \pm 0,01$  нг/мл ( $p > 0,05$ ). Наиболее высокие уровни  $\beta$ -эндорфина наблюдались при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания ( $p < 0,05$ ). Выявлен половой диморфизм реактивности системы опиоидов: у мужчин был значительно более высокий уровень, чем у женщин ( $1,65 \pm 0,59$  и  $0,41 \pm 0,05$  нг/мл соответственно,  $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о значительно более выраженной стрессовой реакции у мужчин. Прямая взаимосвязь между уровнем  $\beta$ -эндорфина и кортизолом сыворотки крови ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,01$ ) усиливалась в фазу обострения БА ( $r = 0,605$ ,  $p < 0,05$ ). Это говорит о сохранении регулирующей роли системы эндорфинов, влияющей на продукцию кортизола в условиях стресса и компенсаторное повышение нейропептида на фоне недостаточной реакции коры надпочечников.

Выявленные изменения выражались в повышении уровня гипофизарных гормонов в периоде обострения БА: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) имел тенденцию к повышению у всех больных, лютеинизирующий гормон (ЛГ) преимущественно повышался у женщин ( $p < 0,05$ ). В фазе ремиссии сохранялась тенденция к повышению уровня ФСГ у обоих полов, снижение уровня ЛГ было более вероятно в группе женщин ( $p < 0,05$ ). Выявлено повышение уровня пролактина в стадию ремиссии БА у мужчин ( $507,30 \pm 26,67$  мМЕ/л,  $p < 0,05$ ). Высокие показатели пролактина в фазе ремиссии БА наряду с компенсаторной гиперкортизолемией свидетельствовали о повышении адаптационного потенциала. Изменялся уровень стероидов: отмечено снижение тестостерона у мужчин независимо от стадии заболевания и его повышение у женщин; эстрадиол, напротив, повысился у мужчин в периоде обострения и снизился у женщин в обеих фазах заболевания.

В гипофизарно-гонадном комплексе выявлены нарушения взаимосвязей центральных

регулирующих гормонов и половых стероидов. Изменение уровня половых гормонов в большинстве случаев не сопровождалось сигналами органов-мишеней и свидетельствовало о включении этих гормонов в процессы нейроэндокринной регуляции организма. Корреляционные связи АКТГ и ЛГ ( $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$ ), АКТГ и эстрадиола ( $r = -0,38$ ,  $p < 0,05$ ), пролактина и кортизола ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,01$ ),  $\beta$ -эндорфина и ФСГ ( $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$ ) подтверждают данные выводы. Выявлено наличие обратной взаимосвязи между тяжестью БА и уровнями ФСГ ( $r = -0,36$ ,  $p < 0,05$ ) и пролактина ( $r = -0,74$ ,  $p < 0,05$ ), а также прямой взаимосвязи между тяжестью БА и уровнем тестостерона ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, с ростом тяжести БА увеличивалась выраженность гормонального дисбаланса, что проявлялось слабой реакцией ФСГ и пролактина и свидетельствовало о несостоятельности адаптационного потенциала на гипофизарном уровне. Повышение уровня тестостерона, физиологически тесно связанного с кортизолом, имело компенсаторное значение при гипокортизолемии в периоде обострения. Недостаточная реакция ФСГ при тяжелом течении заболевания отчасти объясняла более высокий уровень  $\beta$ -эндорфина, что имело компенсаторный характер. Корреляционные взаимосвязи гормонов с показателями иммунитета свидетельствовали о системном характере стресса и нарушении адаптации.

Из сопутствующих патологий у больных наблюдались артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хронический холецистит, остеохондроз позвоночника.

Статус курения у исследуемых больных имел следующие особенности: никогда не курили  $67,4 \pm 6,9\%$ , курили в прошлом  $15,2 \pm 5,3\%$ , курят в настоящее время  $17,4 \pm 5,6\%$ . Индекс курящих составил  $10,3 \pm 3,6$  (пачка/лет). Находились под влиянием пассивного курения в детстве  $41,3 \pm 7,3\%$  больных.

Все пациенты получали базисную терапию (в зависимости от тяжести течения БА): ингаляционный глюкокортикостероид беклометазона дипропионат,  $\beta_2$ -агонист пролонгированного действия салметерол и при необходимости  $\beta_2$ -агонист короткого действия сальбутамол.

В табл. 1 приведены показатели уровня контроля БА в начале наблюдения. Отметим, что больные с выраженным воспалением дыхательных путей достоверно чаще жаловались на наличие дневных симптомов БА и необходимость применения быстроедействующих  $\beta_2$ -агонистов, у них была выше частота обострений БА, приводивших к внеплановым визитам к аллергологу и госпитализации.

**Таблица 1.** Показатели контроля БА до начала лечения, баллы

Параметр	Клиническая группа		p
	стандартная терапия	стандартная терапия + фототерапия	
Симптомы заболевания дневные	3,10±0,20	2,30±0,27	<0,05
Симптомы заболевания ночные	1,80±0,21	1,20±0,19	НВ
Применение быстродействующих β2-агонистов при необходимости	2,80±0,20	2,00±0,23	<0,05
Ограничение физической активности	1,90±0,23	1,50±0,22	НВ
Частота госпитализаций в год	2,90±0,20	2,20±0,19	<0,05
Частота обострений в год	3,20±0,15	2,60±0,15	<0,05
Частота внеплановых визитов к аллергологу	2,20±0,21	1,50±0,25	<0,05
Сумма баллов клинических признаков контроля заболевания	17,50±0,98	14,20±1,06	<0,05

НВ – статистически достоверных различий не выявлено

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

**Таблица 2.** Показатели контроля БА после курса терапии, баллы

Параметр	Клинические группы			p
	стандартная терапия	стандартная терапия + ФГТК	стандартная терапия + ФГТС	
Симптомы заболевания дневные	2,80±0,23	2,10±0,22	1,80±0,24	<0,05
Симптомы заболевания ночные	1,60±0,21	1,30±0,21	0,90±0,22	<0,05
Применение быстродействующих β2-агонистов при необходимости	2,50±0,22	2,30±0,23	1,90±0,25	НВ
Ограничение физической активности	1,70±0,25	1,50±0,21	1,40±0,23	НВ
Частота госпитализаций в год	2,60±0,14	2,30±0,17	1,90±0,20	<0,05
Частота обострений в год	2,90±0,14	2,50±0,13	2,40±0,17	<0,05
Частота внеплановых визитов к аллергологу	2,00±0,19	1,12±0,21	1,10±0,24	<0,05
Сумма баллов клинических признаков контроля заболевания	14,60±0,96	11,90±1,01	11,20±1,05	<0,05

ФГТК – фототерапия красным светом, ФГТС – фототерапия синим светом, НВ – статистически достоверных различий не выявлено

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

Данные об эффективности контролирующей терапии у больных БА представлены в табл. 2. В результате проведенного лечения у больных с обострением БА наблюдалась быстрая выраженная положительная динамика клинических симптомов

по общему астма-счету (уменьшение выраженности и частоты проявлений), которая достигала максимальных значений на 7–10-й день при легком обострении заболевания и на 10–14-й день – при тяжелом. По положительной динамике симптомов эффективность лечения в группах была сопоставимой: в конце 4-й недели общий астма-счет составлял 0,5±0,3 балла в группе больных, леченных по традиционной схеме, и 0,6±0,2 балла в группе пациентов, получавших стандартную терапию с использованием фототерапии (межгрупповые различия не достигли уровня статистической значимости). Однако исчезновение симптомов БА происходило достоверно быстрее у больных опытной группы. У пациентов с легким обострением БА симптомы купировались на 7-й день, с тяжелым – на 10-й (p<0,05).

В конце наблюдения только у 10% пациентов основной группы и у 13,8% контрольной группы сохранялись единичные (в течение недели) приступы удушья небольшой интенсивности, которые полностью снимались приемом 1–2 доз салбутамола. Слабо выраженная одышка беспокоила 13,3% пациентов основной группы и 16,7% – контрольной (p>0,05). До конца 2-й недели у всех пациентов прекратились ночные симптомы БА. У 13,7% пациентов основной группы сохранялся кашель с мокротой. У 16,3% больных контрольной группы кашель был преимущественно сухой, редко с небольшим количеством слизистой мокроты. У 16,6% пациентов основной группы и 23,6% контрольной (p>0,05) отмечались единичные сухие хрипы, непостоянные или на форсированном дыхании. В начале 5-й недели снизилась частота использования салбутамола – в среднем до 2,9±0,3 дозы в неделю в основной группе и до 3,5±0,3 дозы – в контрольной.

Безопасность применения предложенной схемы лечения оценивали по частоте клинических проявлений побочных реакций и по влиянию на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему путем определения кортизола крови до и после лечения. Случаев возникновения побочных реакций не было.

После окончания лечения признаки обострения БА наблюдались у 22,2% пациентов, проходивших лечение с использованием фототерапии, что оказалось почти вдвое меньше, чем в группе больных, принимавших курс базисной терапии. Во время трехлетнего наблюдения было установлено: состояние полного астма-контроля у больных основной группы достигалось в 1,3 раза чаще, чем в контрольной группе. У лиц основной группы в среднем в 10,5% случаев наблюдалось контролируемое течение БА, в то время как в контрольной



группе – у 1 пациента. В течение года частота госпитализаций у больных, леченных с использованием фототерапии, составила  $1,5 \pm 0,7$  раза, то есть была на 34,8% меньше, чем у больных, получавших стандартную терапию. Эпизодов усиления терапии у пациентов основной группы было в среднем в 1,3 раза ( $1,5 \pm 0,6$ ) меньше по сравнению с контролем, а их продолжительность уменьшилась до 5–6 дней. Пациенты основной группы реже

обращались за скорой медицинской помощью, а также за консультациями к специалистам по месту жительства и областной больницы.

Таким образом, при лечении больных, госпитализированных с обострением БА, наряду с базисной терапией целесообразно использовать фототерапию синим светом по следующей схеме: длительность процедуры – 30 минут, количество сеансов – от 5 до 7 через 2–3 дня. ©

## Литература (References)

1. Палеев НР, ред. Болезни органов дыхания. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000. 726 с.  
(Paleev NR, editor. Diseases of the respiratory system. Physician Manual. Moscow: Meditsina; 2000. 726 p. Russian).
2. Ишина ТИ, Кахновский ИМ, Макарова ОВ, Соломатин АС, Алексеева МЕ. Изучение клинической эффективности внутривенного лазерного облучения крови, плазмафереза и их сочетания у больных бронхиальной астмой. Терапевтический архив. 2001;(3):15–9.  
(Ishina TI, Kakhnovskiy IM, Makarova OV, Solomatin AS, Alekseeva ME. [Clinical efficacy of intravenous laser, plasmapheresis and their combination in patients with bronchial asthma]. Terapevticheskiy arkhiv. 2001;(3):15–9. Russian).
3. Newman LS. Occupational asthma. Diagnosis, management, and prevention. Clin Chest Med. 1995;16(4):621–36.
4. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, Holroyd KJ, Xu J, Panhuysen CI, Meyers DA, Levitt RC. Genetic susceptibility to asthma – bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. N Engl J Med. 1995;333(14):894–900.
5. Thompson S. On the social cost of asthma. Eur J Respir Dis Suppl. 1984;136:185–91.

# Effects of photohemotherapy on the clinical course of bronchial asthma

Ostrovskiy E.I. • Karandashov V.I. • Shatokhina S.N. • Sanina N.P. • Ryzhkova O.Yu. • Katlolina E.M. • Paleev N.R.

**Ostrovskiy Evgeniy Igorevich** – PhD, Head of the Internal Diseases Department No.1<sup>1</sup>  
✉ 106 selo Selinskoe, Klinitskiy rayon, Moskovskaya oblast', 125464, Russian Federation.  
Tel.: +7 (916) 741 81 63.  
E-mail: ostrovskyei@mail.ru

**Karandashov Vladimir Ivanovich** – MD, PhD, Professor, Member of the Russian Academy of Natural Sciences; the Head of the Department for Laser Biotechnologies and Clinical Pharmacology<sup>2</sup>

**Shatokhina Svetlana Nikolaevna** – PhD, the Head of the Clinical Diagnostic Laboratory<sup>1</sup>

**Sanina Natal'ya Petrovna** – MD, PhD, Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

**Ryzhkova Oksana Yur'evna** – polyclinic physician<sup>1</sup>

**Katlolina Elena Mikhaylovna** – Junior Research Fellow, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

**Paleev Nikolay Romanovich** – Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Chief of the Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

**Background:** Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of photohemotherapy have been demonstrated in myocarditis, chronic obstructive pulmonary disease, some autoimmune and other disorders. There are only limited reports on the use of photohemotherapy in bronchial asthma (BA).

**Aim:** To assess the influence of blue- and red-light photohemotherapy on clinical course of BA.

**Materials and methods:** 480 hospitalized patients with persistent moderate BA and mild (44.5%) or moderate (55.5%) exacerbation were randomized to receive standard therapy of asthma exacerbation and photohemotherapy (treatment group, n=250) or standard therapy only (control group, n=230). Blue-light photohemotherapy (photodiode apparatus Solaris, n=220) or red-light photohemotherapy (helium-neon gas laser, n=30) was applied according to the schedule: procedure duration – 30 minutes, number of sessions – 5–7, every 2–3 days.

**Results:** In asthma exacerbation, adding photohemotherapy to standard treatment was associated with more rapid improvement of clinical symptoms: maximal total asthma scores were achieved by the day 7–10 in patients with mild exacerbation and by the day 10–14 in patients with moderate exacerbation. Therapeutic effects of blue-light photohemotherapy were superior to those of red-light photohemotherapy. The data of 3-year follow-up supported the role of photohemotherapy in achieving asthma control: in the treatment group, proportion of patients with total control of asthma was 1.3-fold higher and one-year hospitalization number was lower by 34.8% compared with the controls.

**Conclusion:** Blue-light and red-light photohemotherapy positively influences the clinical course of asthma and is associated with faster remission achievement and reduction of duration and frequency of hospitalizations.

**Key words:** bronchial asthma, photohemotherapy, clinical parameters, effectiveness.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> State Research Center for Laser Medicine of the Federal Medical and Biological Agency of the Russian Federation; 40 Studencheskaya ul., Moscow, 121165, Russian Federation



# Клинико-иммунологические эффекты карбоцистеина при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких

Шуганов Е.Г. • Салмаси Ж.М. • Шуганов А.Е.

**Шуганов Евгений Григорьевич** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация. Тел.: +7 (909) 988 34 55.

E-mail: shuganov.evgeny@yandex.ru

**Салмаси Жан Мустафаевич** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии<sup>2</sup>

**Шуганов Александр Евгеньевич** – аспирант кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Актуальность.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из наиболее распространенных заболеваний, в основе которого лежит персистирующее воспаление в дистальных отделах дыхательных путей. В связи с этим противовоспалительная терапия должна составлять основу базисного лечения ХОБЛ. Существуют единичные доказательства того, что у больных ХОБЛ, которых не лечили ингаляционными глюкокортикостероидами, терапия таким муколитиком, как карбоцистеин, может уменьшить частоту обострений.

**Цель** – изучить клинико-иммунологические эффекты карбоцистеина при его использовании у больных ХОБЛ.

**Материал и методы.** В течение 2 месяцев 30 больных ХОБЛ II стадии (средний возраст  $55,9 \pm 1,2$  года) получали противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами и  $\beta_2$ -адреномиметиками по требованию, затем еще в течение 2 месяцев 15 человек продолжили стандартную терапию, а 15 пациентам был добавлен карбоцистеин 1500 мг/с. Каждые 2 месяца у всех пациентов исследовали состояние иммунной системы, используя моноклональные антитела для определения лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD72 и маркеры активации CD23, CD71, CD95 и HLA-DR, а также оценивали показатели качества жизни с помощью адаптированной русскоязычной версии Респираторной анкеты госпиталя святого Георгия (SGRQ).

**Результаты.** Использование карбоцистеина в комбинации со стандартной терапией ХОБЛ способствовало значимому улучшению качества жизни больных по сравнению с пациентами, получавшими только противовоспалительную терапию глюкокортикостероидами, что выразилось в меньшей отрицательной динамике по шкалам «симптомы» и «двигательная активность», а также в улучшении параметра «психосоциальная адаптация»: через 4 месяца терапии изменение суммы баллов SGRQ составило -3,4 и -8,0, -1,9 и -3,8, 0,4 и -0,76 соответственно. Через 4 месяца в группе лечения карбоцистеином по сравнению с контролем отмечено более выраженное снижение симптомов одышки, кашля и количества выделяемой мокроты: 2 и 2,2, 1,5 и 1,9, 0,8 и 1,2 балла соответственно. У больных, дополнительно получавших карбоцистеин, улучшение клинической картины заболевания коррелировало с позитивными изменениями иммунологического статуса. По сравнению с больными, получавшими стандартную терапию, у них отмечено более значимое достоверное увеличение общего количества Т-клеток (особенно CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов), уменьшение количества В-клеток, повышение экспрессии антигена CD95.

**Заключение.** Применение карбоцистеина у больных ХОБЛ является обязательной составляющей стандартной терапии при данном заболевании.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, качество жизни, карбоцистеин, цитотоксические лимфоциты.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация



**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из самых распространенных заболеваний, характеризующееся неуклонным прогрессированием бронхиальной обструкции, что ведет к постепенной утрате ее обратимого компонента, неуклонному нарастанию симптомов болезни и снижению качества жизни пациентов [1, 2]. Существуют также данные, свидетельствующие о наличии при ХОБЛ системного воспаления, которое, вероятно, берет начало в легких [1]. Именно поэтому противовоспалительная терапия должна составлять основу базисного лечения ХОБЛ с начальных этапов развития заболевания [3]. Однако глюкокортикостероидные гормоны эффективны лишь у 10–30% больных ХОБЛ, а большое число побочных эффектов приводит к существенным ограничениям в применении этих препаратов [4]. Для прогнозирования исходов противовоспалительной терапии и ответа на нее представляется перспективным провести анализ активационного профиля лимфоцитов у больных ХОБЛ. На связь данных параметров с выраженностью воспаления и ухудшением функционального состояния больных указывает ряд авторов [2, 5, 6].

С точки зрения влияния ХОБЛ на качество жизни основное внимание в симптоматике заболевания уделяется одышке, но не менее важными факторами являются характер кашля и хроническая гиперсекреция слизи [7]. Некоторые исследователи отмечают, что кашель во многом определяет качество жизни пациентов с ХОБЛ и в большинстве случаев требует назначения соответствующей медикаментозной терапии [2, 8].

Цель исследования – изучить клинико-иммунологические эффекты карбоцистеина при его использовании в комбинации со стандартной терапией у больных ХОБЛ.

## Материал и методы

Исследование проводилось в группе больных ХОБЛ II стадии, состоящей из 30 человек (23 мужчины и 7 женщин), средний возраст –  $55,9 \pm 1,2$  года. Все пациенты с ХОБЛ имели индекс курения больше 18 пачка-лет, в анамнезе отсутствовали данные о наличии атопии и бронхиальной астмы. В течение не менее 2 месяцев больные получали стандартную терапию ХОБЛ: 20 – тиотропия бромид (Спирива) 18 мкг/с и 10 – ипратропия бромид (Атровент) 40 мкг (2 вдоха) 4 раза в сутки, а также принимали  $\beta_2$ -адреномиметики по требованию: 18 – сальбутамол (Вентолин) 200 мкг (2 вдоха) и 12 – комбинацию ипратропия бромида и фенотерола (Беродуал Н) 100/40 мкг (2 вдоха).

Через 2 месяца лечения у 15 больных ХОБЛ II стадии к стандартной терапии присоединили карбоцистеин (Флюдитек) в дозе 1500 мг/с, а 15 пациентов продолжили прежнюю терапию, составив группу контроля. Забор крови для исследования проводился до начала, на 2-й и 4-й месяцы лечения.

Используя моноклональные антитела, в крови обследуемых больных определяли количество лимфоцитов, несущих маркеры популяции и субпопуляций CD3, CD4, CD8, CD72 и маркеры активации CD23, CD71, CD95 и HLA-DR. Методы исследования и соответствующая методика описаны в наших предыдущих работах [9, 10, 11]. Проводилось выделение лимфоцитов седиментацией в градиенте плотности фиколл-верографии по методу Бойума, а также оценка их жизнеспособности сразу после выделения из крови и подсчета абсолютного числа в периферической крови по критериям Фримеля [12].

Оценка функции внешнего дыхания проводилась согласно протоколу «Стандартизация легочных функциональных тестов» Европейского респираторного общества с помощью спирометрии на аппарате компьютерного пневмотахографа Custo Vit (Австрия). Измеряли показатели: форсированная жизненная емкость легких, жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, индекс Тиффно, а также величину дыхательного сопротивления.

У всех больных ХОБЛ до начала исследования, через 2 и 4 месяца изучали показатели качества жизни на основе суммарного балла Респираторной анкеты госпиталя святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ). Поскольку развитие ХОБЛ по бронхитическому типу позволяет с большой вероятностью прогнозировать ухудшение функционального состояния больного и увеличение риска обострения заболевания [6], особое внимание обращали на оценку кашля, для характеристики которого использовали балльную шкалу оценки кашля по Чангу [13].

При статистической обработке результатов оценку достоверности регистрируемых изменений проводили с помощью t-критерия Стьюдента (большая выборка) или непараметрического критерия Уилкоксона – Манна – Уитни (малая выборка с ненормальным распределением, сравнение попарно связанных вариантов). Расчеты проводили на персональном компьютере с применением пакетов прикладных программ Statistica.



**Таблица 1.** Влияние стандартной терапии в сочетании с карбоцистеином на экспрессию популяционных и субпопуляционных маркеров лимфоцитов у больных ХОБЛ II стадии

Группы исследования	Маркеры, % клеток			
	CD3	CD4	CD8	CD72
Контроль	58,9±0,6	29,7±0,7	30,5±0,5	18,3±0,3
Больные ХОБЛ до лечения	59,0±0,56	27,2±0,69	30,0±0,9	17,4±0,39
через 2 месяца	63,3±0,7	30,4±0,26	33,2±0,66	12,4±0,29*
через 4 месяца				
стандартная терапия	62,8±0,9	31,2±0,56	35,1±0,9	11,2±0,3*
стандартная терапия + карбоцистеин	64,3±0,32	34,1±0,17	40,9±0,3*	9,8±0,22*

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

\* p < 0,05

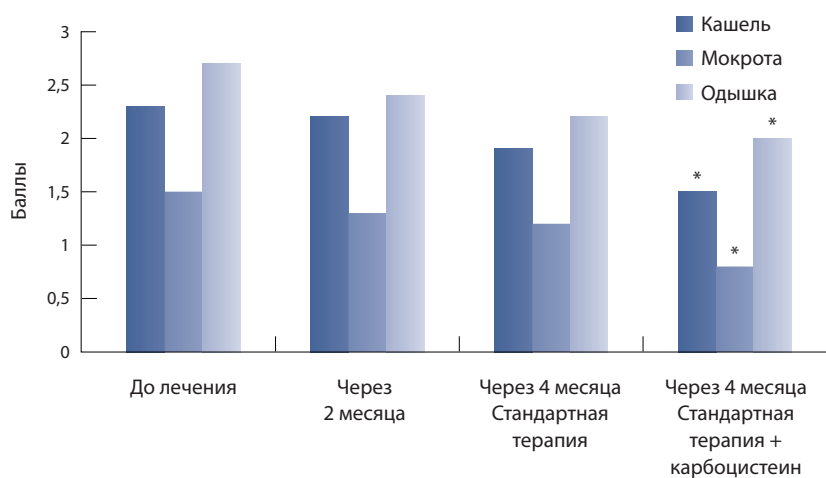
### Результаты и обсуждение

Исходно, на 2-й и 4-й месяцы лечения с помощью моноклональных антител определяли популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови 30 больных ХОБЛ II стадии по маркерам CD3, CD8, CD23, CD71, CD72, CD95 и HLA-DR. До лечения мы не наблюдали существенных изменений в экспрессии популяционных и субпопуляционных маркеров (табл. 1). На 2-й и 4-й месяцы лечения отмечено некоторое увеличение общего количества Т-лимфоцитов (как хелперных, так и супрессорных клеток), причем добавление к стандартной терапии карбоцистеина сопровождалось статистически значимым повышением уровня экспрессии антигена CD8 (с 30,5±0,39% до 40,9±0,3%, p < 0,05). Параллельно происходило достоверное снижение количества лимфоцитов, несущих антиген CD72 (с 17,4±0,39% до 12,4±0,29% на 2-й месяц лечения и до 9,8±0,22% – на 4-й), в группе больных ХОБЛ II стадии, получавших дополнительно к стандартной терапии муколитик Флюдитек в дозе 1500 мг/с. Следовательно, использование

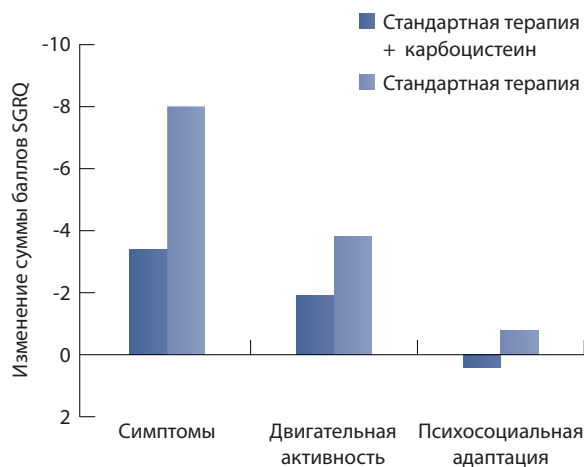
карбоцистеина в комбинации со стандартной терапией привело к более значимому увеличению общего количества Т-клеток (особенно CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов) и уменьшению количества В-клеток по сравнению с контролем.

При исследовании влияния комбинированной терапии у больных ХОБЛ II стадии на экспрессию активационных маркеров CD23, CD71, CD95 и HLA-DR отмечено достоверное повышение экспрессии антигена CD95 (с 12,9±0,49% до 20,6±0,38%, p < 0,05), различия остальных параметров не достигли уровня статистической значимости (табл. 2).

Таким образом, добавление карбоцистеина 1500 мг/с к стандартной терапии ХОБЛ способствует нормализации соотношения Т- и В-лимфоцитов, увеличивает количество клеток с супрессорной функцией, что, вероятно, может повышать экспрессию рецепторов, опосредующих Fas-зависимый механизм индукции апоптоза. Мы не обнаружили достоверных изменений активационных маркеров CD25, CD71, HLA-DR у обследуемых больных ХОБЛ II стадии на 2-й



**Рис. 1.** Динамика выраженности клинических показателей больных ХОБЛ II стадии, получавших базисное лечение в качестве монотерапии или в комбинации с карбоцистеином; \* p < 0,05



**Рис. 2.** Влияние терапии карбоцистеином на качество жизни пациентов с ХОБЛ II стадии согласно оценке с использованием опросника SGRQ



Группы исследования	Маркеры, % клеток				
	CD23	CD25	CD71	HLA-DR	CD95
Контроль	12,1 ± 0,4	21,0 ± 0,16	16,1 ± 0,52	23,7 ± 0,7	12,9 ± 0,49
Больные ХОБЛ до лечения	12,3 ± 0,72	22,1 ± 0,18	18,4 ± 0,3	23,4 ± 0,72	16,1 ± 0,45
через 2 месяца	12,9 ± 0,9	16,8 ± 0,3	18,6 ± 0,5	22,5 ± 0,34	15,7 ± 0,28
через 4 месяца					
стандартная терапия	12,0 ± 0,68	18,2 ± 0,4	20,2 ± 0,4	21,8 ± 0,28	17,8 ± 0,4
стандартная терапия + карбоцистеин	11,8 ± 0,63	20,1 ± 0,38	25,9 ± 0,8	23,88 ± 0,3	20,6 ± 0,38*

**Таблица 2.** Влияние стандартной терапии в сочетании с карбоцистеином на экспрессию активационных маркеров лимфоцитов у больных ХОБЛ II стадии

и 4-й месяцы лечения. Очевидно, что для вынесения более точных заключений относительно характера действия карбоцистеина на перечисленные иммунологические показатели требуется более длительное применение этого препарата у более многочисленной группы больных ХОБЛ.

По данным литературы, карбоцистеин обладает иммуномодулирующим эффектом у больных ХОБЛ II стадии [14, 15, 16]. Карбоцистеин – препарат, оказывающий двойное мукоактивное действие. Как муколитик он уменьшает патологическую вязкость мокроты в просвете бронхов, разрывая дисульфидные мостики мукопротеинов (за счет наличия в его составе сульфгидрильных групп) [17]. В отличие от других муколитических препаратов карбоцистеин характеризуется еще и мукорегулирующим свойством: уменьшает число бокаловидных клеток и гипертрофию слизистых желез, вследствие чего снижается секреция слизи [18].

Что касается оценки влияния лечения на клинические проявления ХОБЛ II стадии, в группе

больных, получавших карбоцистеин в комбинации со стандартной терапией, отмечено более выраженное снижение симптомов одышки, кашля и количества выделяемой мокроты по сравнению с контролем (рис. 1).

Улучшение иммунологического статуса и клинических показателей на фоне терапии больных ХОБЛ II стадии сопровождалось повышением качества жизни. Более выраженные сдвиги по шкалам «симптомы», «двигательная активность» и «психосоциальная адаптация» опросника SGRQ зарегистрированы в группе больных, где наряду со стандартной терапией применяли Флюдитек в дозе 1500 мг/с (рис. 2). Другие исследователи также отмечали положительное влияние карбоцистеина на качество жизни пациентов с ХОБЛ и течение заболевания [19, 20].

В заключение отметим: полученные нами данные позволяют рекомендовать использование карбоцистеина в комплексной терапии больных ХОБЛ. ☺

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

\* p < 0,05

## Литература (References)

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). [Пер. с англ.]. М.: Российское респираторное общество; 2012. 80 с. (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2011). Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012. 80 p. Russian).
2. Шмелев ЕИ. Хронический обструктивный бронхит. В: Чучалин АГ, ред. Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; 1998. с. 39–56. (Shmelev EI. Chronic obstructive bronchitis. In: Chuchalin AG, editor. Chronic lung diseases. Moscow: Binom; 1998. p. 39–56. Russian).
3. Jones PW. Quality of life measurements; the value of standartization. Eur Respir Rev. 1997;7(42):46–9.
4. Jones PW. Quality of life measurement for patients with diseases of the airways. Thorax. 1991;46(9):676–82.
5. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax. 2004;59(7):574–80.
6. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(3 Pt 1):822–6.
7. Montes de Oca M. Impact of chronic bronchitis on chronic obstructive pulmonary disease. Hot Topics Respir Med. 2010;5(15):13–7.
8. Мещерякова НН, Чикина СЮ. Муколитическая терапия для больных ХОБЛ. Consilium medicum. 2008;10(10):71–6.
9. Зильбер ИЕ, Распопина НА, Шуганов АЕ, Салмаси ЖМ, Казимирский АН. Анализ активационного профиля лимфоцитов у больных ХОБЛ в период ремиссии и обострения. Земский врач. 2012;(1):42–5. (Zil'ber IE, Raspopina NA, Shuganov AE, Salmasi ZhM, Kazimirskiy AN. [The analysis of a profile of lymphocyte activation in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and remission]. Zemskiy vrach. 2012;(1):42–5. Russian).
10. Порядин ГВ, Салмаси ЖМ, Зильбер ИЕ. Особенности поверхностного фенотипа лимфоцитов при ХОБЛ. В: Материалы X Международного конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». Казань, 20–23 мая 2009 г. с. 304.



- (Poryadin GV, Salmasi ZhM, Zil'ber IE. Characteristic of surface lymphocytes phenotype in COPD. In: Proceedings of the X International Congress "Contemporary issues of allergology, immunology and immunopharmacology"; 2009 May 20–23; Kazan, Russia. p. 304. Russian).
11. Порядин ГВ, Салмаси ЖМ, Макаров АИ. Механизмы регуляции экспрессии поверхностных структур дифференцированного лимфоцита. Иммунология. 1997;(3): 4–8. (Poryadin GV, Salmasi ZhM, Makarkov AI. [Surface structures expression regulatory mechanisms in differentiated lymphocyte]. Immunologiya. 1997;(3):4–8. Russian).
12. Фримель Г, ред. Иммунологические методы. [Перевод с нем.]. М.: Медицина; 1987. 472 с. (Frimel H, editor. Immunological working methods. Moscow: Meditsina; 1987. 472 p. Russian).
13. Chung KF. Measurement and assessment of cough and of the cough reflex. Eur Respir Rev. 2002;12(85):226–30.
14. Клячкина ИЛ. Еще раз о муколитиках. Consilium medicum. 2008;10(3):124–8. (Klyachkina IL. [Mucolytics revisited]. Consilium medicum. 2008;10(3):124–8. Russian).
15. Овчаренко СИ. Муколитические (муко-регуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких. Русский медицинский журнал. 2002;10(4):153–7. (Ovcharenko SI. [Mucolytic (mucoregulatory) agents in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2002;10(4):153–7. Russian).
16. Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, Inoue D, Nakayama K, Tomita N, Yoshida M, Sasaki H. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Geriatr Soc. 2006;54(2):378–80.
17. Синопальников АИ, Клячкина ИЛ. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания. Российские медицинские вести. 1997;2(4): 9–18. (Sinopal'nikov AI, Klyachkina IL. [The role of mucolytic agents in the comprehensive treatment of respiratory diseases]. Rossiyskie meditsinskie vesti. 1997;2(4):9–18. Russian).
18. Самсыгина ГА. Современные муколитические средства: вопросы выбора терапии. Фарматека. 2005;(2):7. (Samsygina GA. [Modern mucolytic agents: the problem of treatment choice]. Farmateka. 2005;(2):7. Russian).
19. Yamaya M, Yasuda H, Yoshida M, Nishimura H, Nakayama K. Treatment and prevention of COPD exacerbation. Nihon Rinsho. 2007;65(4):734–9.
20. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, Bai CX, Wang CZ, Wang C, Chen BY, Shi Y, Liu CT, Chen P, Li Q, Wang ZS, Huang YJ, Luo ZY, Chen FP, Yuan JZ, Yuan BT, Qian HP, Zhi RC, Zhong NS. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2008;371(9629):2013–8.

## Clinical and immunological effects of carbocysteine in chronic obstructive pulmonary disease

Shuganov E.G. • Salmasi Zh.M. • Shuganov A.E.

**Background:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the commonest diseases characterized by persistent distal airways inflammation. Thus, anti-inflammatory therapy should be the basis of COPD treatment. There is only limited evidence supporting the efficacy of mucolytics like carbocysteine in the preventing COPD exacerbations in inhaled corticosteroid-naïve patients.

**Aim:** To study clinical and immunological effects of carbocysteine in COPD.

**Materials and methods:** During first 2 months, 30 patients with stage II COPD (mean age  $55.9 \pm 1.2$  years old) were treated with inhaled glucocorticosteroids and beta2-adrenoceptor agonists 'as required'. Thereafter, the standard therapy was continued in 15 patients; in other 15 patients carbocysteine 1500 mg/day was added. Immune status was studied bi-monthly in all patients: to detect lymphocytes with expression of CD3, CD4, CD8, CD72-antigens and CD23, CD71, CD95 and HLA-DR activation markers, monoclonal antibodies were used. Quality of life was assessed using adapted Russian version of St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).

**Results:** Compared with the anti-inflammatory therapy, adding carbocysteine to standard therapy of COPD was associated with significantly better quality of life after 4 months of therapy (less negative changes of symptoms and activity scores and improvement of psycho-social function: changes of relevant SGRQ scores were -3.4 and -8.0; -1.9 and -3.8; 0.4 and -0.76, respectively). After 4 months, carbocysteine-treated patients demonstrated better improvements in shortness of breath, cough and sputum scores compared with the control group (2 and 2.2; 1.5 and 1.9; 0.8 and 1.2, respectively). In carbocysteine group, clinical symptoms improvement correlated with positive changes of immunological status. The patients demonstrated greater significant elevation of total T-lymphocytes (especially CD8+ cells), decreased B-cells and increased expression of CD95-antigen compared with the standard therapy group.

**Conclusion:** Carbocysteine may be recommended as an obligate part of therapy in COPD patients.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, quality of life, carbocysteine, cytotoxic lymphocytes.

**Shuganov Evgeniy Grigor'evich** – MD, PhD, Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>  
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.  
Tel.: +7 (909) 988 34 55.  
E-mail: shuganov.evgeniy@yandex.ru

**Salmasi Zhean Mustafaevich** – MD, PhD, Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology<sup>2</sup>

**Shuganov Aleksandr Evgen'evich** – Fellow, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation





# Нарушения ритма и проводимости сердца при системной склеродермии

Алекперов Р.Т. • Черемухина Е.О. • Новикова Д.С. • Ананьева Л.П.

**Алекперов Ризван Таир оглы** – д-р мед. наук, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>, ст. науч. сотр.<sup>2</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 681 68 40.  
E-mail: ralekperov@list.ru

**Черемухина Елена Олеговна** – аспирант<sup>2</sup>

**Новикова Диана Сергеевна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр.<sup>2</sup>

**Ананьева Лидия Петровна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления<sup>2</sup>

**Цель** – определить частоту отдельных видов аритмий и нарушений проводимости сердца в российской популяции больных системной склеродермией (ССД) по данным стандартной и суточной электрокардиографии (ЭКГ) и оценить корреляции этих изменений с клиническими параметрами заболевания.

**Материал и методы.** В исследование были включены 80 больных ССД и 60 сопоставимых с ними по полу и возрасту условно здоровых лиц, составивших контрольную группу. Всем участникам исследования проводили стандартную ЭКГ в покое и суточное холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ.

**Результаты.** При стандартной ЭКГ у больных ССД нарушения ритма определялись в 14 (17,5%) случаях, в том числе синусовая аритмия – у 2 больных и экстрасистолия – у 13 (16%). Частота наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии составила 5 (6%) и 7 (9%) случаев соответственно; в 1 наблюдении отмечалось сочетание наджелудочковых и желудочковых экстрасистол. У 9 (11%) больных ССД выявлялись ЭКГ-признаки очагового

фиброза миокарда различной локализации. ХМ ЭКГ показало высокую частоту наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, которые выявлялись у 40 и 65% больных ССД соответственно.

Частота и выраженность аритмий сердца у больных ССД была достоверно больше, чем в контрольной группе. У 36% больных отмечаются потенциально опасные в отношении развития злокачественной аритмии и внезапной сердечной смерти желудочковые экстрасистолы высокой градации.

**Заключение.** Нарушения ритма и проводимости сердца развиваются у большинства больных ССД. Стандартная ЭКГ не отражает истинную частоту аритмий сердца у больных ССД. Суточное ХМ ЭКГ является обязательным методом обследования больных ССД и контроля эффективности лечения.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, аритмия, блокады сердца, холтеровское мониторирование, электрокардиография.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация

**С**истемная склеродермия (ССД) – хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется распространенными нарушениями микроциркуляции, фиброзной трансформацией кожи и внутренних органов [1]. Согласно современным представлениям, основу патогенеза заболевания составляют: 1) активация и повреждение сосудистых эндотелиальных клеток; 2) избыточная продукция компонентов внеклеточного матрикса активированными фибробластами; 3) дисбаланс клеточной и гуморальной иммунной системы [2]. Комбинация этих факторов клинически проявляется синдромом Рейно, ишемическими язвами кожи, нарушениями функций легких, сердца, желудочно-кишечного тракта и почек разной степени выраженности.

Несмотря на очевидные успехи последних двух десятилетий в области лечения ССД выживаемость больных ССД остается наиболее низкой среди всех системных заболеваний соединительной ткани. Так, по данным, полученным в ходе многих исследований, 5- и 10-летняя выживаемость больных ССД варьирует в пределах 73–90 и 60–80% соответственно [3, 4, 5, 6, 7], а средняя продолжительность жизни после постановки диагноза составляет 12 лет [8]. В структуре причин смерти больных ССД основное место занимают поражения легких и сердца. При этом летальность вследствие поражения сердца сопоставима с частотой летальных исходов из-за поражения легких и составляет, по разным данным, от 20 до 36% всех смертей, причина которых непосредственно связана с ССД [7, 9]. Поражение сердца является неблагоприятным прогностическим признаком и ассоциируется с низкой выживаемостью больных ССД [10, 11]. Метаанализ данных 1645 больных ССД показал: относительный риск летального исхода при поражении сердца составляет 2,8 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,1–3,8), что превышает аналогичный показатель при поражениях легких и почек – 1,6 (95% ДИ 1,3–2,2) и 1,9 (95% ДИ 1,4–2,5) соответственно [11]. Вместе с тем поражение сердца при ССД часто остается нераспознанным или неадекватно оцененным из-за неспецифичности симптомов и малой доступности неинвазивных методов ранней диагностики изменений в сердце [12, 13].

При ССД могут поражаться все структуры сердца, клиническая и прогностическая значимость которых существенно различаются. Наибольшую опасность представляют склеродермическая кардиомиопатия с диастолической дисфункцией левого желудочка и нарушения

ритма, так как эти клинические варианты ассоциируются с очень плохим жизненным прогнозом больных ССД [14]. Нарушения ритма могут быть жизнеугрожающими из-за высокого риска внезапной сердечной смерти [15], частота которой при ССД может достигать 13% [16]. Исследования у больных с развернутой клинической картиной ССД выявили изменения ЭКГ почти в половине случаев [17, 18]. Эти изменения включали нарушения проводимости, неспецифические изменения сегмента ST-T, гипертрофию правого или левого желудочков, инфарктоподобные изменения. В исследовании GENISOS (Genetics versus Environment in Scleroderma Outcome Study) было показано, что клинически значимые аритмии, выявляемые при ЭКГ, наряду с другими 6 параметрами (возраст более 65 лет, форсированная жизненная емкость легких менее 50% от должной величины, отсутствие антицентромерных антител, артериальная гипертензия, фиброз легких при рентгенографии и сниженный индекс массы тела) являются независимым предиктором летальности больных ССД [19].

Целью настоящего исследования было определить частоту отдельных видов аритмий и нарушений проводимости сердца в российской популяции больных по данным стандартной и суточной ЭКГ и оценить корреляции этих изменений с клиническими параметрами ССД.

## Материал и методы

В исследование были включены 80 больных ССД (73 женщины и 7 мужчин) в возрасте от 21 до 80 лет и длительностью болезни от 1 года до 30 лет. У всех больных диагноз соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов (критерии ACR, 1980) [20]. У большинства больных (51 из 80) определялась лимитированная форма ССД, согласно классификации E.C. LeRoy и соавт. [21]. У всех пациентов были выполнены стандартная ЭКГ в покое и суточное холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки. Кроме того, у большинства больных были исследованы функция внешнего дыхания и диффузионная способность легких, проведена доплеровская эхокардиография с расчетом систолического давления в легочной артерии. Анализ стандартной ЭКГ и ХМ ЭКГ проводился опытным кардиологом, который не был осведомлен о состоянии пациента и выраженности болезни.

Клиническая характеристика больных включала следующие параметры.



1. Пол, n (%)
  - женский – 7 (9);
  - мужской – 73 (91).
2. Возраст, годы, – 52,8 ± 11,5 (53)\*.
3. Длительность ССД, годы, – 9,5 ± 8,2 (6,5)\*.
4. Форма ССД, n (%)
  - диффузная – 29 (36);
  - лимитированная – 51 (64).
5. Жалобы, n (%)
  - кардиалгия – 13 (16);
  - перебои в сердце – 21 (26);
  - одышка – 44 (55).
6. Класс одышки по NYHA\*\*, n (%)
  - 1-й – 36 (45);
  - 2-й – 32 (40);
  - 3-й – 12 (15);
  - 4-й – 0.
7. Форсированная жизненная емкость легких менее 80%, n (%), – 17 (27) из 64.
8. Диффузионная способность легких менее 80%, n (%), – 52 (88) из 59.
9. Систолическое давление в легочной артерии более 35 мм рт. ст., n (%), – 19 (31) из 61.
10. Дисфункция левого желудочка, n (%), – 39 (49).
11. Лечение, n (%)
  - глюкокортикостероиды – 50 (63);
  - цитотоксические препараты или иммунодепрессанты – 22 (28);
  - нестероидные противовоспалительные препараты – 9 (11);
  - кальциевые блокаторы: нифедипин / верапамил – 32 (40) / 9 (11);
  - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 8 (10);
  - бета-адреноблокаторы – 22 (28);
  - нитраты – 4 (5);
  - статины – 31 (39).

Контрольную группу составили 60 человек в возрасте от 23 до 60 лет из числа медицинского и технического персонала ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Контрольная группа была сопоставима с группой больных ССД по полу (6 мужчин и 54 женщины) и возрасту (49,4 ± 6,8 года, медиана – 50,0 года). Всем включенным в контрольную группу выполняли стандартную ЭКГ и ХМ ЭКГ.

Для статистической обработки результатов применялись непараметрические методы анализа. Сравнение количественных параметров между группами проводили с применением U-критерия Манна – Уитни. Корреляционные связи переменных изучали методом ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения качественных параметров между группами применяли двусторонний точный критерий Фишера. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

\* Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD), в скобках указана медиана (Me).

\*\* По классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA).

**Таблица 1.** Частота и выраженность различных типов аритмий у больных ССД в сравнении с контролем

Параметр	Больные ССД	Контрольная группа	p
Частота НЖЭ, n (%)	32 (40)	5 (8)	< 0,001
Количество НЖЭ*	926 ± 2705	219 ± 1032	< 0,001
Частота одиночных НЖЭ, n (%)	30 (37,5)	5 (8)	< 0,001
Количество одиночных НЖЭ*	729 ± 2249	214 ± 1029	< 0,001
Частота парных НЖЭ, n (%)	44 (55)	13 (21)	< 0,001
Количество парных НЖЭ*	28 ± 85	0,88 ± 3,1	< 0,001
Частота пробежек НЖТ, n (%)	35 (44)	13 (21)	< 0,01
Количество пробежек НЖТ*	28 ± 154	0,7 ± 3,3	< 0,01
Частота ЖЭ, n (%)	52 (65)	15 (25)	< 0,001
Количество ЖЭ*	548 ± 2232	33 ± 142	< 0,001
Количество одиночных ЖЭ*	372 ± 1146	33 ± 142	< 0,001
Частота парных ЖЭ, n (%)	12 (15)	1 (1,6)	= 0,016
Количество парных ЖЭ*	15 ± 94	0,01 ± 0,12	нд
Частота пробежек ЖТ, n (%)	8 (10)	1 (1,6)	нд
Количество пробежек ЖТ*	1,1 ± 0,3	0,01 ± 0,12	< 0,001
Частота сочетанных НЖЭ и ЖЭ, n (%)	50 (63)	7 (12)	< 0,001

НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы, НЖТ – наджелудочковая тахикардия, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, ЖТ – желудочковая тахикардия, ССД – системная склеродермия, нд – различия статистически не достоверны

\* Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M ± SD)

**Таблица 2.** Частота отдельных градаций ЖЭ по классификации Лауна, n (%)

Класс ЖЭ	Больные ССД	Контрольная группа
0 (ЖЭ отсутствуют)	28 (35)	45 (75)
I (редкие монотопные ЖЭ менее 30 в час)	17 (21)	10 (17)
II (частые монотопные ЖЭ более 30 в час)	6 (8)	1 (2)
III (политопные ЖЭ)	16 (20)	2 (3)
IVa (монотопные парные ЖЭ)	4 (5)	1 (2)
IVb (политопные парные ЖЭ)	1 (1)	1 (2)
V (пробежки желудочковой тахикардии)	8 (10)	–

ЖЭ – желудочковые экстрасистолы, ССД – системная склеродермия

Статистический анализ проводился с применением пакета программ Statistica 6.0.

## Результаты

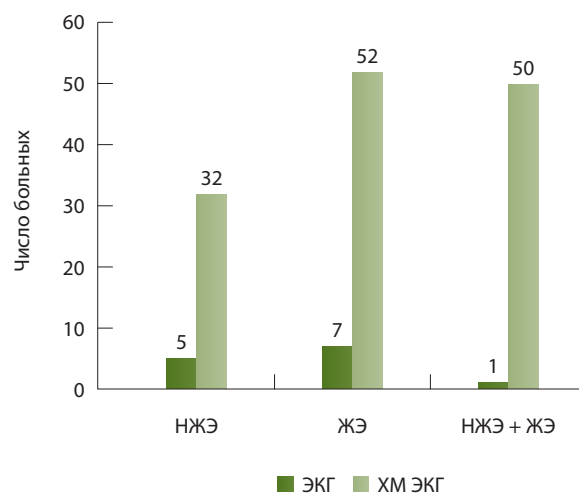
Стандартная ЭКГ, выполненная в покое, выявила нарушения проводимости у 27 (34%) больных ССД. Наиболее часто регистрировали блокаду левой ножки пучка Гиса – у 15 (19%) из 80 больных. Блокада правой ножки пучка Гиса отмечена у 7 (9%) больных. В 5 (6%) случаях наблюдалась бифасцикулярная блокада. Нарушения ритма по данным ЭКГ определялись всего в 14 (17,5%) случаях, в том числе синусовая аритмия – у 2 больных и экстрасистолия – у 13 (16%). Частота наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии была приблизительно одинаковой: 5 (6%) и 7 (9%) наблюдений соответственно; в 1 случае зафиксировали сочетание наджелудочковых и желудочковых экстрасистол. У 9 (11%) больных выявлены ЭКГ-признаки очагового фиброза миокарда различной локализации.

ХМ ЭКГ показало достоверно более высокую частоту нарушений ритма сердца по сравнению со стандартной ЭКГ ( $p < 0,001$  для всех показателей) (см. рисунок). Частота и выраженность аритмий сердца у больных ССД были статистически значимо больше, чем в контрольной группе (табл. 1). При этом у 36% больных отмечаются потенциально опасные в отношении развития злокачественной аритмии и внезапной сердечной смерти желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) высокой градации по классификации Лауна [22] (табл. 2).

Сравнение между разными подгруппами больных ССД показало, что у пациентов с диффузной формой заболевания достоверно больше, чем при лимитированной форме, общее количество ЖЭ ( $1268 \pm 3696$  и  $175 \pm 487$  соответственно,  $p = 0,03$ ), а также количество одиночных ЖЭ ( $786 \pm 1805$  и  $149 \pm 404$  соответственно,  $p = 0,016$ ). Не было выявлено различий частоты отдельных типов аритмий между больными

с длительностью болезни до 10 лет и более 10 лет. У больных старше 50 лет по сравнению с пациентами более молодого возраста наблюдалось большее количество наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) как в целом ( $1344 \pm 3276$  и  $165 \pm 575$  соответственно), так и по отдельности – одиночных ( $1048 \pm 2721$  и  $132 \pm 503$  соответственно) и парных ( $39 \pm 100$  и  $8,0 \pm 34$  соответственно). Характерно, что длительность ССД у больных старше 50 лет была достоверно больше, чем у больных моложе этого возраста ( $10,4 \pm 9,0$  и  $7,5 \pm 7,32$  года соответственно,  $p = 0,017$ ).

Следует иметь в виду, что значительная часть больных принимали антиаритмические препараты, а также лекарственные средства, оказывающие аритмогенное и кардиотоксическое действие, что, несомненно, влияло на истинную частоту нарушений ритма и проводимости сердца у включенных в исследование пациентов. Однако этот вопрос требует отдельного изучения с использованием соответствующих методов статистического анализа.



Частота нарушений ритма сердца у больных ССД по данным стандартной ЭКГ и ХМ ЭКГ; НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы



## Обсуждение

ССД представляет собой системное заболевание с множественными висцеральными поражениями. Хотя высокая частота поражений сердца при ССД была установлена относительно недавно, в настоящее время уже общепризнано, что этот фактор является предвестником неблагоприятного исхода [23, 24]. В нашей работе показана высокая частота аритмий, в том числе потенциально жизнеугрожающих. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями. Так, С. Ferri и соавт. по данным стандартной ЭКГ выявили нарушения проводимости, неспецифические изменения сегмента ST-T или нарушения ритма у 30% больных, тогда как при суточном ХМ ЭКГ наджелудочковые аритмии определялись у 66% больных, а желудочковые аритмии – у 90% (в том числе полиморфные ЖЭ – у 40%, парные экстрасистолы – у 28% и 1 или более пробежек желудочковой тахикардии – у 13%) [25]. Учитывая ассоциацию аритмий с неблагоприятным исходом и низкую чувствительность стандартной ЭКГ, представляется необходимым проведение кардиологического обследования с целью ранней диагностики изменений ЭКГ даже больным ССД без симптомов поражения сердца. Обоснованность такого подхода признается и другими авторами [26].

У значительной доли больных ССД отмечаются различные нарушения проводимости, хотя и с меньшей частотой, чем нарушения ритма. В нашем исследовании блокады левой и/или правой ножек пучка Гиса наблюдались у трети

больных с некоторым (не достигшим уровня статистической значимости) преобладанием блокады левой ножки пучка Гиса. Интересно, что сходные результаты были получены в работе, выполненной в 1981 г. [27]. В этом проспективном исследовании по данным ЭКГ в покое нарушения проводимости выявлялись у 32% больных ССД (16 из 50). Наиболее частыми изменениями были блокада левой ножки пучка Гиса (16%) и атрио-вентрикулярная блокада 1-й степени (8%), тогда как блокады 2-й и 3-й степени встречались редко (< 2%).

Таким образом, аритмии и нарушения проводимости являются частым и важным проявлением поражений сердца при ССД. Эти нарушения могут быть выражены в разной степени и способны стать причиной летального исхода. Хотя механизмы, лежащие в основе этих нарушений, не вполне ясны, именно поражение миокарда и фиброз рассматривают в качестве наиболее значимых аритмогенных факторов. Раннее выявление угрожающих жизни желудочковых аритмий может стать ключевым условием для улучшения жизненного прогноза больных ССД.

## Выводы

1. Нарушения ритма и проводимости сердца развиваются у большинства больных ССД.
2. Стандартная ЭКГ не отражает истинной частоты аритмий сердца у больных ССД.
3. Суточное ХМ ЭКГ является обязательным методом обследования больных ССД и контроля эффективности лечения. ☺

## Литература (References)

1. Гусева НГ. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М.: Медицина; 1993. 300 с. (Guseva NG. Systemic sclerosis and pseudo-scleroderma syndromes. Moscow: Meditsina; 1993. 300 p. Russian).
2. Geyer M, Müller-Ladner U. The pathogenesis of systemic sclerosis revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;40(2):92–103.
3. Abu-Shakra M, Lee P. Mortality in systemic sclerosis: a comparison with the general population. *J Rheumatol.* 1995;22(11):2100–2.
4. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br J Rheumatol.* 1998;37(7):750–5.
5. Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2660–5.
6. Simeón CP, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, Lima J, Vaqué J, Vilardell M. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(1):71–5.
7. Al-Dhafer FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):269–77.
8. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(2):239–54.
9. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, Bullo A, Cazzato M, Tirri E, Storino F, Giuggioli D, Cuomo G, Rosada M, Bombardieri S, Todesco S, Tirri G; Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(2):139–53.
10. Medsger TA Jr, Masi AT, Rodnan GP, Benedek TG, Robinson H. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med.* 1971;75(3):369–76.
11. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA Jr, Lucas M, Michet CJ, Kuwana M, Yasuoka H, van den Hoogen F, Te Boome L, van Laar JM, Verbeet NL, Matucci-Cerinic M, Georgiannopoulos A, Moutsopoulos HM. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118(1):2–10.



12. Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis.* 2010;103(1):46–52.
13. Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(6):545–54.
14. Marasini B, Massarotti M, Cossutta R. Scleroderma heart disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005;18(4):609–14.
15. Seferović PM, Ristić AD, Maksimović R, Simeunović DS, Ristić GG, Radovanović G, Seferović D, Maisch B, Matucci-Cerinic M. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45 Suppl 4:iv39–42.
16. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation.* 1976;53(3):483–90.
17. Follansbee WP, Curtiss EI, Rahko PS, Medsger TA Jr, Lavine SJ, Owens GR, Steen VD. The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma). Study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature. *Am J Med.* 1985;79(2):183–92.
18. Morelli S, Sgreccia A, Ferrante L, Barbieri C, Bernardo ML, Perrone C, De Marzio P. Relationships between electrocardiographic and echocardiographic findings in systemic sclerosis (scleroderma). *Int J Cardiol.* 1996;57(2):151–60.
19. Assassi S, Del Junco D, Sutter K, McNearney TA, Reveille JD, Karnavas A, Gourh P, Estrada-Y-Martin RM, Fischbach M, Arnett FC, Mayes MD. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1403–11.
20. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581–90.
21. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202–5.
22. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation.* 1971;44(1):130–42.
23. Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pintér T, Lenkey Z, Költö G, Czirájk L. The impact of cardiovascular manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(6):1027–36.
24. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(6):1017–26.
25. Ferri C, Bernini L, Bongiorno MG, Levorato D, Viegi G, Bravi P, Contini C, Pasero G, Bombardieri S. Noninvasive evaluation of cardiac dysrhythmias, and their relationship with multisystemic symptoms, in progressive systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 1985;28(11):1259–66.
26. Rokas S, Mavrikakis M, Agrios N, Mylonas D, Antoniadou L, Mouloupoulos S. Electrophysiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis. *J Electrocardiol.* 1996;29(1):17–25.
27. Roberts NK, Cabeen WR Jr, Moss J, Clements PJ, Furst DE. The prevalence of conduction defects and cardiac arrhythmias in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 1981;94(1):38–40.

## Cardiac arrhythmia and conduction disturbances in patients with systemic sclerosis

Alekperov R.T. • Cheremukhina E.O. • Novikova D.S. • Anan'eva L.P.

**Aim:** To assess prevalence of certain cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the Russian population of systemic sclerosis patients using standard 12-lead and 24-hour electrocardiography (ECG); to estimate correlation between cardiac arrhythmia and clinical features of systemic sclerosis.

**Materials and methods:** 80 systemic sclerosis patients and 60 sex- and age-matched controls were included. All patients underwent standard 12-lead and 24-hour ECG.

**Results:** Arrhythmias on standard 12-lead ECG were demonstrated in 14 patients (17.5%) including sinus arrhythmia in 2 cases and premature beats in 13 cases (16%). Supraventricular (SV) and ventricular (V) ectopic beats were recorded in 5 (6%) and 7 (9%) patients, respectively; in one patient both SV and V ectopic beats were found. ECG signs of focal fibrosis were demonstrated in 9 patients (11%). In 24-hour ECG,

frequencies of SV and V ectopic beats were 40 and 65%, respectively.

Compared to the controls, systemic sclerosis patients had significantly higher prevalence and severity of cardiac arrhythmia. 36% of patients had high grade ventricular premature beats, associated with potential risk of life-threatening arrhythmia and sudden cardiac death.

**Conclusion:** Cardiac arrhythmias and conduction disturbances are found in the majority of patients with systemic sclerosis. Standard ECG does not reflect true prevalence of cardiac arrhythmia in systemic sclerosis. In systemic sclerosis patients, 24-hour ECG is recommended as obligate method for initial examination and treatment efficacy control.

**Key words:** systemic sclerosis, arrhythmia, cardiac blocks, 24-hour ECG, electrocardiography.

**Alekperov Rizvan Tair ogly** – MD, PhD, Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>, Senior Research Associate<sup>2</sup>  
 ✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 68 40. E-mail: ralekperov@list.ru

**Cheremukhina Elena Olegovna** – Fellow<sup>2</sup>

**Novikova Diana Sergeevna** – PhD, Senior Research Associate<sup>2</sup>

**Anan'eva Lidiya Petrovna** – PhD, Professor, Head of Laboratory of Microcirculation and Inflammation<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation



# Обострение анкилозирующего спондилоартрита при попытке лечения малыми дозами метотрексата

Орлов-Морозов А.В.

**Орлов-Морозов Александр Валентинович** – канд. мед. наук, врач-ревматолог, терапевтическое отделение № 1<sup>1</sup>  
 ✉ 109153, г. Москва, Хвальный бульвар, 7/11–1–96, Российская Федерация.  
 Тел.: +7 (916) 704 99 78.  
 E-mail: orlovmorozov@inbox.ru

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**Актуальность.** Эффективность метотрексата при анкилозирующем спондилоартрите (АС) в настоящее время не доказана. Тем не менее препарат используется в целях базисной терапии АС.

**Цель** – изучение эффективности и безопасности метотрексата у больных АС.

**Материал и методы.** Проведено открытое исследование эффективности лечения метотрексатом у больных АС (n = 12) в сравнении с рутинной терапией (n = 12).

**Результаты.** Получены отрицательные результаты лечения метотрексатом. У большинства больных зарегистрированы увеличение боли, припухлости суставов, утренней

скованности, ограничения подвижности позвоночника, увеличение скорости оседания эритроцитов, повышение температуры, висцериты. Усиление выраженности симптомов болезни мы расценили как обострение воспалительного процесса. Исследование было досрочно прекращено.

**Заключение.** Метотрексат не оказал лечебного действия у больных АС. При использовании метотрексата у больных АС требуется постоянное наблюдение врача для обеспечения безопасности терапии.

**Ключевые слова:** метотрексат, анкилозирующий спондилоартрит, эффективность, безопасность.

**Н**акопленный в мире положительный опыт лечения метотрексатом (МТ) целого ряда ревматических заболеваний – ревматоидного артрита, псориазического артрита, болезни Рейтера, системной красной волчанки и других – побуждает к попыткам использования этого препарата и при анкилозирующем спондилоартрите (АС).

В настоящее время опубликовано немного работ, посвященных изучению МТ при АС. Некоторые из них свидетельствуют о положительных результатах применения препарата [1, 2, 3]. При обобщении данных литературы [4, 5, 6],

в том числе результатов метаанализа двух контролируемых рандомизированных исследований [7], не было получено статистически значимых различий с плацебо. Тем не менее в Финляндии, например, МТ – второй по частоте базисный препарат при АС после сульфасалазина [8]. В России, несмотря на признание редкости положительных эффектов МТ у больных АС [9], предполагается целесообразным использование этого препарата при АС с поражением суставов [10]. Неоднозначность результатов исследований послужила основанием для выполнения настоящей работы.



Таблица 1. Клиническая картина у больных АС, леченных МТ

№	Ф.И.О., возраст, пол	Диагноз	Рентгеновская картина	Длитель- ность забо- лева- ния, лет	Боль: лока- лизация и интен- сивность, баллы, исходно / после МТ	Интенсивность ночной боли, бал- лы, – число пробужде- ний, исход- но / после МТ	Припухлость: локализа- ция и выра- женность, баллы, исходно / после МТ	Скван- ность, ч, исходно / после МТ	Симптом Томай- ера, см, исходно / после МТ	СО <sub>2</sub> , мм/ч, исходно / после МТ	Общая оценка, данная больным	Другие нежела- тельные эффек- ты МТ
1.	А.Н.С., 48 лет, муж.	АС, периферическая форма, ст. 3, акт. 2, ФН 2	2 СИ 3, синдесмофиты	15	г-ст 2/3 т-б 0/1 чел. 0/1	0–0/3–4	г-ст 2/3	0,5/1,2	0/0	34/48	хуже	тошнота, сла- бость, темпера- тура 37,4 °С
2.	А.В.Т., 55 лет, муж.	АС, центральная форма, ст. 4, акт. 2, ФН 2	2 СИ 4, синдесмофиты	23	чел. 2/3	0–0/2–2	0/0	0,5/1,5	15/23	6/16	хуже	тошнота, слю- нотечение, «гриппозное состояние»
3.	К.В.Э., 54 лет, муж.	АС, ризомелическая форма, ст. 4, акт. 2, ФН 2	2 СИ 4, синдесмофиты	23	т-б 1/2 поясн. 1/1	0–0/2–2	0/0	1,0/1,5	16/20	22/43	хуже	нет
4.	Л.В.С., 52 лет, муж.	АС, центральная форма, ст. 4, акт. 3, ФН 2; аортальный порок, иридоциклит, кератит, псориаз	2 СИ 4, синдесмофиты	24	шейн. 2/3 грудн. 3/3 поясн. 2/3	1–0/3–4	0/0	2,0/6,0	21/34	–	хуже	температура 38 °С, боли в животе, диа- рея, слабость
5.	М.М.И., 53 лет, муж.	АС, периферическая форма, ст. 4, акт. 3, ФН 2; аортальный порок	2 СИ 4, «бамбук»	8	и.с. 1/3 л-з 1/3	2–0/3–3	0/пр. л-з 2	0,25/3,0	25/43	55/51	хуже	боль в правом подреберье, головная боль, «опьянение»
6.	П.С.И., 40 лет, муж.	АС, периферическая форма, ст. 4, акт. 3, ФН 2; миокардит, поражение легких	2 СИ 4, «бамбук»	6	г-ст 1/3 кол. 2/3 пл. 2/3	2–0/3–0 не спал	кол. 2/3	3/5,5	14/17	35/45	хуже	острое респира- торное забо- левание, резь в глазах
7.	П.А.Г., 48 лет, муж.	АС, периферическая форма, ст. 4, акт. 2, ФН 2	2 СИ 4, синдесмофиты	22	0/0	0/0	кол. 2/2	0,5/0,5	10/10	33/42	так же	нет
8.	Ч.Е.П., 53 лет, муж.	АС, периферическая форма, ст. 4, акт. 2, ФН 2	2 СИ 4, синдесмофиты	3	стопа 1/2 г-ст 0/2 т-б 2/3	0/0	стопа 1/2	0,5/2	26/39	21/40	хуже	головная боль, тошнота, рвота





9.	Ш.Ю.Б., 58 лет, жен.	АС, периферическая форма, ст. 4, акт. 2, ФН 2	2 СИ 4, синдесмофиты	35	пл. 2/3 кол. 3/3 т-б 2/3 кисть 3/3 стопы 2/3 шейн. 2/3 поясн. 2/3	2–2/3–4	л. кист. 2/2 л. пл. 2/2 л. кол. 3/3	4/8	19/31	23/32	хуже	нет
10.	К.В.В., 48 лет, муж.	АС, периферическая форма, ст. 4, акт. 2, ФН 2	2 СИ 4, «бамбук»	26	локт. 0/1 шейн. 1/2 грудн. 1/1 поясн. 1/1	2–3/3–4	0/0	1/2	35/35	20/10	хуже	нет
11.	М.М.И., 49 лет, жен.	АС, периферическая форма, ст. 3, акт. 2, ФН 2	2 СИ 3	20	пр. пл. 2/3 пр. л-з 2/3 кисти 2/3 т-б 2/2 г-ст 2/2 кол. 3/3 грудн. 2/2 поясн. 3/3	2–1/2–2	пр. л-з 2/2 л. кол. 2/2 кисти 2/2	1/весь день	11/15	30/43	хуже	температура 37,5 °С, Цистит
12.	Н.Р.А., 29 лет, муж.	АС, периферическая форма, ст. 3, акт. 2, ФН 1	2 СИ 3	10	пр. пяф. 1/2 пр. и.с. 1/2 пятка 0/2	1–0/1–2	пр. пяф. 2/2 пятка 0/2	0,5/3	5/5	10/40	хуже	температура 38 °С, кардит

МТ – метотрекат, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, АС – анкилозирующий спондилоартрит, ст. 3 – III стадия, ст. 4 – IV стадия, акт. 2 – активность II степени, акт. 3 – активность III степени, ФН 1 – функциональная недостаточность суставов I степени, ФН 2 – функциональная недостаточность суставов II степени, 2 СИ 3 – двусторонний сакроилеит III стадии, 2 СИ 4 – двусторонний сакроилеит IV стадии, г-ст – голенистоопный сустав, т-б – тазобедренный, чел. – челюстной, пл. – плечевой, кол. – коленный, шейн. – шейный отдел позвоночника, поясн. – поясничный, и.с. – илеосакральный, пр. – правый, пл. – плечевой, л-з – лучезапястный, грудн. – грудной отдел позвоночника, пяф. – пястнофаланговый, л. – левый, кист. – кисть, локт. – локтевой

## Материал и методы

У 12 больных АС проведено лечение МТ по методу Вайнштейна – препарат назначали в дозе 7,5 мг в неделю. Контрольную группу составили 12 больных АС, получавших рутинную терапию. Показанием для включения в исследование было наличие длительного обострения, характеризующегося высокой активностью, торпидностью по отношению к обычным методам лечения (индометацин, фенилбутазон, физические методы лечения), выраженным болевым синдромом. В опытную и контрольную группы больные отбирались параллельно, случайным методом.

Дизайн исследования можно описать как открытое контролируемое изучение эффективности МТ (7,5 мг в неделю) в сочетании с лечением нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сравнении с монотерапией НПВП. В исследование включали больных с развернутой стадией АС, клиническая картина заболевания у которых соответствовала диагнозу определенного или классического АС по критериям Американской ревматологической ассоциации. Все больные имели рентгенологический критерий и по 4 клинических критерия АС. В 100% случаев выявлен двусторонний сакроилеит: IV стадии у 10 больных основной и 9 контрольной группы, III стадии – у 2 и 3 соответственно. По информации, полученной от 1 больного основной и 2 больных контрольной групп, у них в анамнезе был иридоциклит. Мужчин было по 10 в каждой группе. Возраст больных основной группы составил в среднем 49,2 (от 29 до 55 лет), контрольной – 44,2 года (от 33 до 60 лет). Продолжительность заболевания варьировала от 3 до 30 лет в основной группе и от 6 до 37 лет в контрольной, в среднем – 18,1 и 16,6 года соответственно. Больные основной и контрольной групп имели достоверный диагноз АС, были близки между собой по клиническим и лабораторным параметрам.

МТ назначался в дозе 7,5 мг в неделю (3 приема по 2,5 мг через 12 часов). Одновременно продолжалась начатая ранее терапия НПВП: у 11 из 12 – индометацином, у 1 больного аспирином. Анализы крови и мочи выполнялись перед началом лечения и спустя 3 дня после каждого приема 7,5 мг МТ. Оценку результатов проводили на следующий день после первого приема МТ и затем еженедельно в период последующих визитов больного.

Применяли следующие параметры оценки эффективности лечения: скорость оседания эритроцитов (СОЭ, в мм/ч), боль при движении, ночная боль, количество пробуждений от боли за ночь,

припухлость суставов (применялась трехбалльная шкала оценки: «0 баллов» – нет, «1 балл» – слабая, «2 балла» – умеренная, «3 балла» – сильная), симптом Томайера (в см), продолжительность общей утренней скованности (в ч). Пациент оценивал свое общее состояние по отношению к исходному самочувствию.

Статистическая обработка материала проведена по методу Стьюдента.

## Результаты

Сравнительное исследование эффективности МТ было выполнено у 24 больных АС, по 12 в основной и контрольной группе, которым случайно назначался МТ или индометацин. Исходно 2 группы больных были сопоставимы по клиническим и рентгенологическим характеристикам, активности воспалительного процесса.

После приема МТ положительный эффект не был получен ни в одном из 12 случаев. Спустя 2 недели препарат был отменен у всех больных. Двое из них приняли по 7,5 мг 3 раза, 7 – 2 раза, 2 – 1 раз. Причиной отмены явились различные комбинации следующих эффектов: усиление болевого синдрома у 9 больных, появление или увеличение припухлости суставов – у 4, повышение температуры тела – у 4, ускорение СОЭ – у 11, возникновение других нежелательных реакций – у 8.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика больных АС из опытной группы и динамика клинических симптомов на фоне приема МТ (поскольку в данном случае для суждения о характере происходящего особенно важна интегральная клиническая оценка симптомов, данные представлены по каждому из больных). У всех пациентов диагностирована развернутая стадия АС, у большинства достигшая анкилозирования илеосакральных сочленений, на рентгенограмме выявлялись синдесмофиты, «бамбук».

При назначении МТ отмечено повышение показателей активности заболевания – СОЭ, боли в суставах и позвоночнике, особенно ночные боли, утренняя скованность, припухлость суставов, температура, тугоподвижность позвоночника. В большинстве случаев наблюдалось сочетанное возрастание этих признаков. Диапазон клинических эффектов МТ колебался от очень яркого обострения, выразившегося в усилении суставного синдрома, сопровождавшегося висцеральными проявлениями, высокой лихорадкой, значительным повышением СОЭ (№№ 4, 11, 12), до изолированного повышения СОЭ в отсутствие клинической картины ухудшения (№ 7) или не-большого усиления боли в суставах в день приема

МТ (№ 10). Наиболее демонстративно связь обострения с приемом МТ проявилась у больного Л.В.С. (№ 4). В день приема МТ возникло выраженное обострение суставного синдрома, лихорадка 39 °С, диарея. В связи с ожиданием лечебного эффекта пациент расценил симптомы как случайные, вызванные «отравлением», и через неделю повторил прием МТ. Это привело к повторному возникновению указанных проявлений. В связи с ухудшением больной уклонился от дальнейших посещений врача. В обоих эпизодах обострение самопроизвольно разрешилось в течение 3 дней без назначения дополнительной терапии, так же как у 2 других больных. У 5 больных ухудшение купировалось дополнительным назначением индометацина. Следует отметить, что более тяжелое обострение воспалительного процесса отмечалось у больных с висцеритами и эпизодами лихорадки в анамнезе.

У одного больного ухудшение, вызванное МТ, потребовало более серьезного вмешательства (№ 12).

Больной Н.Р.А., 29 лет. При поступлении жаловался на боли и опухание в мелких суставах кистей и стоп, боли в области голеностопных суставов, пяток, седалищных бугров, шейном и грудном отделах позвоночника. Боли усиливались утром, облегчались после физической нагрузки. Беспokoила слабость, утомляемость, утренняя скованность в течение 1,5 часа. Около 10 лет беспокоили боли в позвоночнике, области пяток, частые радикулиты. В течение последних 3 лет присоединились боли, опухание в пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставах кистей, коленных, голеностопных суставах. Полтора месяца назад появились эпизоды субфебрильной температуры, усилились боли в позвоночнике и суставах. При обследовании определялась болезненность и ограничение подвижности в области грудного и поясничного отделов позвоночника, боли в илеосакральных, манубриостернальном, реберно-грудном сочленениях, болезненность и припухлость коленных, голеностопных суставов, II и III пальцев стоп. Симптом Томайера – 6 см, Форестье – 0 см, Отто – 4,5 см, Шобера – 3,5 см. Рентгенологически определялся двусторонний сакроилеит III степени: пятнистый остеосклероз, очаговый остеопороз, нечеткость субхондральных поверхностей костей, начальные явления анкилозирования. СОЭ – 10 мм/ч. Латекс-тест отрицательный.

На следующий день после приема 7,5 мг МТ увеличились боли, припухлость в голеностопных суставах, области ахилловых сухожилий,

**Таблица 2.** Динамика показателей активности АС при попытке лечения МТ

Показатели	Группа приема МТ (n = 12)			Контрольная группа (n = 12)			p
	до лечения	после лечения	динамика	до лечения	после лечения	динамика	
СОЭ	28,6	38,2	+9,2	30,3	20,5	-12,7	< 0,0005
Скованность	1,13	4,75	+3,62	1,85	1,0	-0,85	< 0,0005
Индекс боли	5,5	7,66	+2,16	4,25	3,25	-1,0	< 0,0005
Индекс припухлости	1,6	2,47	+0,87	0,58	0,33	-0,25	< 0,005
Симптом Томайера	16,0	25,3	+9,3	27,2	21,1	-6,4	< 0,0005
Оценка больного			-0,67			+0,75	< 0,0005

МТ – метотрексат, СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СОЭ повысилась до 34, затем 40 мм/ч, температура – до 37,6–37,9 °С. Появилась тахикардия 90–120 уд/мин, отмечено удлинение PQ до 0,24–0,26 с. На основании предположения о наличии причинно-следственной связи между приемом МТ и ухудшением состояния пациента препарат был отменен, назначен фенилбутазон. Лечение проводилось в течение 1,5 месяца с временным и неполным эффектом, после некоторого улучшения симптомы вновь рецидивировали. Был назначен циклофосфамид дважды в дозе 0,4 г в день, затем по 0,2 г ежедневно в течение месяца. На этом фоне купировался суставной синдром, нормализовалась температура, исчезла тахикардия, восстановилась атриовентрикулярная проводимость.

Приведенное описание клинического наблюдения позволяет предположить, что к существенно ухудшению привел именно однократный прием 7,5 мг МТ. Этот случай послужил основанием для прекращения исследования.

Статистическая обработка полученных результатов представлена в таблице 2. Как видно из ее данных, в основной и контрольной группах прослеживается противоположная направленность динамики представленных параметров. По каждому из признаков различия статистически высоко достоверны. В таблице 3 дан анализ направленности динамики показателей активности. Очевидно, что ухудшение встречалось только среди пациентов, получавших МТ. Частота ухудшения по общей оценке больного и врача составила 91,7%.

Таким образом, малые дозы МТ, по всей видимости, вызвали у больных АС комплекс симптомов, характеризующих обострение воспалительного процесса. При этом обострение происходило с довольно высокой частотой, а его интенсивность колебалась от кратковременного усиления боли

в суставах до выраженных суставных и висцеральных проявлений.

## Обсуждение

Поскольку эффективность МТ известна при целом ряде ревматических болезней, в том числе из группы серонегативных артритов, можно было предполагать наличие лечебного эффекта и при АС. Появление или нарастание у 11 из 12 больных опытной группы боли, припухлости суставов, утренней скованности, ограничения подвижности позвоночника, лихорадки, висцеритов, ускорение СОЭ мы расценили как обострение воспалительного процесса.

Так как больным и врачом ожидалась положительная динамика проявлений болезни, эффект плацебо направлен против полученных результатов (негативной динамики), следовательно, открытый способ исследования не снижает достоверности полученных результатов.

Очень высокая частота обострения воспалительного процесса позволяет предполагать, что МТ негативно влияет на один из основных механизмов АС. За пределами настоящего исследования мы наблюдали получавшего МТ больного АС, который поступил в реанимационное отделение больницы, где умер в связи с терминальной почечной недостаточностью. При вскрытии обнаружен активный гломерулонефрит. Представленные в статье результаты не позволяют исключить взаимосвязь с препаратом.

Обострение заболевания под воздействием МТ не является исключительным свойством АС. Имеются сообщения о возникновении гипертермии в качестве побочного эффекта МТ при болезни Стилла [11]; артралгий, миалгий, слабости, ощущения недуга у 10% больных ревматоидным

**Таблица 3.** Частота направленности динамики признаков активности АС при терапии МТ, n (%)

Показатели	Хуже	Без динамики	Лучше
СОЭ			
группа приема МТ	9 (81,8)	0	2 (18,2)
контрольная группа*	1 (8,3)	2 (16,7)	9 (75)
Скованность			
группа приема МТ	11 (91,7)	1 (8,3)	0
контрольная группа	0	5 (41,7)	7 (58,3)
Индекс боли			
группа приема МТ	11 (91,7)	1 (8,3)	0
контрольная группа	0	6 (50)	6 (50)
Индекс припухлости			
группа приема МТ	5 (41,7)	7 (58,3)	0
контрольная группа	0	9 (75)	3 (25)
Симптом Томайера			
группа приема МТ	8 (66,7)	3 (25)	1 (8,3)
контрольная группа	1 (8,3)	2 (16,7)	9 (75)
Оценка больного			
группа приема МТ	11 (91,7)	1 (8,3)	0
контрольная группа	0	5 (41,7)	7 (58,3)
Температура > 37,8 °С			
группа приема МТ	5 (41,7)	7 (58,3)	0
контрольная группа	0	12 (100)	0

СОЭ – скорость оседания эритроцитов, МТ – метотрексат

\* Через неделю после визита

артритом, что часто служило причиной отмены препарата [12]; возникновении или увеличении ревматоидных узлов, экссудативного плеврита, перикардита, васкулита [13, 14].

Назначение МТ привело к вынужденному увеличению дозы глюкокортикостероидов у некоторых больных системной красной волчанкой, протекавшей с тяжелыми серозитами, васкулитом [15]. В качестве аналога обострения АС на фоне МТ можно привести хорошо известный факт ухудшения волчаночного нефрита при лечении препаратами золота. В патогенезе системной красной волчанки обсуждается приоритетная роль иммунодефицита компонентов комплемента С2, С4 и только во вторую очередь – высокого уровня ответа гуморальных антител [16, 17]. Есть данные о том, что МТ угнетает продукцию ревматоидного фактора у больных ревматоидным артритом [18]. Ведущей ролью иммунного дефицита можно объяснить относительную благоприятность течения системной красной волчанки при наличии ревматоидного фактора [19], так как он отражает высокий уровень активности гуморального иммунитета к чужеродному или измененному белку [20, 21], что может служить продвижением по пути элиминации иммунных комплексов при дефиците нормальных звеньев иммунитета.

Селективная депрессия цитостатическим препаратом дефицитного звена иммунного

процесса может вызвать обострение заболевания. Подобный механизм можно допустить при АС. Следует отметить, что в нашем случае речь идет о малых дозах МТ, поскольку с их увеличением снижается селективность. Другой особенностью нашего материала является отбор больных с наиболее активными вариантами заболевания. Причиной получения расходящихся результатов может быть использование различной дозы препарата, а также характеристики клинического материала.

Наши результаты свидетельствуют о возможности ухудшения АС при терапии МТ. Это требует постоянного врачебного контроля и осведомленности больного при назначении препарата.

## Выводы

1. МТ не проявил лечебного действия у больных АС.
2. МТ вызвал изменения в клинической картине, которые можно расценить как обострение заболевания.
3. Высокая частота возникновения обострения позволяет предполагать связь с одним из основных механизмов действия препарата.
4. При назначении МТ больным АС требуется осторожность в отношении возможного ухудшения течения болезни. ☺



## Литература (References)

1. Creemers MC, Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW, van Riel PL. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol.* 1995;22(6):1104–7.
2. Ferraz MB, da Silva HC, Atra E. Low dose methotrexate with leucovorin rescue in AS. *J Rheumatol.* 1991;18(1):146–7.
3. Handler RP. Favorable results using methotrexate in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1989;32(2):234.
4. Dubost JJ, Soubrier M, Sauvezie B. Treatment of refractory spondylarthropathies. *Presse Med.* 1998;27(4):175–80.
5. Toussirot E, Wendling D. Current guidelines for the drug treatment of ankylosing spondylitis. *Drugs.* 1998;56(2):225–40.
6. Toussirot E, Wendling D. L'utilisation du methotrexate dans les spondylarthropathies. *Revue de la litterature. Rev Med Interne.* 1996;17(4):333–9.
7. Yang Z, Zhao W, Liu W, Lv Q, Dong X. Efficacy evaluation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis using meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52(5):346–51.
8. Relas H, Kautiainen H, Puolakka K, Virta LJ, Leirisalo-Repo M. Survival of disease-modifying antirheumatic drugs used as the first antirheumatic medication in the treatment of ankylosing spondylitis in Finland. A nationwide population-based register study. *Clin Rheumatol.* 2014;33(8):1135–8.
9. Бунчук НВ, Бадюкин ВВ, Коротаева ТВ. Анкилозирующий спондилит. В: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, ред. Ревматология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. (Bunchuk NV, Badokin VV, Korotaeva TV. Ankylosing spondylitis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. *Rheumatology: national guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2008. Russian).
10. Эрдес ШФ, Волнухин ЕВ, Галушко ЕА. Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России. *Научно-практическая ревматология.* 2013;(1):15–20. (Erdes ShF, Volnukhin EV, Galushko EA. [Treatment in patients with ankylosing spondylitis in the real clinical practice of a rheumatologist in Russia]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2013;(1):15–20. Russian).
11. Maillot F, Machet L, Hommeja-Marin H, Vaillant L. Hyperthermie due au methotrexate au cours d'une maladie de Still. *Therapie.* 1994;49(6):520–1.
12. Halla JT, Hardin JG. Underrecognized post-dosing reactions to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1994;21(7):1224–6.
13. Abu-Shakra M, Nicol P, Urowitz MB. Accelerated nodulosis, pleural effusion, and pericardial tamponade during methotrexate therapy. *J Rheumatol.* 1994;21(5):934–7.
14. Didry C, Combe B, Sany J. Absence of efficacy of methotrexate on systemic manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Rheum Belg.* 1990;9(1):138.
15. Wilson K, Abeles M. A 2 year, open ended trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1994;21(9):1674–7.
16. Fielder AH, Walport MJ, Batchelor JR, Rynes RI, Black CM, Dodi IA, Hughes GR. Family study of the major histocompatibility complex in patients with systemic lupus erythematosus: importance of null alleles of C4A and C4B in determining disease susceptibility. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286(6363):425–8.
17. Lamers MC. Factors influencing the development of immune-complex diseases. *Allergy.* 1981;36(8):527–35.
18. Alarcón GS, Schrohenloher RE, Bartolucci AA, Ward JR, Williams HJ, Koopman WJ. Suppression of rheumatoid factor production by methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Evidence for differential influences of therapy and clinical status on IgM and IgA rheumatoid factor expression. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1156–61.
19. Feldman D, Feldman D, Ginzler E, Kaplan D. Rheumatoid factor in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1989;16(5):618–22.
20. Petty RE, Hunt DW, Rosenberg AM. Antibodies to type IV collagen in rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 1986;13(2):246–53.
21. Rowley M, Tait B, Mackay IR, Cunningham T, Phillips B. Collagen antibodies in rheumatoid arthritis. Significance of antibodies to denatured collagen and their association with HLA-DR4. *Arthritis Rheum.* 1986;29(2):174–84.

# Exacerbation of ankylosing spondylitis after low-dose methotrexate therapy

Orlov-Morozov A.V.

**Orlov-Morozov Aleksandr Valentinovich** – MD, PhD, rheumatologist, Internal Diseases Department No.1<sup>1</sup>  
 ☒ 7/11–1–96 Khvalynskiy bulvar, Moscow, 109153, Russian Federation.  
 Tel.: +7 (916) 704 99 78.  
 E-mail: orlovmorozov@inbox.ru

**Background:** Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis (AS) is disputable. Nevertheless, methotrexate is still used for disease-modifying therapy of AS.

**Aim:** To assess efficacy and safety of methotrexate in AS patients.

**Materials and methods:** It was an open comparative study of efficacy of methotrexate (n = 12) versus standard therapy (n = 12) in AS patients.

**Results:** Negative results of methotrexate therapy were obtained. In the majority of patients

methotrexate therapy was associated with increased joint pain, swelling and morning stiffness as well as elevation of erythrocyte sedimentation rate, fever and visceritis. Worsening of symptoms was regarded as exacerbation of inflammatory process. The study was terminated prematurely.

**Conclusion:** Methotrexate demonstrated no therapeutic effect in AS patients. In AS, methotrexate should be administrated under close physician control in order to ensure treatment safety.

**Key words:** methotrexate, ankylosing spondylitis, efficacy, safety.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Психосоматика в контексте развития интегративной медицины

Краснов В.Н. • Палеев Н.Р.

Интегративная медицина – перспективная модель современного подхода к обследованию и лечению обширного контингента больных, находящихся в сфере ответственности и взаимодействия специалистов психосоматического направления и соматопсихиатрии. В России до настоящего времени опыт такого взаимодействия фрагментарен и отражает инициативы отдельных коллективов. Вместе с тем накапливаются убедительные данные в пользу общих механизмов развития ряда соматических заболеваний и психических расстройств.

**Ключевые слова:** психосоматика, соматопсихиатрия, клиничко-патогенетические связи, «бимодальная природа» заболеваний, интегративная медицина.

**Краснов Валерий Николаевич** – д-р мед. наук, профессор; директор<sup>1</sup>; заведующий кафедрой психиатрии факультета усовершенствования врачей<sup>2</sup>  
✉ 107076, г. Москва, ул. Потешная, 3, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 963 76 26. E-mail: valery-krasnov@mail.ru

**Палеев Николай Романович** – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей<sup>3</sup>

**И**нтегративный подход в медицине предполагает взаимодействие двух клинических категорий: соматопсихиатрии и психосоматики. Однако если предмет соматопсихиатрии вполне однозначно понимается как психические расстройства, возникающие вследствие относительно тяжелых форм соматической патологии, то психосоматика имеет существенные разночтения как в мировой, так и в отечественной медицине. Представляется оправданным еще раз попытаться очертить ее границы. Психосоматика может быть определена как системная концепция в медицине, представленная широким спектром исследований (клинических, биологических, психологических) на стыке наук медицинского профиля, изучающих нормальные и патологические взаимоотношения психических и соматических процессов.

В течение ряда десятилетий в психосоматике доминировала психодинамическая традиция,

которая была сфокусирована на ограниченной группе так называемых психосоматических болезней. Это позволило психосоматике получить статус междисциплинарного раздела науки, интегрирующего психиатрию и общую медицину и предусматривающего развитие современной психосоматической парадигмы. Тем не менее конкретные интерпретации механизмов развития ряда соматических заболеваний с психодинамических и психологических позиций не оправдали себя, а в эпоху доказательной медицины представляются умозрительными.

Более эвристичным, хотя и не вполне оформленным и ограничивающимся конкретными примерами тесной взаимосвязи соматической патологии и аффективных расстройств, следует считать выделение в 1927 г. Д.Д. Плетневым «циклосомии» [1], то есть установление неразрывной связи соматической и психической, в данном случае умеренно выраженной аффективной, патологии. При развитии начальных этапов аффективных расстройств и продромальных форм (психо)соматической патологии в той или иной мере практически всегда могут быть обнаружены проявления так называемого психовегетативного синдрома [2]. Психовегетативный синдром является неспецифическим посредником и промежуточным звеном патогенеза и клинического оформления симптоматики, ее трансформации от субаффективной к психосоматической или к развернутой аффективной. Соматическую или



Психосоматические и соматопсихические взаимосвязи (на примере клинической динамики бронхиальной астмы)

Клинические этапы	Основные факторы патогенеза	Психопатологические проявления
Этап «астмоидного бронхита»	Сочетание экзогенного (пылевого, токсико-аллергического) «триггера» и особого функционального состояния (неспецифический стресс, отрицательно окрашенные ситуационные реакции, вегетативные, иммунные, эндокринные дисфункции)	Неспецифические астено-гиперестетические явления (эмоциональная и вегетативная неустойчивость, нарушения сна, истощаемость). Аффективные расстройства преимущественно тревожного типа
Формирование типичной картины бронхиальной астмы	Токсико-аллергический воспалительный процесс и тревожно опосредованные вегетативные (психовегетативные) включения в клиническую картину	Эпизоды страха при первых астмоидных приступах. Стойкое субдепрессивное (дистимическое) изменение настроения
Прогрессирующее течение бронхиальной астмы	Усиление бронхообструктивных процессов, явления гипоксии	Углубление астении. Драматичное осознание факта болезни – тяжелого соматического заболевания и связанных с ним ограничений. Появление наряду с тревогой элементов тоски с переживанием бесперспективности лечения, «привязанности к терапии». Витализация тоскливого аффекта, скрытого картиной тяжелого «физического недуга»
Трансформация в хроническую обструктивную болезнь легких	Гипоксемия, электролитный дисбаланс, гемодинамические нарушения. Преимущественно соматогенные механизмы психических расстройств	Сложные аффективные расстройства с включениями апатии, эпизодов дисфории. Выявление нарушений памяти, внимания, интеллектуальной продуктивности

психопатологическую направленность дальнейшего развития заболевания зачастую трудно предсказать. Здесь имеют значение и наследственно-генетические, и пре- и постнатальные предпосылки уязвимости физиологических и нейрофизиологических систем, и дополнительные экзогенные вредности. При этом аффективные и нередко когнитивные и другие психические нарушения практически неизменно сопутствуют развитию и усложнению соматической патологии, равно как те или иные соматические нарушения сопутствуют психическим расстройствам, осложняют их течение, создают трудности в выборе лечения и во многих случаях сокращают продолжительность жизни пациентов.

В качестве собственно междисциплинарных и при этом широкомасштабных исследований психосоматического направления последних десятилетий правомерно рассматривать разработки школы А.Б. Смулевича [3, 4, 5, 6]. Названная школа развивает традиции отечественной клинической медицины, которая уже к концу XIX столетия обрела характер интегративной медицины.

К сожалению, интегративность научных и практических принципов была на длительное время в значительной мере утрачена. Лишь сейчас и в России, и в мире становится очевидной актуальность восстановления интегративных подходов в медицине с учетом новых клинико-биологических данных и опыта организации различных

форм медицинской помощи. Наиболее интенсивные поиски взаимодействия и взаимопонимания проводятся в области психокardiологии [4, 7, 8]. Объем работ в этом направлении столь велик, что заслуживает специального обзора. Здесь важно отметить общепризнанную связь сердечно-сосудистой патологии и аффективных расстройств (биполярного расстройства, рекуррентных депрессий, разнообразных расстройств аффективного спектра, включая тревожные и соматоформные расстройства).

Примером многопрофильного многолетнего комплексного исследования динамики соматических и психических изменений на разных этапах развития бронхиальной астмы могут служить результаты совместных усилий специалистов Московского научно-исследовательского института психиатрии и ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» [9, 10, 11] (схематично представлены в таблице).

Одним из недостаточно разработанных, но перспективных направлений исследований на стыке соматопсихиатрии и психосоматики можно считать психоревматологию. В ряде работ показаны не только взаимосвязи ревматической патологии и расстройств тревожно-депрессивного спектра, а также своеобразных когнитивных нарушений, но и наличие субаффективных или вполне оформленных аффективных (депрессивных) дебютов заболевания, которые остаются вне поля зрения врачей [12, 13, 14]. Ревматические

<sup>1</sup> ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России; 107076, г. Москва, ул. Потешная, 3, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

заболевания ранее не входили в основную группу так называемых психосоматических заболеваний и оставались за рамками систематических междисциплинарных исследований в медицине. Довольно неожиданно совместные поиски психиатров и ревматологов получили поддержку со стороны современной психиатрической генетики. Данные геномных исследований, опубликованные Психиатрическим геномным консорциумом (Psychiatric Genomics Consortium – PGC), позволяют предполагать генетические связи основных психических заболеваний, в частности шизофрении и аффективных расстройств, с рядом соматических и неврологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз, болезнь Крона, сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз [15].

Что касается проблемы соотношения соматопсихиатрии и психосоматики, целесообразно еще раз определить границы и взаимосвязи между этими категориями. В качестве «переходной зоны» можно рассматривать психосоматическую патологию. Ее предметом являются следующие клинические группы: психовегетативные нарушения (включают как изменения вегетативной регуляции, доступные объективной верификации, так и субъективно переживаемые «соматоформные» феномены), психосоматические расстройства и одноименные заболевания (соматические в истинном смысле, но имеющие явный или предполагаемый психопатологический этап или компонент по тенденциям развития и исхода).

Психосоматические расстройства имеют функционально-органическую основу, доступны компенсации, но не полному обратному развитию (например, так называемая нейроциркуляторная дистония, начальные этапы гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, цереброваскулярной патологии, повторяющиеся аллергические реакции и др.).

(Психо)соматические заболевания – преимущественно тяжелые формы собственно соматической патологии с малообратимыми или доступными только симптоматической терапевтической коррекцией нарушениями одной или нескольких физиологических систем; при этом первичные провоцирующие факторы утрачивают свое значение.

В континууме психосоматической патологии значимое место принадлежит соматоформным расстройствам. Согласно систематике психической патологии, принятой в психиатрии и общей медицине, соматоформные

расстройства выделяются в рамках категории «Соматизированные психические расстройства конституционального, невротического и аффективного регистров, не имеющие медицинского обоснования» [4]. Это не означает, что поиск «медицинского обоснования», то есть соматического звена патологии, не имеет перспективы. Англиязычное выражение “Mental disorders are brain disorders” («Психические расстройства – заболевания мозга») является лишь общей формулой, не исключающей вовлеченности в патогенез физиологических систем с их центральными и периферическими (соматическими) звеньями и соответствующими проявлениями.

Структура соматоформных расстройств, по нашим наблюдениям, включает следующие компоненты:

- 1) эмоциональные (преимущественно стертые, завуалированные гипотимные);
- 2) сенсорные (преимущественно гиперестезия);
- 3) вегетативные (психовегетативные);
- 4) двигательные (неравномерность мышечного тонуса, нарушения моторики гладкой мускулатуры);
- 5) конативные (снижение либо дисгармоничность мотивации деятельности; возможно нарушение витальных влечений);
- 6) когнитивные: ипохондрические фиксации и психологически понятые интерпретации, неразвернутые фобии, сверхценные телесные представления (включая дисморфофобию); исполнительные функции обычно сохранены, но при применении некоторых нейропсихологических методов оказываются «уязвимыми».

Таким образом, структура соматоформных расстройств в основном соответствует структуре аффективных расстройств [16].

Следует отметить, что несмотря на обширную литературу феноменология психосоматических расстройств (например, болевого синдрома, головокружения, дорсопатии, фибромиалгий, гипервентиляционного синдрома и др.) не получила общепринятого понимания и нуждается в дальнейшем психопатологическом анализе.

Все шире применяемый в последнее время термин «нейропсихиатрия», позволяющий наметить сферу взаимодействия и совпадения профессиональных интересов неврологов и психиатров, еще не имеет однозначно понимаемых общепринятых очертаний. С одной стороны, развитие психических расстройств, особенно аффективных и когнитивных, выявляется при многих неврологических заболеваниях. С другой – те





или иные неврологические стигмы или симптомы присутствуют в клинической картине ряда психических заболеваний, прежде всего нейродегенеративных, имеющих тенденцию к формированию деменции. Промежуточная динамическая категория «психоорганический синдром» на всех этапах своего развития имеет в клинической картине сложные соотношения психических (аффективных, когнитивных) и соматических (преимущественно сомато-вегетативных, нередко также обменных, гормональных) нарушений наряду с инструментально выявляемыми неврологическими изменениями [17].

В этой связи имеется основание для системного понимания значительного числа разных форм патологии с позиции их «бимодальности», то есть психопатологической и соматической или соматоневрологической составляющих, – и в их генезе, и в клинических проявлениях.

«Бимодальные расстройства» – термин из языка статистики (двухвершинное распределение значительно отдаленных друг от друга признаков), в данном случае отражающий разброс между психической (психосоматической) патологией и различными телесными недугами: ревматологическими (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Шегрена), или дерматологическими (псориаз), или эндокринологическими (сахарный диабет), или нейродегенеративными (рассеянный склероз), с одной стороны, а с другой – между собственно психическими расстройствами (панические, соматоформные), протекающими с выраженными вегетативными проявлениями, а также с включением соматической составляющей этих расстройств, достигающей степени грубых (и даже несовместимых с жизнью) обменных нарушений (нервная анорексия) или подверженности необоснованным аутодеструктивным вмешательствам (расстройства половой идентификации – транссексуализм).

Упомянутая выше нервная анорексия в рассматриваемом контексте соотношения

психосоматики и соматопсихиатрии является весьма неоднозначной клинической категорией. Уже в дебюте так называемых расстройств пищевого поведения целесообразна консультация психиатра либо по крайней мере клинического психолога. В далеко зашедших случаях, с кахексией и атрофией внутренних органов, связанных с угрозой летального исхода, помощь осуществляется в отделении интенсивной терапии, вплоть до реанимационных мероприятий. При благоприятном исходе снова будет оправданным психиатрическое наблюдение, наряду с восстановительной соматотропной терапией.

Представленные выше аргументы свидетельствуют о том, что ряд диагностических и терапевтических проблем уже не может быть успешно решен коллективом одной медицинской дисциплины без совместных усилий специалистов разных профилей. Соответственно, междисциплинарное взаимодействие – перспективный путь развития большинства медицинских специальностей как в исследовательском поиске, так и в клинической практике.

На пути успешной реализации задач, выдвигаемых в сфере психосоматической патологии, возникают (и особенно в России) серьезные трудности, связанные с организацией помощи этому обширному контингенту. Организация и помощь в общесоматической сети с опорой на принципы интегративной медицины развиты недостаточно вследствие сохраняющейся разобщенности психиатрической и общемедицинской служб. Организационные сложности отражает, в частности, лексикон, применяемый для обозначения форм медицинской помощи и соответствующих служб (подразделений) в сфере психосоматики / соматопсихиатрии.

Применение интегративного подхода в качестве базового при изучении психосоматической патологии – перспективный и прогрессивный путь к пониманию этой патологии и разработке эффективных методов ее лечения. ☺

## Литература (References)

1. Плетнев Д.Д. К вопросу о соматической циклотимии. Русская клиника. 1927;7(36): 496–500.  
(Pletnev DD. [On the issue of the somatic cyclothymia]. Russkaya klinika. 1927;7(36):496–500. Russian).
2. Thiele W. Das psycho-vegetative Syndrom. Munch Med Wochenschr. 1958;100(49):1918–23.
3. Смулевич АБ. Депрессии в общей медицине. М.: Медицинское информационное агентство; 2001. 782 с.  
(Smulevich AB. Depressions in general medical practice. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2001. 782 p. Russian).
4. Смулевич АБ, Сыркин АЛ, Дробижев МЮ, Иванов СВ. Психокardiология. М.: Медицинское информационное агентство; 2005. 784 с.  
(Smulevich AB, Syrkin AL, Drobizhev MYu, Ivanov SV. Psychocardiology. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2005. 784 p. Russian).
5. Смулевич АБ, ред. Психические расстройства в клинической практике. М.: МЕД-пресс информ; 2011. 720 с.



- (Smulevich AB, editor. *Mental disorders in clinical practice*. Moscow: MED-press inform; 2011. 720 p. Russian).
- Смулевич АБ, Иванов СВ, Самушия МА. К проблеме биполярных аффективных расстройств, заимствующих ритм соматического заболевания. *Психические расстройства в общей медицине*. 2012;(2):4–11. (Smulevich AB, Ivanov SV, Samushiya MA. [Revising bipolar affective disorders accepting the rhythm of somatic diseases]. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine*. 2012;(2):4–11. Russian).
  - Довженко ТВ, Семиглазова МВ, Краснов ВН, Васюк ЮА. Тревожно-депрессивные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Доктор.Ру*. 2010;55(4):39–47. (Dovzhenko TV, Semiglazova MV, Krasnov VN, Vasyuk YuA. [Anxiety-depressive disorders in patients with cardiovascular disease]. *Doctor.Ru*. 2010;55(4):39–47. Russian).
  - Glassman A, Maj M, Sartorius N, editors. *Depression and heart disease*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011. 176 p.
  - Палеев НР, Краснов ВН, Подрезова ЛА, Черейская НК, Мартынова НВ. Диагностика и лечение психопатологических нарушений у больных бронхиальной астмой. *Клиническая медицина*. 1997;(9):16–19. (Paleev NR, Krasnov VN, Podrezova LA, Chereyskaya NK, Martynova NV. [Diagnosis and treatment of psychopathologic disorders in patients with bronchial asthma]. *Klin Med (Mosk)*. 1997;(9):16–19. Russian).
  - Палеев НР, Краснов ВН. Взаимосвязь психосоматики и соматопсихиатрии в современной медицине. *Клиническая медицина*. 2009;87(12):4–7. (Paleev NR, Krasnov VN. [Relationships between psychosomatics and somatopsychiatry in modern medicine]. *Klin Med (Mosk)*. 2009;87(12):4–7. Russian).
  - Краснов ВН, Палеев НР, Мартынова НВ, Мельникова ТС, Черейская МК, Дорофеева ЕФ. Расстройства аффективного спектра при бронхиальной астме и их терапевтическая коррекция. *Доктор.Ру*. 2010;55(4):34–8. (Krasnov VN, Paleev NR, Martynova NV, Mel'nikova TS, Chereyskaya MK, Dorofeeva EF. [Affective spectrum disorders in asthma and their therapeutic correction]. *Doctor.Ru*. 2010;55(4):34–8. Russian).
  - Зелтынь АЕ, Фофанова ЮС, Лисицина ТА, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Вельтищев ВЮ, Насонов ЕЛ. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2009;19(2):69–75. (Zeltyn' AE, Fofanova YuS, Lisitsina TA, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Vel'tishchev VYu, Nasonov EL. [Chronic stress and depression in patients with rheumatoid arthritis]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. 2009;19(2):69–75. Russian).
  - Зелтынь АЕ, Вельтищев ДЮ, Фофанова ЮС, Лисицина ТА, Дрожжина ЕН, Ковалевская ОБ, Серавина ОФ, Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит и депрессия: патогенетическая роль стрессовых факторов (обзор литературы). *Психические расстройства в общей медицине*. 2010;(1):48–51. (Zeltyn' AE, Vel'tishchev DYu, Fofanova YuS, Lisitsina TA, Drozhzhina EN, Kovalevskaya OB, Seravina OF, Nasonov EL. [Rheumatoid arthritis and depression: the role of stress factors in pathogenesis (review)]. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine*. 2010;(1):48–51. Russian).
  - Лисицина ТА, Вельтищев ДЮ, Краснов ВН, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммуновоспалительных ревматических заболеваний и психических расстройств. *Клиническая медицина*. 2014;(1):12–21. (Lisitsina TA, Vel'tishchev DYu, Krasnov VN, Nasonov EL. [Clinical and pathogenetic relationships between immuno-inflammatory rheumatic diseases and psychic disorders]. *Klin Med (Mosk)*. 2014;(1):12–21. Russian).
  - Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2013;381(9875):1371–9.
  - Краснов ВН. Проблема современной диагностики депрессий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;11(2):3–10. (Krasnov VN. [Problems of current diagnosis of depression]. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;11(2):3–10. Russian).
  - Краснов ВН. Психоорганический синдром как проблема нейропсихиатрии. *Доктор.Ру*. 2011;4(63):34–42. (Krasnov VN. [Psychoorganic syndrome as a subject of neuropsychiatry]. *Doctor.Ru*. 2011;4(63):34–42. Russian).

## Psychosomatics in the context of the development of integrative medicine

Krasnov V.N. • Paleev N.R.

Integrative medicine represents a promising modern approach to examination and treatment of large population of patients managed by the specialists in psychosomatics and somatopsychiatry. In Russia, experience of teamwork is scarce and non-common. However, implementation of this model of work is encouraged by accumulating

evidence of existence of common mechanisms of the development of numerous somatic diseases and psychiatric disorders.

**Key words:** psychosomatics, somatopsychiatry, clinical and pathogenetic inter-relations, bimodal nature of the disorders, integrative medicine.

**Krasnov Valeriy Nikolaevich** – MD, PhD, Professor; Director<sup>1</sup>; Head of the Psychiatry Department, Postgraduate Medical School<sup>2</sup>  
 ✉ 3 Poteshnaya ul., Moscow, 107076, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 963 76 26. E-mail: valery-krasnov@mail.ru

**Paleev Nikolay Romanovich** – Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Chief of the Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Moscow Research Institute of Psychiatry; 3 Poteshnaya ul., Moscow, 107076, Russian Federation

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul, Moscow, 117997, Russian Federation

<sup>3</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Психические нарушения у пожилых терапевтических больных

Подрезова Л.А. • Маркина Т.Р. • Сейку Ю.В.

**Подрезова Людмила Акимовна** – д-р мед. наук, профессор кафедры психиатрии<sup>1</sup>, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>2</sup>  
✉ 121374, г. Москва, ул. Багрицкого, 10/2–122, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (917) 597 18 51.  
E-mail: podrezova.lyudmila@yandex.ru

**Маркина Татьяна Ральфовна** – доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>2</sup>

**Сейку Юрий Викторович** – канд. мед. наук, доцент кафедры психиатрии<sup>1</sup>

В статье-лекции описаны наиболее распространенные психические нарушения у больных пожилого возраста, страдающих сочетанной соматической и психической патологией. Даны практические рекомендации

врачам-интернистам по ведению таких больных.

**Ключевые слова:** пожилой и старческий возраст, психические нарушения, когнитивные расстройства, терапия психических расстройств.

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**П**о прогнозам Российской академии наук, к 2016 г. доля людей старше 65 лет в общей численности населения достигнет 20%. Постарение населения и связанное с этим увеличение числа пожилых больных ставят серьезные задачи перед практическим здравоохранением. В этой связи важным представляется вопрос выбора стратегии ведения пациентов пожилого и старческого возраста,

составляющих особый контингент больных. Клинический портрет такого больного характеризуется следующими особенностями: множественностью патологических состояний, стертостью и неспецифичностью проявлений болезни, быстрым ее прогрессированием при несвоевременной медицинской помощи. Наблюдаемые у пожилых больных частые осложнения могут быть вызваны не только болезнью, но и лечением

вследствие высокой подверженности ятрогенным влияниям. Известно, что неосторожно сказанное врачом слово может нанести серьезный вред больному, стать причиной депрессивно-тревожных расстройств, затруднить процесс реабилитации. Особое беспокойство вызывает рост психических нарушений среди лиц пожилого возраста. Это обстоятельство делает необходимым активное участие психиатра в работе общесоматического стационара. Известный психиатр Е.К. Краснушкин (1885–1951) писал: «Проблемы, которые встают перед психиатром, все больше сливаются с проблемами общемедицинскими. Психиатрия имеет гораздо большее отношение к внутренней медицине, чем к неврологии».

Многoletний опыт работы врачей-психиатров на базе терапевтического отделения ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» выявил ряд проблем, с которыми встречается врач-интернист в своей повседневной практике. С одной стороны, это отягощенность соматических больных психическими нарушениями, с другой – отсутствие у врачей общесоматической сети необходимых знаний и опыта в области психопатологии, диагностики и терапии психических нарушений, что делает невозможными раннюю диагностику и своевременное лечение. Как следствие, снижается эффективность терапии, замедляется процесс реабилитации больных.

Психические нарушения, как правило, развиваются на фоне основного заболевания и являются одним из его проявлений. Это широкий спектр расстройств, в большинстве своем неспецифичный в связи с тем, что старение накладывает свой отпечаток на все физиологические, психические и органические процессы в центральной нервной системе. К их особенностям относят полиморфизм и тесную связь с соматическим состоянием. В патогенезе возникновения психопатологической симптоматики имеют значение нарушение мозгового кровообращения, гипоксия мозга, интоксикационные воздействия, а также рефлексорные влияния. Характер соматической патологии детерминирует отдельные патогенетические механизмы, определяя динамику, оттенки и прогностическое значение психопатологической симптоматики. В свою очередь, психопатологические расстройства в ряде случаев оказывают определенное влияние на течение соматической патологии. Таким образом, речь идет о сложном взаимодействии соматических и психических проявлений, зачастую требующих совместного наблюдения и лечения больных терапевтом и психиатром.

Развитие и сама структура психопатологических расстройств во многом предопределяются преморбидными характеристиками личности. Присущие больным личностные особенности, малозаметные в обычных условиях, при развитии тяжелого соматического заболевания могут приобретать более отчетливый характер.

Среди психопатологических синдромов, наблюдающихся у больных пожилого возраста в общесоматическом стационаре, можно выделить следующие: астенический (варианты – гиперстенический, гипостенический), депрессивный, тревожный, ипохондрический. Чаще встречаются смешанные синдромы: астено-депрессивный, тревожно-депрессивный, тревожно-ипохондрический. Наиболее широко распространены астенические расстройства. Их диапазон варьирует от легкой утомляемости, раздражительности, нарушений сна до выраженных астенических состояний с невозможностью выполнять привычные функции, то есть существенно нарушающих качество жизни больных. В развитии астении у пожилых людей важную роль играют нарушения функции биологических часов (биологических ритмов). Астенические расстройства включают триаду болезненных нарушений: собственно астению, вегетативные расстройства, расстройство сна. Первыми проявлениями обычно выступают повышенная утомляемость, раздражительность наряду с аффективными нарушениями в виде неустойчивости настроения, раздражительной слабости и пр. В тяжелых случаях астения сопровождается пассивностью, апатией.

Астенический синдром необходимо отличать от нерезко выраженных депрессивных состояний. Если при депрессии больные жалуются преимущественно на пониженное настроение, то при астении – на ощущение слабости, вялости, безразличия к окружающему, недомогание. Вегетативные расстройства проявляются тахикардией, потливостью, вазомоторными расстройствами, неустойчивостью артериального давления. Для астенического синдрома характерны нарушения засыпания, поверхностный сон с частыми пробуждениями, жалобы на чувство разбитости по утрам. Симптомами депрессии служат сниженное настроение, чувство внутреннего беспокойства, склонность к слезам, непреходящее чувство тоски или тревоги, ненужности, безнадежности, беспомощности, потеря интереса к прежним любимым занятиям, семье, друзьям, нередки идеи самообвинения. Нарушение сна проявляется



трудностями при засыпании, кошмарными сновидениями. При депрессивно-ипохондрических реакциях на первый план выходят многочисленные соматические жалобы с тревожными опасениями за здоровье, фобическими эпизодами. Депрессивные расстройства у пожилых больных и особенно у престарелых достаточно трудны для распознавания, так как часто проявляются в атипичных формах. Маскированные депрессии, например, встречаются у 60% пожилых больных с тяжелыми и 20% с легкими соматическими расстройствами. Типичны разнообразные кардиалгии, гипервентиляционный синдром, нарушения функции кишечника, артралгии, диссомнии, упорные алгии, нередко сочетающиеся со злоупотреблением лекарственных средств. Снижение умственной работоспособности (вследствие невозможности сконцентрировать внимание), ухудшение памяти и общая дезорганизация психических процессов также могут служить проявлением депрессии. Для тревожных нарушений характерны чрезмерные опасения больных по поводу своего состояния, напряженность, неспособность расслабиться, беспокойство, постоянное ожидание «чего-то плохого». У больных с тревожно-мнительными чертами характера и высокой личностной тревожностью чаще возникают депрессивно-ипохондрические реакции с фиксацией на своих ощущениях, пессимистической оценкой своего будущего. Описанные состояния сопровождаются выраженными проявлениями вегетативной дисфункции (сердцебиение, вазомоторные реакции с побледнением или покраснением кожных покровов, ощущение озноба или прилива жара). Появившиеся психические нарушения усугубляют тяжесть состояния больных, препятствуют терапевтическому процессу.

Специфичным для пожилых больных является наличие психоорганического синдрома. У таких больных отмечаются метеозависимость, плохая переносимость жары, духоты, головные боли, ощущение давления в голове, головокружение, нарушение сна, аппетита. В патогенезе психоорганического синдрома ведущая роль принадлежит хронической цереброваскулярной недостаточности, гипоксемии, электролитному дисбалансу, нарушению гемодинамики с дисциркуляторными расстройствами в системе сосудов головного мозга. Клинически психоорганический синдром проявляется нарастающими нарушениями интеллектуально-мнестической деятельности, снижением волевой активности, сочетающимися с эмоциональными

расстройствами. Типичны жалобы на психическую утомляемость, снижение умственной продуктивности, нарушение внимания, сосредоточения, ухудшение памяти, появление или усиление вспыльчивости, раздражительности. При беседе обычно выявляется инертность психических процессов со склонностью к детализации и конкретизации. Больные с трудом вербализируют свои ощущения. Эмоциональные расстройства характеризуются дистимически-дисфорическим фоном настроения с раздражительностью, недовольством окружающим и слабодушием. У пожилых больных на фоне интоксикации, гипоксии, деменции, в состоянии выраженного эмоциогенного стресса может возникать синдром спутанного сознания. Он характеризуется расстройством восприятия, памяти. Мыслительные процессы замедлены, наблюдается бессвязность мышления. Больной обычно подавлен, растерян, иногда встревожен, не склонен к общению, пассивен, часто впадает в дремотное состояние, при этом нарушается формула сна.

Распознавание психических нарушений представляет известные трудности. Это связано с тем, что большинство больных относят появление у них необычных телесных ощущений, измененного самочувствия, пониженного настроения, тревоги, раздражительности, нарушения сна, когнитивных расстройств к проявлениям основного соматического заболевания. Для повышения выявляемости наиболее распространенных психических нарушений непсихотического уровня (астенические, депрессивные, тревожные расстройства) необходимо внедрение в практику врача-интерниста специальных диагностических самоопросников. Особую важность приобретает раннее выявление когнитивных нарушений, число которых неуклонно растет. В качестве таких тестов можно рекомендовать оценочные шкалы Гамильтона для депрессии и тревоги, самоопросники депрессии Бека, тревоги Тейлора, ситуационной и личностной тревожности Спилбергера. Эти шкалы позволяют оценить выраженность нарушений аффективной сферы, выявить реактивную и личностную тревожность. Предлагается также использовать субъективную шкалу оценки астении (The Multidimensional Fatigue Inventory – MFI-20), позволяющую получить субъективную количественную оценку общей тяжести астении. Данная шкала состоит из 20 утверждений, отражающих разные составляющие астенического расстройства: общую астению,

физическую астению, пониженную активность, снижение мотивации и психическую астению. Наивысший балл свидетельствует о максимальной выраженности астении. Для оценки когнитивных функций используются тесты Векслера, Шульца, методики расстановки чисел и корректурной пробы.

Присоединившиеся к основному заболеванию психические нарушения чаще всего нуждаются в медикаментозной коррекции. В этой связи отметим: терапия больных пожилого возраста представляет известные трудности и требует большой осторожности. Поскольку полного излечения пожилого больного добиться невозможно, целью лечения должно быть облегчение его состояния и улучшение качества жизни. При назначении лечения следует учитывать целый комплекс факторов, прежде всего те физиологические изменения, которые развились по мере старения. Это функциональные изменения внутренних органов с ограничением резервных и компенсаторных возможностей организма – распространенный атеросклероз сосудов, в том числе сосудов головного мозга, изменение рецепторной активности центральной нервной системы в сторону снижения порога восприятия. Наличие нескольких конкурирующих хронических соматических и неврологических заболеваний нередко ведет к полипрагмазии, что требует особой осторожности при назначении нового лекарственного средства. Применение психофармакологических средств, в свою очередь, должно быть тщательно продумано с учетом того, что в некоторых случаях могут возникнуть ограничения в их использовании. Сочетание факторов физиологического старения с наличием большого числа хронических заболеваний и полипрагмазии может приводить к изменению стандартной фармакодинамики и фармакокинетики психофармакологических средств. Нередко это обуславливает неожиданные для врача результаты психофармакотерапии: снижение эффективности, возникновение острых и хронических осложнений и побочных эффектов.

Приступая к медикаментозной терапии, рекомендуется исходить из оценки ведущего психопатологического синдрома. При выборе препарата предпочтение следует отдавать средствам с низким потенциалом лекарственного взаимодействия. Известно, что метаболизм многих антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин) замедлен у пожилых пациентов из-за снижения способности печени к деметилированию, что становится причиной развития

ортостатической гипотонии, седации, задержки мочи. Именно поэтому назначение этих препаратов требует особой осторожности. Больным пожилого и преклонного возраста при лечении депрессивных расстройств предпочтительно назначать ингибиторы обратного захвата серотонина, вызывающие значительно меньше побочных антихолинергических реакций. При неглубоких аффективных расстройствах в качестве седативного средства можно рекомендовать Тенотен по 2–3 таблетки до 4 раз в день. Обычный курс лечения составляет 1–3 месяца, при необходимости его можно повторить через 1–2 месяца.

При субсиндромальном уровне повышенной нервной возбудимости, раздражительности, чувстве тревоги, внутреннего напряжения, дискомфорта и нарушениях сна лечение можно начинать с растительных препаратов, таких как Персен и Персен форте. Применение психотропных средств у пожилых больных с соматическими заболеваниями требует особой осторожности в силу их повышенной чувствительности к побочному действию препаратов. Известно также отрицательное влияние таких препаратов на память и концентрацию внимания. При умеренно выраженных депрессивных состояниях с астенией, а также с апатическими включениями обычно достаточно эффективны пипофезин и пирлиндол. Поскольку у этих препаратов нет холинолитического действия, их можно назначать больным глаукомой, атонией кишечника, аденомой предстательной железы. Наличие у пирлиндола легкого психостимулирующего, ноотропного, улучшающего когнитивные функции действия позволяет успешно применять его у больных с когнитивными нарушениями различной степени выраженности, в том числе и у сенильных больных. С учетом умеренно выраженного стимулирующего эффекта этих препаратов предпочтительно их назначение в утреннее и дневное время.

Особого внимания заслуживают малые нейрореплетики. Отсутствие значимых экстрапиримидных побочных действий и поведенческой токсичности, слабый антихолинергический эффект, особая «мягкость» действия обусловили широкое распространение этих препаратов. В геронтологической практике препаратом выбора является алимемазин (Тералиджен), который главным образом применяется при психосоматических нарушениях, развивающихся на почве сосудистых травматических, соматогенных, инфекционных нарушений функций центральной



нервной системы и при нейровегетативных расстройствах. Препарат оказывает мягкое седативное и противотревожное действие при соматоформных симптомах, явлениях навязчивости и фобиях. В связи с противогистаминной активностью алимемазин применяют также при аллергических заболеваниях (особенно дыхательных путей) и при кожном зуде как противокашлевой и противорвотный препарат.

Поскольку психические нарушения часто возникают на фоне сосудистых и атрофических поражений головного мозга (или сопутствуют им), в комплексной терапии необходимо использовать различные сосудистые средства: холина альфосцерат, винпоцетин, бенциклан, препараты тиоктовой кислоты, ницерголин, циннаризин, Гинкго Билоба и др. Благодаря своему антиоксидантному, цитопротективному, нейротропному, гепатопротективному и детоксикационному действию, способности регулировать липидный и углеводный обмен, стимулировать обмен холестерина, улучшать функцию печени, а также высокому профилю безопасности хорошо зарекомендовал себя препарат тиоктовой кислоты Берлитион. Доказана его эффективность у пожилых больных с хронической ишемией мозга. Для лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения и дисциркуляторной энцефалопатии эффективен дипиридамол, который нормализует агрегацию тромбоцитов, увеличивает эластичность эритроцитов, улучшает микроциркуляцию за счет формирования новых коллатералей,

оказывает вазодилатирующий эффект, обладает ангиопротективным свойством. Показаниями для назначения ноотропных препаратов (пирацетам, пиритинол, гопантеновая кислота и др.) служат церебральная ишемия, хронические формы сосудистой мозговой недостаточности – дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистая деменция. Ноотропы следует назначать длительными курсами, а при выраженных формах психоорганического синдрома – пожизненно. К современным ноотропным средствам с вазоактивными свойствами относится комбинированный препарат Диваза. Препарат содержит антитела к мозгоспецифическому белку S100, оказывает антиоксидантное, антигипоксантное, нейропротекторное и анксиолитическое действие. Диваза положительно влияет на когнитивные функции, уменьшает выраженность астении, способствует снижению эмоциональной лабильности и уровня тревоги.

В заключение отметим, что пожилые люди, как правило, не обращаются по собственной инициативе за психиатрической помощью. Это связано со страхом и недоверием, вызванными предрассудками по поводу психического здоровья. Многие не осведомлены о той помощи, которую может оказать психиатр. В большинстве своем пожилые люди полагают, что старческая деменция и другие психические отклонения – неизбежные стигмы старения. В этих случаях особая роль принадлежит врачам-интернистам. Именно они могут помочь пожилому пациенту найти адекватную помощь у специалиста. ☺

## Mental disorders in elderly patients with internal diseases

Podrezova L.A. • Markina T.R. • Seyku Yu.V.

**Podrezova Lyudmila Akimovna** – MD, PhD, Professor, Psychiatry Department<sup>1</sup>, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>2</sup>

✉ 10/2–122 Bagritskogo ul., Moscow, Russian Federation.

Tel.: +7 (917) 597 18 51.

E-mail: podrezova.lyudmila@yandex.ru

**Markina Tat'yana Ral'fovna** – Assistant Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>2</sup>

**Seyku Yuriy Viktorovich** – PhD, Assistant Professor, Psychiatry Department<sup>1</sup>

The lecture article describes common mental disorders in elderly patients with somatic and mental diseases combinations. Practice recommendations for internists are presented.

**Key words:** geriatric patients, mental disorders, cognitive impairment, therapy for mental disorders.

<sup>1</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Синдром Рейно как мультидисциплинарная проблема

Алекперов Р.Т.

**Алекперов Ризван Таир оглы** –  
д-р мед. наук,  
профессор кафедры терапии  
факультета усовершенствования  
врачей<sup>1</sup>, ст. науч. сотр.<sup>2</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2,  
Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 681 68 40.  
E-mail: ralekperov@list.ru

Синдром Рейно широко распространен в популяции: его частота составляет в среднем 3–5%. Он подразделяется на первичный, с дебютом преимущественно в детском и подростковом возрасте, и вторичный, развивающийся в более старшей возрастной группе. Вторичный синдром Рейно ассоциируется с системными ревматическими заболеваниями, эндокринной и гематологической патологией, отдельными инфекциями. Он также может быть обусловлен

экзогенными факторами. В этой связи данное состояние часто встречается в практике ревматологов, педиатров, инфекционистов, гематологов и врачей других специальностей. В лекции подробно излагаются современные подходы к диагностике и дифференциальной диагностике синдрома Рейно.

**Ключевые слова:** синдром Рейно, диагностика, дифференциальная диагностика.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34А, Российская Федерация

**С**индром Рейно (СР) представляет собой эпизоды преходящей дигитальной ишемии вследствие вазоспазма дигитальных артерий, прекапиллярных артериол и кожных артериовенозных шунтов под влиянием холодной температуры и эмоционального стресса.

Клиническое значение СР обусловлено высокой распространенностью в популяции и частой ассоциацией с другими, нередко угрожающими жизни больных, заболеваниями и состояниями (табл. 1).

Популяционные исследования показали, что частота СР в значительной степени различается между отдельными странами, при этом среди женщин СР встречается чаще, чем среди мужчин

(табл. 2) [1–13]. В России эпидемиологических исследований не проводилось, но как свидетельствует наш опыт, пропорция женщин и мужчин с СР такая же, как и в странах Северной Европы. В Европе наибольшая частота СР отмечается в Великобритании, Швеции и Франции, а наименьшая – в Испании и Италии. Эти данные подтверждают известную гипотезу о том, что частота СР существенно выше в районах с относительно холодными климатическими условиями, чем в регионах с теплым климатом [14]. У женщин СР обычно дебютирует в более раннем возрасте, чем у мужчин [9]. В детском возрасте и у лиц старше 50 лет доли мужчин и женщин практически уравниваются [15, 16]. В возрасте старше 60 лет СР развивается только в 0,1–1% случаев [17].





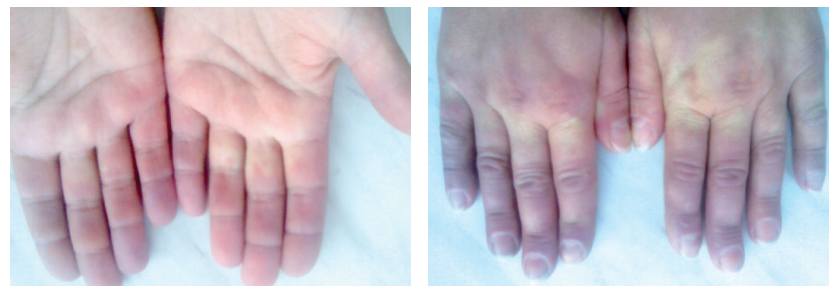
Патофизиология СР не вполне ясна, и, по-видимому, СР следует рассматривать как мультифакториальное состояние. Считается, что причиной чрезмерно выраженного вазоспазма в ответ на провоцирующие стимулы служит дефект центральных и локальных механизмов регуляции сосудистого тонуса. Помимо этого большую роль играют фенотипические изменения сосудистых эндотелиальных клеток, а также изменения реологических параметров в сосудах микроциркуляции. При вторичном СР существенным фактором являются также структурные изменения сосудов [18]. Ключевую роль в генезе СР играет дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами вследствие нарушений нейрогенного контроля сосудистого тонуса и продуцируемых в гемодинамику медиаторов [19, 20]. Известно, что при охлаждении повышается продукция кислородных радикалов, которые активируют Rho-киназу, вызывающую транслокацию на клеточную мембрану  $\alpha_2$ -адренорецепторов, ответственных за вазоконстрикторные реакции [21, 22].

Впервые это состояние описал М. Рейно (M. Raynaud, 1862), охарактеризовав его как локальную асфикию конечностей [23]. Позже Т. Льюис (T. Lewis) ввел подразделение СР на первичный и вторичный [24]. Для верификации варианта были предложены диагностические критерии первичного (идиопатического, или болезни Рейно) [25] и вторичного (ассоциированного с другими заболеваниями) [26] СР, основанные на клинических особенностях, данных лабораторных и инструментальных исследований (табл. 3). В большинстве случаев (80–90% от общего числа больных) СР является идиопатическим [9, 27].

В классических описаниях клиническая картина СР представляется как трехфазное изменение окраски кожи пальцев кистей: побледнение (побеление) – посинение (цианотичность) – покраснение [28, 29]. Первые 2 фазы изменения окраски отражают состояние вазоспазма и гипоксии, а по окончании атаки вазоспазма вследствие реактивной гиперемии кожа приобретает ярко-красную окраску. Однако трехфазность изменений окраски кожи отмечается только у 15% больных, тогда как в 85% случаев встречается так называемый двух- или однофазный СР [8]. Чаще всего наблюдается цианотичность пальцев кистей, обозначаемая как акроцианоз (рис. 1). Зона измененной окраски кожи резко отграничена от остальных участков. Значительная часть больных предъявляют жалобы на сенсорные нарушения (онемение, покалывание, боль) во время атаки Рейно.

**Таблица 1.** Заболевания и состояния, с которыми ассоциируется синдром Рейно

Класс заболеваний / состояния	Нозологические формы / причинный фактор
Аутоиммунные заболевания	Системная склеродермия Системная красная волчанка Смешанное заболевание соединительной ткани Дерматомиозит / полимиозит Ревматоидный артрит Синдром Шегрена Васкулиты Первичная легочная гипертензия
Инфекционные заболевания	Гепатиты В и С (особенно ассоциированные с криоглобулинемией смешанного или 3-го типа) Микоплазменная инфекция (с холодowymi агглютинами) <i>Helicobacter pylori</i> Парвовирус В19
Неопластические синдромы	Лимфома Лейкоз Миелома Макроглобулинемия Вальденстрема Криоглобулинемия моноклональная или 1-го типа Аденокарцинома легких Рак яичника Ангиоцентрическая лимфома
Метаболические / эндокринные болезни	Атеросклероз Гипергомоцистеинемия Акромегалия Микседема Сахарный диабет Феохромоцитома Болезнь Фабри
Гематологические синдромы	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия Криофибриногенемия Полицитемия
Индукцированные экзогенными факторами	Вибрационное повреждение Воздействие винилхлорида Обморожение Воздействие свинца Воздействие мышьяка
Связанные с приемом лекарственных препаратов, психотропных и наркотических средств	Оральные контрацептивы Алкалоиды спорыньи Бромокриптин Бета-блокаторы Противоопухолевые препараты (цисплатин, блеомицин, винбластин) Циклоспорин Интерферон альфа Метисегид Кокаин



**Рис. 1.** Цианоз дистальных фаланг пальцев кистей во время атаки Рейно

**Таблица 2.** Распространенность СР в популяции, среди женщин и мужчин, в разных странах

Страна	Число обследованных	Частота, %		
		в популяции	среди женщин	среди мужчин
Англия [1]	12 907	14,2	–	–
Англия [2]	413	–	19	11
Голландия [3]	508	–	21,2	10,4
Швеция [4]	2705	–	15,6	–
Эстония [5]	457	–	8,3	7,9
Франция [6]	2000	16,8	20,1	13,5
Венгрия [7]	10 000	5,8	–	–
Греция [8]	500	5,2	6,4	0,9
Испания [9]	1477	3,7	4,7	3,2
Италия [10]	2155	2,1	3,4	0,5
Турция [11]	768	5,9	–	–
США [12]	1350	–	2,0	1,5
США [13]	1525	–	9,6	5,8

СР присущи следующие клинические особенности:

- наиболее часто изменения окраски наблюдаются на пальцах кистей;
- изменения начинаются на одном пальце, в дальнейшем распространяются на другие пальцы и становятся симметричными на обеих кистях;
- наиболее часто вовлекаются II–IV пальцы кистей, большой палец обычно остается неизменным;
- изменение окраски кожи может отмечаться и на других участках – ушные раковины, кончик носа, лицо, над коленями;
- во время атак Рейно возможно появление сетчатого ливедо на конечностях, которое проходит после завершения вазоспазма;
- в редких случаях наблюдается поражение языка, что проявляется его онемением и проходящими нарушениями речи (речь становится невнятной, смазанной).

Вазоспазм обычно длится 15–20 минут и завершается быстрым восстановлением кровотока, о чем свидетельствует интенсивно розовая окраска кожи (реактивная гиперемия). В то же время частота и продолжительность эпизодов вазоспазма могут варьировать как у разных больных, так и у одних и тех же пациентов в разное время года (зимой более интенсивные проявления, чем летом).

Диагноз СР устанавливается в первую очередь на основании жалоб и клинических симптомов и считается достоверным при положительном ответе на 3 следующих вопроса:

1. Отмечается ли необычная чувствительность пальцев к холоду?

2. Изменяется ли цвет пальцев под воздействием холода?

3. Становятся ли они белыми и/или синеватыми?

При этом надо учитывать, что чувствительность пальцев кистей к холоду встречается и у абсолютно здоровых людей. Так, почти 12% из 7000 человек ответили утвердительно на вопрос о повышенной чувствительности пальцев или конечностей в целом к холодной температуре [30]. Более того, холодная кожа или неочерченная крапчатая окраска кожи пальцев, кистей и конечностей считается нормальным ответом на воздействие холода. В этой связи отметим, что для СР высоко чувствительным (94–100%) и высоко специфичным (75–78%) признаком служит побеление пальцев [1].

Всем больным с впервые выявленным СР необходимо проводить дополнительные исследования для определения его клинической формы. В первую очередь следует уточнить:

- имеются ли у пациента симптомы заболевания соединительной ткани, с которыми наиболее часто ассоциируется СР (артриты, миалгии, лихорадка, «сухой» синдром, кожная сыпь, кардиопульмональные нарушения);
- принимает ли больной на момент исследования какие-либо препараты, особенно химиотерапевтические средства;
- подвергается ли больной вибрации или другим механическим воздействиям, травмирующим кисти;



- связаны ли эпизоды СР с определенными позиционными изменениями.

При дифференциации первичного и вторичного СР следует также учитывать: чем раньше происходит дебют СР, тем больше вероятность, что в данном случае представлен его первичный вариант. Средний возраст начала первичного СР – 14 лет, и только в 27% случаев он развивается в возрасте 40 лет и старше [31]. В ¼ случаев первичного СР признаки этого состояния имеются у родственников первой линии [32].

На вторичный характер СР, как правило, указывают следующие признаки:

- поздний возраст начала;
- мужской пол;
- болезненные эпизоды вазоспазма с признаками тканевой ишемии (изъязвления);
- асимметричный характер атак.

Важно помнить о том, что клинические признаки заболевания, с которым ассоциируется СР, могут развиваться по истечении нескольких месяцев или лет после появления первых эпизодов вазоспазма.

Инструментальные и лабораторные методы исследования направлены прежде всего на уточнение клинического варианта СР – первичный или вторичный, а также на выявление заболевания, с которым этот синдром может быть ассоциирован. Наиболее информативным среди инструментальных методов является капилляроскопия ногтевого ложа. Метод позволяет визуально оценить локальную капиллярную сеть ногтевого ложа и обнаружить структурные изменения капилляров и нарушения капиллярного кровотока. При первичном СР структурные изменения капилляров отсутствуют, но выявляются функциональные нарушения в виде выраженного снижения скорости кровотока в капиллярах или внутрикапиллярного стаза. Для вторичного СР характерны изменения числа, размеров и формы капиллярных петель, признаки деструкции капилляров, редукция капиллярной сети (рис. 2).

Для дифференциации первичного и вторичного СР используют и другие инструментальные исследования:

- лазерную доплеровскую флоуметрию – метод количественной оценки кожного кровотока; с помощью провокационных тестов выявляют повышенный вазоспазм и снижение вазодилатационного потенциала;
- термографию – метод косвенной оценки кожного кровотока по уровню температуры кожи; время восстановления исходной температуры кожи после охлаждения и градиент

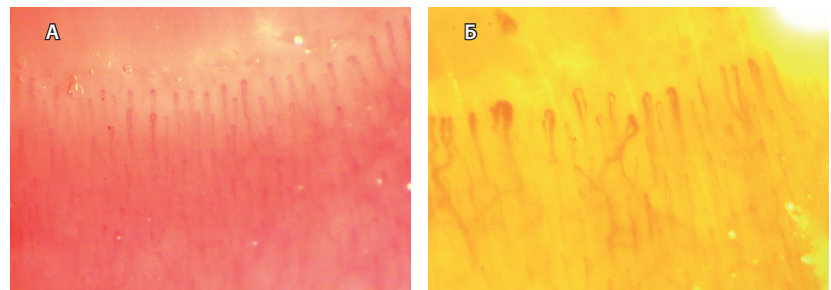
**Таблица 3.** Диагностические критерии первичного и вторичного СР

Первичный СР	Вторичный СР
Эпизоды вазоспазма под влиянием холода или эмоционального стресса	Возраст развития болезни более 30 лет
Симметричность атак	Эпизоды вазоспазма сопровождаются болью, асимметричные или ассоциируются с ишемическими повреждениями кожи
Отсутствие некроза, изъязвлений или гангрены	Клинические признаки, характерные для заболеваний соединительной ткани
Отсутствие анамнестических данных и объективных признаков вторичного СР	Выявление специфических аутоантител
Нормальные капилляры ногтевого ложа	Признаки поражения микроциркуляторных сосудов при капилляроскопии ногтевого ложа
Нормальные значения скорости оседания эритроцитов	
Отрицательные результаты исследования антиядерных антител	

СР – синдром Рейно

**Таблица 4.** Причины акроцианоза

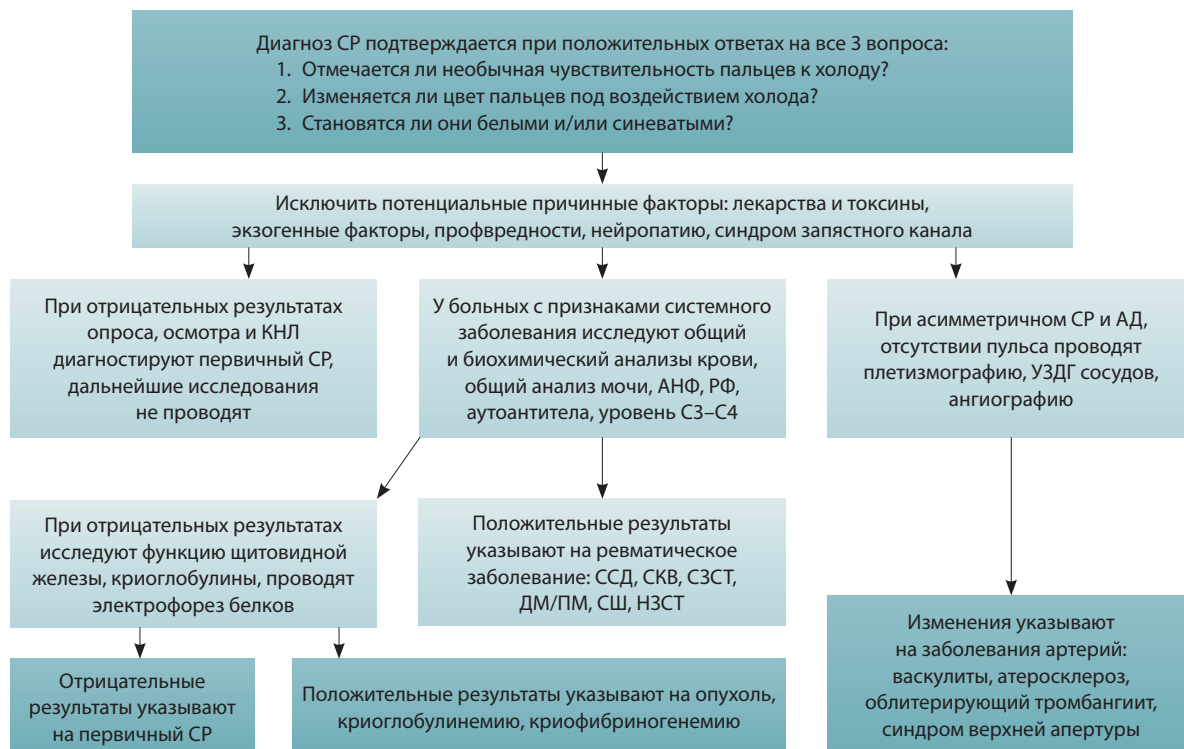
Тип акроцианоза	Причина
Односторонний	Локальная травма
	Локальная инфекция
	Опухоль шеи, сдавливающая нервно-сосудистый пучок (нейробластома, опухоль ганглия)
	Тромбоз артерий ладонной дуги
	Рефлекторная симпатическая дистрофия
Двухсторонний акроцианоз	Обморожение
	Юношеский акроцианоз
	Обморожение
	Ознобление
	Рефлекторная симпатическая дистрофия
	Гипоксемия
	Метгемоглобинемия
Врожденные пороки сердца	
Феохромоцитомы	
Фульминантная пурпура	



**Рис. 2.** Капилляроскопия ногтевого ложа при СР: **А** – первичный СР, нормальная капилляроскопическая картина; **Б** – расширенные капилляры и микрогеморрагии указывают на вторичный характер СР

температуры вдоль пальца отражают выраженность поражения сосудов [33];

- плетизмографию – метод, позволяющий измерить давление крови в пальцевой артерии; снижение давления на 70% и больше после локального охлаждения указывает на вторичный характер СР (чувствительность – 97%);



**Рис. 3.** Диагностический алгоритм синдрома Рейно; СР – синдром Рейно, КНЛ – капилляроскопия ногтевого ложа, АНФ – антинуклеарный фактор, РФ – ревматоидный фактор, АД – артериальное давление, УЗДГ – ультразвуковая доплерография, ССД – системная склеродермия, СКВ – системная красная волчанка, СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани, ДМ – дерматомиозит, ПМ – полимиозит, СШ – синдром Шегрена, НЗСТ – недифференцированное заболевание соединительной ткани

для системной склеродермии характерно снижение давления до 0 при 30 °С (специфичность – 100%);

- цветное доплеровское ультразвуковое сканирование – метод, дающий возможность визуализировать и измерить диаметр цифровой артерии, оценить скорость кровотока, дифференцировать первичный и вторичный СР [34].

Для ранней и дифференциальной диагностики первичного и вторичного СР рекомендуется придерживаться алгоритма, представленного на рис. 3. В первую очередь следует проводить дифференциальную диагностику СР с акроцианозом, который характеризуется стойким изменением окраски (цианозом) дистальных отделов конечностей, усиливающимся под влиянием холода [35, 36] (табл. 4, [37]). Юношеский акроцианоз может быть вызван СР, в этих случаях необходима лекарственная профилактика его осложнений [38, 39]. Некоторые состояния могут быть ошибочно расценены как СР. К ним относятся карпальный туннельный синдром, рефлекторная симпатическая дистрофия, синдром верхней апертуры. Все эти синдромы связаны с механическим

повреждением нервно-сосудистого пучка верхних конечностей. У пациентов с первичным СР во время атаки Рейно может появляться сетчатое ливедо, которое исчезает по завершении вазоспазма. Однако если сетчатое ливедо имеет устойчивый характер, следует исключить ассоциацию СР с такими заболеваниями, как васкулиты, антифосфолипидный синдром и окклюзивные поражения периферических сосудов. Пациенты с заболеваниями периферических сосудов, сопровождающимися снижением кровотока и ишемией, часто жалуются на замерзание конечностей, их онемение и покалывание. При СР в отличие от заболеваний периферических сосудов указанные симптомы наблюдаются только во время вазоспазма и полностью проходят после завершения атаки Рейно и восстановления кровотока. Особое внимание следует обратить на прием ряда препаратов, в том числе широко применяемых в клинической практике (см. табл. 1).

Следует отметить, что антинуклеарный фактор имеет относительно низкую прогностическую ценность для заболеваний соединительной ткани (30%), тогда как обнаружение болезнью-специфических аутоантител значительно



повышает вероятность вторичного характера СР. Приблизительно у 15–20% больных СР, у которых выявляются специфические аутоантитела и/или капилляроскопические изменения, но отсутствуют симптомы заболеваний соединительной ткани, в дальнейшем (обычно в течение 2 лет) развивается то или иное заболевание соединительной ткани. Наиболее часто вторичный СР ассоциируется с системной склеродермией, системной красной волчанкой, другими заболеваниями соединительной ткани, гематологическими нарушениями и приемом некоторых лекарств.

Первичный СР имеет благоприятные течение и прогноз. Тем не менее течение СР может существенно варьировать у разных больных: при длительном наблюдении (в среднем 12 лет) 307 женщин с СР у 38% из них изменений не было, у 36% отмечалось уменьшение частоты и выраженности атак Рейно, у 16%, наоборот, – нарастание выраженности клинических симптомов, а еще у 10% проявления СР исчезли [40]. Метаанализ большого числа наблюдений показал, что у 13% больных с СР в среднем через 10 лет (0,6–27,9 года) развивались признаки другого заболевания, при этом отмечалось существенное преобладание склеродермической группы болезней [41]. При вторичной форме прогноз определяется в первую очередь заболеванием, с которым СР ассоциируется.

Лечение больных с СР комплексное, включающее как медикаментозную терапию, так и физические методы. Целесообразность хирургического лечения (шейная симпатэктомия) считается

спорной, так как оно дает только временное улучшение. При выраженных ишемических нарушениях у больных с вторичным СР более эффективна дигитальная симпатэктомия.

При лечении СР следует придерживаться следующих принципов:

- характер и объем терапии зависят от интенсивности атак Рейно и осложнений;
- лечение считается успешным при уменьшении выраженности атак и отсутствии новых ишемических повреждений;
- при первичном СР лекарственная терапия показана преимущественно в зимнее время;
- при вторичном СР всем больным следует проводить длительную лекарственную терапию;
- при неэффективности монотерапии возможно сочетание препаратов синергичного действия из разных групп.

Для лечения СР применяют широкий спектр лекарственных средств разных классов, отличающихся механизмом действия (подробно см. [42]).

В заключение отметим: поскольку СР широко распространен среди населения и у части больных может быть ассоциирован с различными заболеваниями, он является предметом интереса врачей разных специальностей: терапевтов, ревматологов, невропатологов, педиатров, ангиохирургов, гинекологов и др. Стандартизированный подход к диагностике и дифференциальной диагностике данного состояния позволит обеспечить его раннее выявление, своевременное лечение и профилактику осложнений. ☺

## Литература (References)

1. Palmer KT, Griffin MJ, Syddall H, Pannett B, Cooper C, Coggon D. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Great Britain and its relation to hand transmitted vibration: a national postal survey. *Occup Environ Med.* 2000;57(7):448–52.
2. Silman A. Raynaud's phenomenon in general practice. *Nurs times.* 1990;86(46):52–3.
3. Bartelink ML, Wollersheim H, van de Lisdonk E, Spruijt R, van Weel C. Prevalence of Raynaud's phenomenon. *Neth J Med.* 1992;41(3–4):149–52.
4. Leppert J, Aberg H, Ringqvist I, Sörensson S. Raynaud's phenomenon in a female population: prevalence and association with other conditions. *Angiology.* 1987;38(12):871–7.
5. Valter I, Maricq HR. Prevalence of Raynaud phenomenon in Tartu and Tartumaa, southern Estonia. *Scand J Rheumatol.* 1997;26(2):117–24.
6. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Franco A, Drouet P, Ponçot OC, Maines MV. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC, USA, vs Tarentaise, Savoie, France. *J Rheumatol.* 1993;20(1):70–6.
7. Czirják L, Kiss CG, Lövei C, Süto G, Varjú C, Füzési Z, Illés T, Nagy Z. Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study of 10,000 south-Transdanubian Hungarian inhabitants. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(6):801–8.
8. Voulgari PV, Alamanos Y, Papazisi D, Christou K, Papanikolaou C, Drosos AA. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Greek population. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(3):206–10.
9. Riera G, Vilardell M, Vaqué J, Fonollosa V, Bermejo B. Prevalence of Raynaud's phenomenon in a healthy Spanish population. *J Rheumatol.* 1993;20(1):66–9.
10. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Raynaud's phenomenon: prevalence in an Italian population sample. *Clin Rheumatol.* 2006;25(4):506–10.
11. Onbaşı K, Sahin I, Onbaşı O, Ustün Y, Koca D. Raynaud's phenomenon in a healthy Turkish population. *Clin Rheumatol.* 2005;24(4):365–9.
12. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L. The incidence and natural history of Raynaud's phenomenon in the community. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1259–63.
13. Fraenkel L, Zhang Y, Chaisson CE, Maricq HR, Evans SR, Brand F, Wilson PW, Felson DT. Different factors influencing the expression of Raynaud's phenomenon in men and women. *Arthritis Rheum.* 1999;42(2):306–10.
14. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C, Vionnet-Fuasset M, Jiguet M, Valter I. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol.* 1997;24(5):879–89.
15. Jones GT, Herrick AL, Woodham SE, Baildam EM, Macfarlane GJ, Silman AJ. Occurrence of Raynaud's phenomenon in children ages 12–15 years: prevalence and association with



- other common symptoms. *Arthritis Rheum.* 2003;48(12):3518–21.
16. Harada N, Ueda A, Takegata S. Prevalence of Raynaud's phenomenon in Japanese males and females. *J Clin Epidemiol.* 1991;44(7):649–55.
  17. Ling SM, Wigley FM. Raynaud's phenomenon in older adults: diagnostic considerations and management. *Drugs Aging.* 1999;15(3):183–95.
  18. Bakst R, Merola JF, Franks AG Jr, Sanchez M. Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4):633–53.
  19. Kahaleh B, Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and scleroderma. Dysregulated neuroendothelial control of vascular tone. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):1–4.
  20. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(5):587–96.
  21. Bailey SR, Eid AH, Mitra S, Flavahan S, Flavahan NA. Rho kinase mediates cold-induced constriction of cutaneous arteries: role of alpha2C-adrenoceptor translocation. *Circ Res.* 2004;94(10):1367–74.
  22. Bailey SR, Mitra S, Flavahan S, Flavahan NA. Reactive oxygen species from smooth muscle mitochondria initiate cold-induced constriction of cutaneous arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(1):H243–50.
  23. Raynaud M. Local asphyxia and symmetrical gangrene of the extremities. Paris: MD Thesis; 1862. In: English translation: selected monographs. London: New Sydenham Society; 1888.
  24. Lewis T. Experiments relating to the peripheral mechanisms involved in spasmodic arrest of the circulation in the fingers, a variety of Raynaud's disease. *Heart.* 1929;15:7–101.
  25. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10(5):485–8.
  26. Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16(1):11–30.
  27. De Angelis R, Del Medico P, Blasetti P, Cervini C. Raynaud's phenomenon: clinical spectrum of 118 patients. *Clin Rheumatol.* 2003;22(4–5):279–84.
  28. Allen EV, Brown GE. Raynaud's disease: a critical review of minimal requisites for diagnosis. *Am J Med Sci.* 1932;183:187–200.
  29. Summers A. From white to blue to red: Raynaud's phenomenon. *Emerg Nurse.* 2005;13(7):18–20.
  30. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Smith EA, Harper FE, Nussbaum AI, LeRoy EC, McGreggor AR, Diat F, Rosal EJ. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum.* 1989;32(8):998–1006.
  31. Planchon B, Pistorius MA, Beurrier P, De Fauca P. Primary Raynaud's phenomenon. Age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology.* 1994;45(8):677–86.
  32. Freedman RR, Mayes MD. Familial aggregation of primary Raynaud's disease. *Arthritis Rheum.* 1996;39(7):1189–91.
  33. Herrick AL, Clark S. Quantifying digital vascular disease in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(2):70–8.
  34. Keberle M, Tony HP, Jahns R, Hau M, Haerten R, Jenett M. Assessment of microvascular changes in Raynaud's phenomenon and connective tissue disease using colour doppler ultrasound. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(11):1206–13.
  35. Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med.* 2002;347(13):1001–8.
  36. DiMaio AM, Singh J. The infant with cyanosis in the emergency room. *Pediatr Clin North Am.* 1992;39(5):987–1006.
  37. Sharathkumar AA, Castillo-Caro P. Primary Raynaud's phenomenon in an infant: a case report and review of literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2011;9:16.
  38. Krieger I, Brough AJ. Raynaud's phenomenon in an infant. *J Pediatr.* 1972;80(1):145–51.
  39. Nigrovic PA, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Raynaud's phenomenon in children: a retrospective review of 123 patients. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):715–21.
  40. García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez Rubio S, Valero Expósito M, Carmona L, Gámir Gámir ML, Beltrán Gutiérrez J, Díaz-Miguel C, Orte Martínez J, Zea Mendoza AC. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(4):464–6.
  41. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):595–600.
  42. Алекперов РТ. Синдром Рейно в практике ревматолога. Современная ревматология. 2014;(2):48–57. (Alekperov RT. [Raynaud's phenomenon in the rheumatologist's practice]. *Sovremennaya revmatologiya.* 2014;(2):48–57. Russian).

## Raynaud's phenomenon: a multidisciplinary problem

Alekperov R.T.

Raynaud's phenomenon (RP) is a common medical condition with prevalence in the population about 3–5%. RP is subdivided into primary form manifesting mainly in children and adolescents, and secondary RP affecting elder patients. Secondary RP is frequently associated with systemic rheumatic disorders, endocrine and hematological diseases and certain infections. It also may be due to exogenous factors. Thus, RP is an

actual problem in the practice of rheumatologists, pediatric physicians, infectious diseases specialists, hematologists and other medical practitioners. This clinical lecture discusses in detail current approaches to diagnosis and differential diagnosis of RP.

**Key words:** Raynaud's phenomenon, diagnosis, differential diagnosis.

**Alekperov Rizvan Tair ogly** – MD, PhD, Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>, Senior Research Associate<sup>2</sup>  
 ✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 68 40. E-mail: ralekperov@list.ru

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; 34A Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation



# Сердечные гликозиды в современной клинической практике

Гуревич М.А. • Гаврилин А.А.

**Гуревич Михаил Александрович** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 688 94 59.  
E-mail: magurevich@mail.ru

**Гаврилин Алексей Александрович** – клинический ординатор, кафедра терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

В статье с позиции доказательной медицины рассматривается применение сердечных гликозидов в лечении хронической сердечной недостаточности, пароксизмальных тахикардий, а также для контроля частоты сокращений желудочков при постоянной форме фибрилляции предсердий. С учетом результатов современных клинических исследований показана возможность замены сердечных гликозидов препаратами групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов

рецепторов ангиотензина II, диуретиков, блокаторов кальциевых каналов, β-адреноблокаторов с целью уменьшения риска токсического действия гликозидов, а в некоторых случаях и улучшения прогноза заболевания и качества жизни.

**Ключевые слова:** сердечные гликозиды, дигоксин, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, зофеноприл, верапамил, эсмолол, ландиолол.

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

**И**стория сердечных гликозидов (СГ) насчитывает не одну сотню лет. Упоминание о применении листьев наперстянки (*Digitalis purpurea*) есть в трудах Диоскорида и Галена. Леонард Фукс (Leonhard Fuchs) в книге *Historia stirpium* (1542) рекомендует наперстянку для рассасывания водянки. Первым научным описанием эффектов листьев наперстянки медицина обязана английскому врачу, ботанику, химику и геологу Уильяму Витерингу (William Withering),

наблюдавшему 163 больных водянкой. В 1785 г. он опубликовал свой основной труд «Отчет о наперстянке и некоторых аспектах ее медицинского применения» (*An account of the Foxglove and some of its medical uses*), в котором был впервые отмечен высокий риск интоксикации, описаны симптомы передозировки – редкий пульс, тошнота, рвота, слабость, холодный пот, нарушение зрения, галлюцинации, смерть – и даны рекомендации при первых же ее признаках уменьшать дозу [1].



## Сердечные гликозиды

Действующее вещество (торговое название)	T <sub>1/2</sub>	Терапевтическое окно
Дигитоксин (Дигифтон)	6–7 дней	0,15–0,5 мг в сутки, внутрь
Дигоксин (Дигоксин)	34–51 час	Максимальная суточная доза – 1,25 мг, поддерживающая доза – 0,125–0,75 мг
Ланатозид Ц (Целанид)	–	Высшие дозы: внутрь – разовая 0,0005 г, суточная 0,001 г; внутривенно – разовая 0,0004 г, суточная 0,0008 г
Ландыша листьев гликозид (Коргликارد, Коргликон)	–	Высшие разовая доза при внутривенном введении – 1 мл, суточная – 2 мл
Строфантин-К (Строфантин К)	24 часа – полное выведение; не кумулируется	Внутривенно, внутримышечно, внутривенно капельно, взрослым в дозе 250 мкг с последующими инъекциями по 100 мкг/ч до общей дозы 1000 мкг за 24 часа
Убаин (Строфантин-Г)	1–3 дня	Внутривенно, медленно. Суточная доза не должна превышать 1 мг, что соответствует 4 мл раствора для инъекций. Поддерживающая доза, как правило, не превышает 0,25 мг (1 мл) в сутки

В современной клинической практике СГ находят широкое применение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и тахикардия – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП), пароксизмальная наджелудочковая тахикардия – являются основными показаниями для назначения СГ.

По данным Росстата, в 2011 г. число больных сердечно-сосудистой патологией увеличилось на 3,8 млн человек (распространенность составила 26,6 на 1000 человек населения) [2]. В развитых странах сердечная недостаточность наблюдается у 1–2% взрослого населения и более чем у 10% лиц старше 70 лет [3]. ФП в мире страдает около 2% населения, в Европейском союзе насчитывается более 6 млн больных. Отмечается достоверное увеличение заболеваемости ФП с возрастом: так, после 80 лет она достигает 10% [4, 5]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2012 г., применение дигоксина возможно для урежения частоты желудочковых сокращений при фракции выброса ниже 45% в случае невозможности использовать β-адреноблокаторы (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В) [6]. Данное ограничение в первую очередь связано с узким терапевтическим окном и высоким риском токсических эффектов гликозидов, особенно в пожилом возрасте. Использование современных лекарственных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

(иАПФ), диуретиков, β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов – позволяет по возможности избежать назначения дигоксина.

СГ используются для лечения ХСН благодаря их способности усиливать сократимость миокарда и уменьшать проводимость, снижая частоту сердечных сокращений. Воздействуя на Na/K-АТФазу, СГ контролируют не только внутриклеточный градиент натрия и калия, но и экспрессию генов и тканевой рост [7]. Увеличение сократительной способности миокарда осуществляется в результате ингибирования Na/K-АТФазы. Возросшая концентрация внутриклеточного натрия ограничивает выброс кальция через 3Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-обмен – ведущий путь захвата кальция саркоплазматическим ретикулом с помощью Ca-АТФазы – и уменьшает индуцированное кальцием высвобождение кальция во время сопряжения возбуждения и сокращения миокарда. Таким образом, токсическое действие СГ обусловлено избыточным ингибированием Na/K-АТФазы, аккумуляцией кальция внутри клетки («кальциевая перегрузка»), и «спонтанным» высвобождением кальция из саркоплазматического ретикула, которое служит триггером замедления постдеполяризации и сердечных аритмий [8]. Помимо этого ведущего механизма проаритмогенного действия СГ патофизиологические исследования последних лет выявили еще один механизм, приводящий к ионному дисбалансу в кардиомиоцитах. Связывание СГ с рецептором Na/K-АТФазы запускает сигнальный каскад, в который вовлекается Src-киназа, приводящая к фосфорилированию тирозина в рецепторах эпидермального фактора роста, в результате чего выделяются активные формы кислорода, нарушающие адекватное функционирование ионных каналов клетки [9].

В таблице приведены часто используемые СГ и указаны их важные фармакокинетические свойства. Сочетание крайне узкого терапевтического окна с большим временем полувыведения (T<sub>1/2</sub>), свойственное практически всем препаратам, за исключением строфантина-К, увеличивает риск развития токсических эффектов. У пожилых пациентов отмечается значительное увеличение периода полувыведения. Так, T<sub>1/2</sub> дигоксина у лиц старше 65 лет составило 69,6 часа против 36,8 часа у лиц моложе 65 лет [10].

К концу XX в. в международной клинической практике уже широко применялись иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина-1, β-адреноблокаторы, и сравнение эффективности этих препаратов с гликозидами при лечении ХСН





имело большое значение. Группа по изучению дигиталиса (Digitalis Investigation Group – DIG) к 1997 г. завершила рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, в котором на протяжении 37 месяцев наблюдали 7500 пациентов. Оказалось, что добавление дигоксина в дозе 0,25 мг/сут к базовой терапии диуретиками и иАПФ не привело к снижению смертности: через 37 месяцев смертность в группе пациентов, получавших дигоксин, составила 34,8%, а в группе приема плацебо – 35,1%. Однако в группе приема дигоксина было отмечено снижение частоты госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН на 6% [11]. Более детальное изучение данных этого исследования позволило выявить преимущества СГ среди пациентов высокого риска. Из 7500 пациентов были отобраны больные с высоким риском смерти, которых распределили в 3 группы: пациенты с III–IV функциональным классом по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA), фракцией выброса левого желудочка менее 25%, кардио-торакальным индексом выше 55%. При их сравнении с группой плацебо отмечено снижение общего риска смерти от прогрессирования ХСН или госпитализации на 35%, а общая смертность от любых причин в группе лечения дигоксином среди пациентов высокого риска снизилась на 12% [12].

Данные исследования валсартана при сердечной недостаточности – Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial), включившего 5010 человек, позволили оценить результаты комбинированной терапии дигоксином и валсартаном. Применение дигоксина достоверно ассоциировалось с увеличением общей смертности (21,1% против 15,0% в группе пациентов, не получавших дигоксин,  $p < 0,001$ ) и количеством госпитализаций из-за сердечной недостаточности (19,1 и 10,1% соответственно,  $p < 0,001$ ) [13].

В настоящее время СГ широко применяются у пациентов с постоянной формой ФП для контроля частоты сокращений желудочков. Так же, как и ХСН, эта патология наиболее распространена среди пациентов пожилого и старческого возраста (до 15% среди лиц 80 лет и старше) [14], и назначение СГ этой категории больных связано с особенно высоким риском интоксикации. Исследование AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management), сравнившее стратегии контроля ритма и частоты сердечных сокращений у больных ФП, достоверно показало отрицательное влияние дигоксина. В группе пациентов, получавших дигоксин,

отмечено статистически значимое увеличение смертности от любых причин на 41% (отношение шансов (ОШ) 1,41, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19–1,67,  $p < 0,001$ ), сердечно-сосудистой смертности – на 35% (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,06–1,71,  $p = 0,016$ ), аритмогенной смертности – на 61% (ОШ 1,61, 95% ДИ 1,12–2,3,  $p = 0,009$ ) [15]. Преобладание именно аритмогенной смертности можно объяснить токсическим и проаритмогенным действием дигоксина.

Однако в исследованиях дигоксина получены противоречивые данные. В этой связи представляется целесообразным отметить результаты длительного наблюдения за без малого 1700 пациентами после отмены дигоксина. За 2 года было госпитализировано на 18% больше пациентов, прекративших прием дигоксина, по сравнению с теми, кто продолжил лечение этим препаратом, при этом по параметру общей смертности достоверных различий получено не было [16].

В нашей клинике мы практикуем ведение пациентов с ХСН и/или постоянной формой ФП с использованием препаратов групп иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина-1, диуретиков,  $\beta$ -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов. Назначение пациенту СГ на длительный срок возможно только при неэффективности перечисленных групп препаратов, а зачастую и их комбинаций, а также при наличии индивидуальных противопоказаний к приему этих препаратов.

При лечении пациентов с ХСН, особенно в сочетании с ишемической болезнью сердца, диффузным и/или постинфарктным кардиосклерозом, нами отмечена и подтверждена при последующем наблюдении в течение нескольких лет высокая эффективность применения препарата иАПФ зофеноприла (Зокардис, Berlin-Chemie AG / Menarini Group, Германия) в дозе 15–30 мг/сут в комбинации с индапамидом 2,5 мг/сут или гидрохлортиазидом 12,5–25 мг/сут. Зофеноприл достоверно снижает на 15% проявления сердечной недостаточности, риск повторного инфаркта миокарда, уменьшает потребность в нитратах [17]. Помимо гипотензивного действия препарат показал еще один важный в лечении ХСН и ишемической болезни сердца эффект – антиангинальный – благодаря своей способности снижать общее периферическое сопротивление сосудов и уменьшать пред- и постнагрузку на сердце [18].

За последние годы тактика ведения пациентов с фибрилляцией или трепетанием предсердий претерпела некоторые изменения. Многоцентровое рандомизированное



контролируемое исследование AFFIRM, включившее 4060 пациентов с ФП, продемонстрировало равнозначность методов восстановления синусового ритма и контроля частоты сокращений желудочков [19]. Однако наличие постоянной формы ФП в долгосрочной перспективе повышает риск прогрессирования проявлений ХСН. Изучение лекарственных средств, используемых для контроля частоты сокращений желудочков ( $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, СГ), позволило выявить преимущества препаратов группы блокаторов кальциевых каналов дилтиазема и верапамила. На основании исследования уровня мозгового натрийуретического пептида, увеличение концентрации которого достоверно указывает на прогрессирование ХСН [20], было показано, что прием 360 мг дилтиазема или 240 мг верапамила в сутки у пациентов с постоянной формой ФП приводит к снижению уровня этого пептидного гормона, что коррелирует с увеличением толерантности к физической нагрузке [21]. Наша практика подтверждает данные, полученные другими исследователями. Большинство наших пациентов с постоянной формой ФП и фракцией выброса левого желудочка более 40%, длительно принимавшие до госпитализации дигоксин в дозе 0,125–0,25 мг, отмечают улучшение состояния после замены дигоксина на верапамил. Выраженный, стойкий эффект мы наблюдаем при назначении пролонгированной формы верапамила – препарата Изоптин СР 240 мг (Abbott GmbH Ko & KG, Германия).

Дигоксин широко используется в неотложной кардиологии для купирования тахикардий в виде внутривенных инъекций 1 мл 0,25% раствора. Однако и в этой области применения СГ существует альтернатива. Так, в России доступен кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор ультракороткого действия эсмолол (Бревиблок, Baxter Healthcare, Великобритания), применяемый в виде внутривенных инъекций в дозе 0,5 мг/кг в течение 1 минуты (нагрузочная доза) с последующим введением 50 мкг/кг в минуту.

При недостаточной эффективности уже через 10 минут можно повторить нагрузочную дозу. Одним из современных ультракоротких  $\beta$ -адреноблокаторов, доказавших в нескольких контролируемых исследованиях свою более высокую эффективность в купировании тахикардий по сравнению с дигоксином, является ландиолол (в России пока не сертифицирован). При ФП ландиолол эффективно контролировал частоту сокращений желудочков у 48% пациентов, в то время как с помощью дигоксина целевых значений частоты сокращений желудочков удалось достигнуть лишь у 13,9% [22].

Таким образом, в настоящее время отмечается сужение спектра показаний для назначения СГ как в долгосрочной перспективе, так и в urgentных ситуациях. Но, несмотря на это, СГ сохраняют свое место в комбинированной терапии у пациентов с систолической дисфункцией и низкой фракцией выброса (< 40%). Длительная терапия дигоксином требует тщательного контроля лечащего врача с целью выявления первых признаков гликозидной интоксикации. Учитывая большой разброс продолжительности периода полувыведения дигоксина среди разных возрастных групп, мы считаем целесообразным выполнять контрольное измерение уровня дигоксина в сыворотке крови через 2 и 4 недели от начала лечения (терапевтическая концентрация в сыворотке 0,5–2,0 нг/мл) в случае медленного насыщения в дозе 0,125–0,5 мг/сут. При необходимости быстрого насыщения, когда пациент получает 0,5–1,0 мг дигоксина, а затем по 0,25–0,75 мг каждые 6 часов в течение 2–3 дней, после чего больного переводят на поддерживающую дозу 0,125–0,25 мг/сут, контроль уровня дигоксина в сыворотке необходимо провести на 3–4-й день и через 10–12 дней от начала терапии. Такой двукратный контроль сывороточной концентрации дигоксина позволяет максимально точно подобрать дозу с учетом индивидуальных особенностей фармакокинетики препарата у пациента и минимизировать риск токсического действия. ☺

## Литература (References)

1. Wilkins MR, Kendall MJ, Wade OL. William Withering and digitalis, 1785 to 1985. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;290(6461):7–8.
2. Российский статистический ежегодник. 2012. М.: Росстат; 2012. 786 с. (Statistical Yearbook of Russia. 2012. Moscow: Rosstat; 2012. 786 p. Russian).
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–46.
4. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369–429.
5. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the



- projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119–25.
6. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Jung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803–69.
  7. Xie Z, Askari A. Na(+)/K(+)-ATPase as a signal transducer. *Eur J Biochem*. 2002;269(10):2434–9.
  8. Bers DM. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:23–49.
  9. Tian J, Cai T, Yuan Z, Wang H, Liu L, Haas M, Maksimova E, Huang XY, Xie ZJ. Binding of Src to Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase forms a functional signaling complex. *Mol Biol Cell*. 2006;17(1):317–26.
  10. Cheng JW, Rybak I. Use of digoxin for heart failure and atrial fibrillation in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(5):419–27.
  11. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336(8):525–33.
  12. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, Metra M, Aban IB, Greene SJ, Adams KF, McMurray JJ, Ahmed A. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(5):551–9.
  13. Butler J, Anand IS, Kuskowski MA, Rector T, Carson P, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Digoxin use and heart failure outcomes: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Congest Heart Fail*. 2010;16(5):191–5.
  14. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2006;27(8):949–53.
  15. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, Ziada K, Bailey AL, Zegar MM, Shah J, Morales G, Macaulay T, Sorrell VL, Campbell CL, Gurley J, Anaya P, Nasr H, Bai R, Di Biase L, Booth DC, Jondeau G, Natale A, Roy D, Smyth S, Moliterno DJ, Elayi CS. Increased mortality among patients taking digoxin – analysis from the AFFIRM study. *Eur Heart J*. 2013;34(20):1481–8.
  16. Ahmed A, Gambassi G, Weaver MT, Young JB, Wehrmacher WH, Rich MW. Effects of discontinuation of digoxin versus continuation at low serum digoxin concentrations in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2007;100(2):280–4.
  17. Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J*. 2007;153(3):445.e7–14.
  18. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D. Long-term clinical experience with zofenopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(8):973–82.
  19. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825–33.
  20. Maeder MT, Rickenbacher P, Rickli H, Abbühl H, Gutmann M, Erne P, Vuilliminet A, Peter M, Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP; TIME-CHF Investigators. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the Trial of Intensified versus standard medical therapy in elderly patients with congestive heart failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(10):1148–56.
  21. Ulmoen SR, Enger S, Carlson J, Platonov PG, Pripp AH, Abdelnoor M, Arnesen H, Gjesdal K, Tveit A. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111(2):225–30.
  22. Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, Shimizu W, Aiba T, Kitakaze M, Sakamoto A, Ikeda T, Imai Y, Daimon T, Fujino K, Nagano T, Okamura T, Hori M; J-Land Investigators. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting  $\beta$ 1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). *Circ J*. 2013;77(4):908–16.

# Cardiac glycosides in up-to-date clinical practice

Gurevich M.A. • Gavrilin A.A.

**Gurevich Mikhail Aleksandrovich** – MD, PhD, Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>  
 ✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.  
 Tel.: +7 (495) 688 94 59.  
 E-mail: magurevich@mail.ru

**Gavrilin Aleksey Aleksandrovich** – Resident physician, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

The article reviews the use of cardiac glycosides in patients with chronic heart failure, paroxysmal tachyarrhythmia and chronic atrial fibrillation (rate control). According to the recent studies results cardiac glycosides may be substituted by angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, diuretics, calcium antagonists and beta-adrenoceptor blockers in order to

decrease the risk of cardiac glycoside toxicity and, in some cases, to improve quality of life and prognosis of the patients.

**Key words:** cardiac glycosides, digoxin, chronic heart failure, atrial fibrillation, angiotensin-converting enzyme inhibitors, zofenopril, verapamil, esmolol, landiolol.

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита

Гуревич М.А. • Кузьменко Н.А.

**Гуревич Михаил Александрович** – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (495) 688 94 59.  
E-mail: magurevich@mail.ru

**Кузьменко Надежда Алексеевна** – клинический ординатор, кафедра терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

Рассмотрено влияние различных микроорганизмов на клиническое течение инфекционного эндокардита. Отмечено частое выявление стафилококкового агента в качестве этиологического фактора. Стрептококки утратили свое прежнее значение в происхождении заболевания, но при этом продолжают оставаться довольно частой его формой. Приведены бактерицидные препараты, тропно влияющие на основные формы инфекционного эндокардита;

указаны их дозировки, комбинации, побочные эффекты. Описаны нередко встречающиеся у пациентов с инфекционным эндокардитом кардиальные и внекардиальные осложнения, требующие коррекции.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, лечение, антибиотики, бактерицидное действие, пенициллины, аминогликозиды, стрептококк, стафилококк.

**И**нфекционный эндокардит (ИЭ) представляет собой воспалительное поражение клапанов, пристеночного эндокарда или эндотелия магистральных сосудов, возникающее вследствие прямого внедрения возбудителя. Возбудителями острого ИЭ чаще являются высоковирулентные микроорганизмы – золотистый стафилококк (50–54%), грамотрицательные бактерии (16–20%), пневмококк (9%), реже – клебсиеллы, сальмонеллы, синегнойная палочка, микробные и микробно-вирусные ассоциации [1].

Б.А. Черногузов – блестящий клиницист, долгие годы работавший в МОНКИ, еще в начале 40-х гг. XX столетия объективно доказал, что затяжной инфекционный (септический) эндокардит нередко бывает первичным (20%), поражая неизменные (интактные) клапаны [2]. Таким образом, затяжной септический эндокардит не обязательно является вторичным, то есть возникает как следствие ревмокардита, а может быть связан с проникновением в эндокард клапанов бактериального возбудителя.

Зеленящий стрептококк, который длительное время считался единственным микробным агентом, ответственным за развитие септического эндокардита, утратил в настоящее время свое приоритетное значение. Наряду со стрептококками среди возбудителей ИЭ стали преобладать (30–56%) стафилококки: плазмокоагулирующий (золотистый),

белый, реже эпидермальный [3]. Возрастает значение грамотрицательной флоры – эшерихии, протеи, сальмонеллы, клебсиеллы. Описано более 120 видов возбудителей ИЭ, из них около 60 – грамотрицательные. Особенностью ИЭ, вызванного зеленым стрептококком, считают редкое наличие метастатических абсцессов с проявлениями панваскулита, инфарктами органов. Стафилококк же чаще приводит к формированию гнойных метастазов (септикопиемия) [3].

Лечение больных ИЭ начинают с использования антибиотиков бактерицидного действия. До получения результатов бактериологического исследования крови бактериальную терапию проводят с учетом клинической симптоматики. Острое начало заболевания с высокой лихорадкой, ознобом, профузным потоотделением, особенно возникшим после перенесенного нагноительного процесса (фурункул, постинъекционный абсцесс, гайморит и др.), указывает на стафилококковую этиологию ИЭ. В подобных случаях терапию начинают с синтетических пенициллинов, вводимых внутривенно.

Постепенное развитие клинической картины ИЭ у больного с ранее измененными клапанами сердца, субфебрильной температурой, тромбоэмболиями позволяет предполагать стрептококковую этиологию заболевания. Препаратом выбора в этом случае является пенициллин, вводимый

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



внутримышечно или внутривенно, который можно комбинировать с гентамицином.

При получении данных бактериологического исследования крови в лечение вносят соответствующую корректировку на основании установленной чувствительности выделенного возбудителя к определенному антибиотику (см. таблицу [1]). В случае раннего улучшения состояния больного недопустимо сокращать курс антибиотикотерапии. При резистентных к пенициллину штаммах стрептококков (особенно зеленящих) курс лечения аминогликозидами увеличивается до 4 недель [4].

К ванкомицину прибегают при аллергии к пенициллину (побочные эффекты ванкомицина – тромбозы, нефро- и ототоксические осложнения). Если в анамнезе имеется аллергия к пенициллинам, возможно использование цефалоспоринов.

На энтерококк пенициллин оказывает только бактериостатическое действие. В подобных ситуациях успех достигается сочетанием пенициллина с аминогликозидами. В лечении ИЭ, вызываемого энтеробактериями, применяются также фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин).

У пациентов с искусственными клапанами сердца возбудителем ИЭ нередко (до 63%) является эпидермальный стафилококк. Эффективно на этот микроорганизм воздействует рифампицин или ванкомицин в сочетании с гентамицином. Возбудителем эндокардита искусственных клапанов также могут быть коринебактерии. В подобных

случаях лечение проводят пенициллином и гентамицином (или ванкомицином).

ИЭ, характеризующиеся хроническим торпидным течением с формированием множественных вегетаций на клапанах и распространенными эмболиями, возникают иногда в результате бессимптомного медикаментозного лечения. Они могут быть связаны с активизацией грамотрицательных бактерий НАСЕК-группы, которые обычно высокочувствительны к ампициллину, вводимому внутривенно. Эффект терапии обычно наблюдается уже при ее проведении в течение 3 недель.

При эндокардитах грибковой природы лечение проводится комплексно – амфотерицином В и 5-флюороцитозин 900 мг.

Хирургический метод лечения ИЭ заключается в удалении пораженного клапана и имплантации в его позицию искусственного механического или биологического протеза. При ИЭ на фоне врожденного порока сердца санация камер сердца комбинируется с радикальной коррекцией порока [5, 6]. По современным данным, в хирургическом лечении нуждается около 20% больных ИЭ, большинство же пациентов при условии своевременной диагностики можно лечить консервативно, подбирая адекватную и рациональную антимикробную терапию.

Эффективная антибактериальная терапия ИЭ способствует снижению смертности и инвалидизации больных. Летальность подвергшихся хирургическому лечению по строгим показаниям

Рекомендуемая схема антимикробной терапии ИЭ в зависимости от этиологии заболевания

Возбудитель	Антибиотики выбора, суточная доза	Альтернативные препараты
Стрептококк		
Пенициллин-чувствительные виды: группа В, <i>Str. pyogenes</i> , <i>Str. pneumoniae</i>	Бензилпенициллин 20 × 10 <sup>6</sup> ЕД	Цефалоспорин или ванкомицин
Относительно резистентные к пенициллинам ( <i>Str. viridans</i> )	Бензилпенициллин 20 × 10 <sup>6</sup> ЕД + гентамицин 180 мг или стрептомицин 1000 мг	Ванкомицин + стрептомицин или гентамицин
Энтерококки: <i>Str. faecalis</i> , <i>faecium</i> , <i>durans</i> ; стрептомицин-чувствительные виды	Бензилпенициллин 20 × 10 <sup>6</sup> ЕД + стрептомицин 1000 мг или гентамицин 180 мг	Ванкомицин + стрептомицин или гентамицин
Стрептомицин-резистентные виды	Бензилпенициллин 20 × 10 <sup>6</sup> ЕД + гентамицин 180 мг	Ванкомицин + стрептомицин или гентамицин
Стафилококк золотистый		
Метициллин-чувствительный	Амоксициллин + клавулановая кислота + гентамицин 180 мг	Ванкомицин или цефалоспорин
Метициллин-резистентный	Ванкомицин + гентамицин	Рифампицин
Грамотрицательные бактерии НАСЕК-группа	Ампициллин 1 × 10 <sup>3</sup> мг	Цефалоспорины 2-го или 3-го поколения
Прочие	Ванкомицин + гентамицин	
Интенсивная терапия при повторно отрицательных посевах	Ампициллин + оксациллин + гентамицин до 270 мг	Ванкомицин + гентамицин
Клебсиелла	Гентамицин 180–240 мг	Ципрофлоксацин
Синежной палочка	Гентамицин 180 мг или амикацин 900 мг	Импипенем, карбенициллин
Анаэробы	Амоксициллин + клавулановая кислота 300 мг	Метронидазол
Микоплазма	Ципрофлоксацин 600 мг	Эритромицин, доксициклин
Хламидии	Ципрофлоксацин 600 мг	Эритромицин, доксициклин

Str. – *Streptococcus*, НАСЕК – *Haemophilus aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. parainfluenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*



с проведенной имплантацией искусственного клапана ниже, чем неоперированных пациентов.

Осложнения, возникающие у больных с ИЭ, можно разделить на следующие группы [7]:

- 1) кардиальные:
  - недостаточность кровообращения,
  - рецидив эндокардита,
  - абсцессы и разрывы миокарда,
  - нарушения ритма и проводимости,
  - инфаркт миокарда,
  - перикардит;
- 2) внекардиальные:
  - тромбоэмболия,
  - метастатические очаги воспаления,
  - церебральные нарушения,
  - почечная недостаточность.

Первичный ИЭ протекает тяжелее, при нем выше летальность, чем при вторичном ИЭ, возникшем на почве ревматического или атеросклеротического поражения сердца [8].

Для прогноза исхода ИЭ существенное значение имеют следующие компоненты: анатомический характер процесса – первичный, вторичный; вид возбудителя, его вирулентность, устойчивость к антибактериальной терапии; локализация клапанного поражения. Прогноз ниже при подостром ИЭ с поражением аортального клапана, чем митрального; при комбинированном поражении аортального и митрального клапанов выживаемость еще ниже. После выписки из стационара больные нуждаются в динамическом врачебном наблюдении. ©

## Литература (References)

1. Тюрин ВП. Инфекционные эндокардиты. В: Чазов ЕИ, Беленкова ЮН, ред. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Литтерра; 2004. с. 483–505. (Tyurin VP. Infective endocarditis. In: Chazov EI, Belenkova YuN, editors. Rational pharmacotherapy for cardiovascular diseases. Moscow: Litterra; 2004. p. 483–505. Russian).
2. Черногубов БА. Частота и характер изменений клапанов и отверстий порочного сердца при ревматизме и затяжном септическом эндокардите. Терапевтический архив. 1941;(1):3–11. (Chernogubov BA. [Frequency and pattern of changes of cardiac valves and orifices in valvular heart disease associated with rheumatism and subacute bacterial endocarditis]. Terapevticheskiy arkhiv. 1941;(1):3–11. Russian).
3. Тюрин ВП. Вопросы диагностики и профилактики подострого септического эндокардита. Клиническая медицина. 1983;(4):104–8. (Tyurin VP. [Diagnosis and prevention of subacute septic endocarditis]. Klinicheskaya meditsina. 1983;(4):104–8. Russian).
4. Буткевич ОМ, Соловьев ВВ, Виноградова ТП. Инфекционный эндокардит – вопросы диагностики и номенклатуры заболевания. Терапевтический архив. 1984;(8):43–6. (Butkevich OM, Solov'ev VV, Vinogradova TP. [Infective endocarditis: diagnosis and classification]. Terapevticheskiy arkhiv. 1984;(8):43–6. Russian).
5. Цукерман ГИ, Дубовский ВС, Жадовская ВМ. Опыт оперативного лечения пороков сердца при активном инфекционном эндокардите. В: Тезисы докладов IV Всесоюзного съезда кардиологов. М.; 1986. с. 64–5. (Tsukerman GI, Dubovskiy VS, Zhadovskaya VM. Experience with surgical correction of valvular disease in patients with active infective endocarditis. In: Proceedings of the 4<sup>th</sup> USSR congress of cardiologists. Moscow; 1986. p. 64–5. Russian).
6. Францев ВИ, Селиваненко ВТ. Бактериальный эндокардит при врожденных пороках сердца. М.: Медицина; 1986. 143 с. (Frantsev VI, Selivanenko VT. Bacterial endocarditis in patients with congenital heart disease. Moscow: Meditsina; 1986. 143 p. Russian).
7. Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, Geraci JE. Prosthetic valve endocarditis. Mayo Clin Proc. 1982;57(3):155–61.
8. Witchitz S, Abergel P, Witchitz J, Wolff M, Reignier B, Vachon F. Les endocarditis infectieuses a bacilles gram negative. Arch Mal Coeur Vaiss. 1982;75(9):989–97.

## Antibacterial therapy of infective endocarditis

Gurevich M.A. • Kuz'menko N.A.

The article analyzes the influence of infective endocarditis etiology on the clinical course of the disease. The role of Staphylococci as common pathogens is emphasized. Streptococci have faded in importance, though, streptococcal endocarditis is still a frequent form of the disease. The authors give the data on bactericidal agents active against the main causative microorganisms

in endocarditis; doses, rational combinations and adverse effects are specified. Treatment-requiring common cardiac and extra-cardiac complications of infective endocarditis are also characterized.

**Key words:** infective endocarditis, treatment, antibiotics, bactericidal effect, penicillins, aminoglycosides, Streptococcus, Staphylococcus.

**Gurevich Mikhail Aleksandrovich** – MD, PhD, Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>  
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.  
Tel.: +7 (495) 681 68 40.  
E-mail: magurevich@mail.ru

**Kuz'menko Nadezhda Alekseevna** – Resident physician, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



# Клиническая эффективность применения препарата Виферон® при лечении гриппа и ОРВИ у взрослых

Малиновская В.В. • Чеботарева Т.А. • Парфенов В.В.

## Малиновская Валентина

**Васильевна** – д-р биол. наук, профессор, руководитель лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона<sup>1</sup>

## Чеботарева Татьяна Александровна

д-р мед. наук, профессор кафедры детских инфекционных болезней<sup>2</sup>  
✉ 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (917) 508 35 65.  
E-mail: t\_sheina@mail.ru

## Парфенов Владимир Викторович

канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона<sup>1</sup>

В статье приведен сравнительный анализ результатов клиничко-лабораторных исследований, выполненных на базе 10 различных лечебно-профилактических учреждений на основе принципов и методологии доказательной медицины, подтвердивший достоверность клинической эффективности применения препарата Виферон® (суппозитории, гель/мазь) при лечении гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у взрослых пациентов.

Алгоритм включал оценку противовирусного, иммуномодулирующего, противовоспалительного, антиоксидантного действия препарата в условиях проспективных открытых рандомизированных плацебоконтролируемых клиничко-иммунологических исследований и ретроспективного анализа в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики. При этом показано, что использование препарата Виферон® в лечении взрослых пациентов

с гриппом и ОРВИ как вирусной, так и вирусно-бактериальной этиологии способствует статистически значимому сокращению продолжительности основных клинических симптомов и всего заболевания в целом, уменьшению дисбаланса между иммунной и интерфероновой системами, а также более быстрой элиминации вирусных антигенов.

На основании доказанных противовирусной терапевтической эффективности, иммуномодулирующего действия, безопасности и хорошей переносимости, удобства применения лекарственных форм в амбулаторных условиях Виферон® рекомендован в качестве базисного препарата при лечении гриппа и ОРВИ у взрослых пациентов.

**Ключевые слова:** интерфероны, грипп, ОРВИ, Виферон®, иммуномодулирующая терапия, антиоксиданты, взрослые пациенты.

<sup>1</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, Российская Федерация

В последние годы во всем мире, включая Россию, отмечается рост острых респираторных инфекций (ОРИ), среди которых как у взрослого, так и у детского населения на грипп и ОРИ вирусной этиологии приходится 70–90% [1, 2]. Ежегодные эпидемии гриппа, возникающие на фоне сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и отсутствия стойкого иммунитета после перенесенных респираторных

заболеваний, наносят серьезный экономический ущерб обществу и здоровью населения всех возрастных групп. Учитывая широкую распространенность респираторных инфекций и высокий риск осложнений, актуальным направлением в медицине остается оптимизация существующих и разработка новых эффективных средств и схем их применения с использованием инновационных технологий, а также внедрение этих средств и схем в клиническую практику [3].

Общепризнано, что одним из важнейших универсальных факторов защиты организма от вирусных инфекций является система интерферона. Противовирусное действие интерферонов заключается в подавлении репродукции вирусов на уровне синтеза вирусспецифических белков, что приводит к разрушению чужеродной генетической информации (информационной рибонуклеиновой кислоты) [4]. Оценка нарушения интерферогенеза – ключевого звена патогенеза респираторных инфекций – в разгар гриппа и ОРВИ другой этиологии и снижения уровня интерферонов в сыворотке крови и назальных смывах позволяет обосновывать и совершенствовать подходы к интерферонотерапии, в том числе разрабатывать ее модифицированные способы [5].

Развитие современных биотехнологий позволило создать рекомбинантные (биоинженерные) препараты человеческих интерферонов, ставших базой противовирусных средств, так как они основаны на ключевых механизмах противовирусного действия, заложенных в организме природой. К таким препаратам относится Виферон®, сочетающий человеческий рекомбинантный интерферон  $\alpha 2b$  и комплекс антиоксидантов, обеспечивающих мембраностабилизирующее действие наряду с иммуномодулирующими и иммунопротективными эффектами. Особенностью препарата являются простота, безопасность и безболезненный способ введения – ректальные суппозитории (свечи) и мази/гель, а также отсутствие недостатков, свойственных химиопрепаратам. Виферон® разрешен к применению у детей, в том числе новорожденных, и у беременных [6].

За последние годы накоплен большой опыт успешного применения Виферона и его внедрения в клиническую практику при лечении заболеваний верхних дыхательных путей у детей [7]. У взрослого населения клиническая эффективность Виферона при вирусных респираторных инфекциях мало изучена [8].

В этой связи целью настоящего исследования было проведение сравнительного анализа клинической эффективности применения Виферона при лечении гриппа и ОРВИ у взрослого населения.

### Материал и методы

Для подтверждения достоверности клинической эффективности применения препарата Виферон® при лечении гриппа и ОРВИ другой этиологии у взрослых пациентов осуществлен сравнительный анализ результатов открытых

рандомизированных контролируемых исследований, выполненных в медицинских учреждениях в соответствии с Правилами проведения качественных клинических исследований в Российской Федерации [9].

В разных клиниках были сформированы параллельные группы пациентов, репрезентативные по основным признакам респираторных заболеваний. Основная группа получала Виферон®, группа сравнения – другие противовирусные препараты, группа контроля – базисную (антибактериальную и симптоматическую) терапию. Группы наблюдения формировались как методом случайной выборки по мере поступления в стационар, так и методом открытого рандомизированного контролируемого исследования.

Исходное состояние пациентов (до лечения) оценивалось по наличию диагноза гриппа или ОРВИ другой этиологии, острому началу (1–2-й день) заболевания, наличию симптомов интоксикации (головная боль, недомогание, слабость и др.), катарального синдрома и лихорадки (температура тела  $\geq 38$  °C).

Лечебная эффективность препарата Виферон® оценивалась на основании данных клинико-лабораторных обследований после курса терапии при сравнении с традиционным лечением.

Этиология заболевания установлена с помощью вирусологических и бактериологических методов исследования. Этиологическая структура ОРВИ была представлена ведущими респираторными вирусами: гриппа, парагриппа, аденовируса и др.

Алгоритм параметров клинико-лабораторного обследования взрослых пациентов при гриппе и ОРВИ включал:

- общую характеристику обследуемых групп взрослых пациентов с острым респираторным заболеванием (основной диагноз, возраст, начало и форма заболевания, осложнения);
- начальные клинические проявления заболевания (лихорадка, интоксикация, катаральные симптомы);
- лабораторную диагностику гриппа и ОРВИ;
- определение иммунного статуса (клеточно-го звена, гуморального звена, цитокинового баланса, фагоцитарного звена, цитотоксического потенциала и оксидантной активности фагоцитов), позволяющее оценить тяжесть заболевания, состояние противоинойфекционной защиты, эффективность лечения и прогноз исхода заболевания;
- оценку интерферонового статуса для обоснования и контроля противовирусной





и иммуномодулирующей эффективности интерферонотерапии с использованием современных адекватных методов исследования [10].

Первичными критериями клинической эффективности препарата Виферон® служили:

- 1) сроки нормализации температуры;
- 2) сроки исчезновения интоксикации и респираторного синдрома;
- 3) сокращение общей продолжительности заболевания, уменьшение периода восстановления при вторичном иммунодефиците и недостаточности интерфероновом статусе;
- 4) элиминация антигенов вирусов и повышение содержания секреторного иммуноглобулина А в носовом секрете.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью компьютерного пакета программ Statistica, версия 6 (StatSoft Inc., США). Результаты исследований представлены в виде средней арифметической, ошибки средней арифметической. Для оценки связей между признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена. Достоверность изменения показателей по сравнению с нормой определяли при помощи парного критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка эффективности клинического применения препарата Виферон® при гриппе у взрослых пациентов

В период сезонных эпидемий 2000–2003 гг. под наблюдением находилось 105 пациентов 18–60 лет (40 лет – 95%) с неосложненным гриппом, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1 (ИКБ № 1) Департамента здравоохранения г. Москвы. В опытной группе ( $n = 30$ ; 33,3%) применялся препарат Виферон® Суппозитории. Группу сравнения составили пациенты, получавшие Арбидол ( $n = 40$ ; 42%). В контрольной группе ( $n = 30$ ; 28,6%) пациенты получали плацебо в форме суппозитория [11].

У всех больных грипп начинался остро, с озноба, быстрого повышения температуры, которая к концу 1-х и началу 2-х суток у 74,35% достигала  $39^\circ\text{C}$  и выше. Клинически с первых часов болезни появлялись симптомы интоксикации: головная боль (у 90,4% больных), головокружение (43,8%), недомогание (87,6%) и другие, а также геморрагический синдром с носовыми кровотечениями (12,8%) и геморрагиями на слизистых оболочках (15,2%). Катаральные симптомы проявлялись в виде ринита (у 91,4% больных), сухого кашля (88,8%), сопровождалась болью по ходу трахеи

(44%), осложнялись трахеоларингитом (5,7%). По частоте основных клинических симптомов сравниваемые группы до начала лечения были сопоставимы. У всех пациентов заболевание протекало в среднетяжелой форме.

Детальный анализ клинической симптоматики у больных, получавших Виферон® Суппозитории, выявил выраженный лечебный эффект препарата, превысивший результаты, полученные в группах сравнения и контроля (в незначительной степени этому способствовали быстрое поступление препарата в кровь и длительное поддержание адекватной дозы). После начала лечения температура нормализовалась у 50% пациентов основной группы уже в 1-е сутки, а ко 2-м суткам – у 82,9%. Арбидол снижал температуру в 1-е сутки только у 17%, а у 30% лихорадка сохранялась в течение 3 суток. В контрольной группе 23,3% пациентов имели повышенную температуру 5 суток.

Средняя продолжительность лихорадочного периода (табл. 1) при применении препарата Виферон® у взрослых пациентов в раннем периоде заболевания гриппом была самой низкой и составила  $1,54 \pm 0,13$  дня по сравнению с  $2,13 \pm 0,16$  дня в группе лечения Арбидолом ( $p < 0,05$ ). Такой же уровень продолжительности отмечался и при других симптомах у пациентов с гриппом.

Помимо длительности заболевания подтверждены качественные преимущества применения препарата Виферон®, которые проявлялись выраженным иммуномодулирующим действием: повышением общего числа Т-лимфоцитов и Т-хелперов, фагоцитарной активности нейтрофилов, ускорением элиминации циркулирующих иммунных комплексов (табл. 2) [12].

Исследованные параметры относятся к информативным показателям, которые используются в качестве критерия эффективности клинического применения противовирусных препаратов при лечении гриппа. Полученные результаты подтверждают преимущество препарата Виферон® для противовирусной терапии при гриппе у взрослых пациентов.

Анализ динамики показателей интерфероновом статусе выявил корректирующее влияние препарата Виферон® на интерферонобразование: исчезновение сывороточного интерферона и спонтанной продукции интерферона лейкоцитами, усиление синтеза интерферона- $\gamma$ , нормализацию уровня продукции лейкоцитами интерферона- $\alpha$  (у 65,3 и 69,4% соответственно) как при изначально высоких, так и при низких значениях. У пациентов, получавших Арбидол,

**Таблица 1.** Средняя продолжительность основных клинических симптомов у взрослых пациентов с неосложненным гриппом и ОРВИ при лечении препаратами Виферон® и Арбидол, дни

Симптомы	Виферон®	Арбидол	Плацебо
<b>При гриппе</b>			
лихорадка	1,54 ± 0,13*	2,13 ± 0,16	3,55 ± 0,21
токсикоз	2,12 ± 0,15*	2,77 ± 0,15	2,88 ± 0,18
головная боль	1,4 ± 0,12*	2,1 ± 0,11	4,0 ± 0,41
кашель	4,03 ± 0,31*	5,68 ± 0,28	6,12 ± 0,13
ринит	2,61 ± 0,18*	3,15 ± 0,31	4,77 ± 0,42
<b>При ОРВИ</b>			
гиперемия глотки	3 ± 0,5*	5 ± 1,2	7 ± 1,9
отек слизистой	3 ± 0,3*	4,5 ± 0,9	5 ± 1,2
отделяемое слизистой носоглотки	3 ± 0,7*	3,8 ± 1,0	7 ± 1,5
тяжесть течения	3,9 ± 0,5*	4,5 ± 1,2	7 ± 1,9

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

Данные представлены в виде средней арифметической (М) и ошибки средней арифметической (± m)

\* p &lt; 0,05 по сравнению с группой сравнения (Арбидол) и контролем (плацебо)

**Таблица 2.** Показатели иммунного статуса у взрослых пациентов с неосложненным гриппом при лечении препаратами Виферон® и Арбидол

Параметр	Виферон®		Арбидол		Плацебо	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3, %	48,74 ± 0,99	73,63 ± 1,52*	41,82 ± 1,1	59,82 ± 1,47*	49,14 ± 1,31	50,85 ± 1,47
CD4, %	38,19 ± 0,71	58,82 ± 1,38*	31,24 ± 1,09	50,0 ± 1,39*	37,14 ± 1,3	41,07 ± 1,57
CD8, %	11,41 ± 0,68	13,82 ± 0,7*	10,9 ± 0,33	9,97 ± 0,03	12 ± 0	10,0 ± 0
Фагоцитирующие нейтрофилы	38,55 ± 0,82	45,08 ± 0,71*	43,85 ± 0,94	43,85 ± 1,04*	40,0 ± 0,29	37,08 ± 0,94
Циркулирующие иммунные комплексы	50,30 ± 3,00	36,48 ± 2,86*	–	–	64,29 ± 5,50	49,36 ± 4,68

Данные представлены в виде средней арифметической (М) и ошибки средней арифметической (± m)

\* p &lt; 0,05 по сравнению с контролем

также отмечено исчезновение сывороточно-го интерферона и его спонтанной выработки лейкоцитами в период реконвалесценции, но восстановление индуцированной продукции интерферона-α не происходило, в то время как образование интерферона-γ индуцированными лейкоцитами повышалось до нижней границы нормы (36,8 ± 8,9 Ед/мл). В контрольной группе восстановления интерферонового статуса не происходило.

Проведенный сравнительный анализ применения препаратов Виферон® и Арбидол при гриппе у взрослых пациентов показал, что оба противовирусных средства сокращали продолжительность лихорадки и симптомов токсико-катарального воспаления по сравнению с контролем. Их терапевтическая эффективность в целом сопоставима, однако при сравнении клинических и иммунологических характеристик оказалось, что терапевтический

**Таблица 3.** Клиническая картина у беременных со среднетяжелым гриппом при лечении препаратами Виферон® и осельтамивир

Параметр	Осельтамивир + Виферон® (n = 84)	Осельтамивир (n = 140)
Возраст, лет <sup>†</sup>	27,9 ± 0,6 (17–40)	27,4 ± 0,4 (15–40)
День госпитализации от начала болезни, n (%):		
1–2-й	36 (42,9)	73 (52,1)
3–4-й	37 (44,0)	56 (40,0)
Длительность периода лихорадки от начала лечения, ч	30,9 ± 2,1	41,3 ± 2,2 <sup>†</sup>
Осложнения гриппа, n (%)	10 (11,9)	57 (37,8) <sup>††</sup>
Пребывание на больничной койке, койко-дни <sup>†</sup>	5,9 ± 0,2 (3–13)	6,4 ± 0,2 (3–15)

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего ( $\pm m$ ), в скобках указано минимальное – максимальное значение

<sup>†</sup>  $p \leq 0,001$ ; <sup>††</sup>  $p \leq 0,05$

и иммуномодулирующий эффект при гриппе у взрослых более выражен у Виферона, в том числе за счет наличия у него прямого противовирусного действия. Это преимущество наряду с отсутствием побочных эффектов и хорошей переносимостью – свойствами, характерными для обоих препаратов сравнения, – служит основанием для предпочтительного применения препарата Виферон® в лечении гриппа у взрослых пациентов [13].

Клиническая эффективность применения препарата Виферон® при лечении гриппа у женщин во время беременности

Беременные особенно высоко восприимчивы к эпидемиям гриппа и ОРВИ, что объясняется особенностями иммунитета при беременности. Именно поэтому сохраняет свою актуальность проблема профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у беременных.

По окончании эпидемического сезона 2012–2013 гг. ретроспективный анализ историй болезни проведен у 438 беременных, госпитализированных в акушерское отделение ИКБ № 1 г. Москвы с подтвержденными диагнозами гриппа А и В с преобладанием гриппа А (H1N1) pdm 9 (83,6%). Для оценки эффективности противовирусного лечения проанализировано 224 истории болезни со среднетяжелой формой течения. Осложненное течение в виде бронхопневмонии и пневмонии отмечено у 67 (27,9%) пациенток [14].

Первую группу составили 84 беременных, получавших сочетанную противовирусную терапию, – осельтамивир 150 мг/сут на 2 приема и препарат Виферон® Суппозитории по 500 000 МЕ 2 р/сут в течение 5 суток. Во вторую

группу включено 140 пациенток, получавших монотерапию осельтамивиром 150 мг/сут 5 дней. При оценке демографических данных и частоты основных симптомов до начала лечения значимых различий между группами не выявлено.

Эффективность лечения получавших осельтамивир с препаратом Виферон® была достоверно выше, чем при монотерапии осельтамивиром ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 3).

Важно также подчеркнуть отсутствие материнской и младенческой смертности и снижение частоты осложнений у пациенток, принимавших препарат Виферон®.

Клиническая эффективность применения разных лекарственных форм препарата Виферон® у беременных с ОРВИ

В период с декабря 2009 г. по март 2010 г. было обследовано 49 беременных на сроке гестации 14–26 недель, перенесших ОРВИ. Из них 24 беременных, поступивших в 1-е сутки заболевания, получали базисную терапию в сочетании с интраназальным введением препарата Виферон® Гель 3 р/сут в течение 10 дней. Еще 10 женщин, обратившихся через 2–3 суток от начала заболевания, получали эту же терапию, усиленную препаратом Виферон® Суппозитории. Контрольную группу составили 15 пациенток, получавших только базисную терапию. Оценивались степень интоксикационного и катарального синдромов, состояние региональных лимфоузлов и тяжесть течения ОРВИ.

Как видно из данных табл. 4, применение препарата Виферон® Гель в 1-е сутки от начала ОРВИ способствует уменьшению развития осложнений со стороны верхних дыхательных путей и более легкому клиническому течению заболевания,

**Таблица 4.** Клиническая эффективность разных форм препарата Виферон® при лечении ОРВИ у беременных

Параметр	Виферон® Гель (n=24)	Виферон® Гель + Виферон® Суппозитории (n=10)	Базисная терапия (n=15)
Степень течения ОРВИ	Легкая	Среднетяжелая	Среднетяжелая
Сроки купирования, сутки	3-и	5-е	5-е
Осложнение в виде параназальных синуситов, %	16,7	40	53,3

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

что подтверждается данными литературы [15]. При более позднем начале лечения ОРВИ местное применение препарата Виферон® Гель следует усилить системным назначением курса препарата Виферон® Суппозитории, что приводит к 30%-му снижению осложнения по сравнению с базисной и местной терапией. Полученные результаты подтверждают перспективность комбинированного назначения препаратов Виферон® Гель и Виферон® Суппозитории и разработанных схем при лечении ОРВИ разной степени тяжести у беременных [16].

### Заключение

На основании обобщения результатов оценки клинической эффективности применения препарата Виферон® в лечении как гриппа, так и ОРВИ другой этиологии у взрослых пациентов разных

лечебных учреждений можно сделать следующие выводы:

1) Виферон® Суппозитории позволяет сократить общую продолжительность заболевания ОРВИ и гриппом, быстрее справиться с проявлениями инфекции (насморк, кашель, слабость, температура и др.), а также снизить вероятность возникновения осложнений и последующих заболеваний;

2) эффективность комбинированной противовирусной терапии у беременных выше, чем при монотерапии химиопрепаратом;

3) Виферон® хорошо переносится, не дает побочных эффектов и не вызывает аллергических реакций;

4) совместное применение препаратов Виферон® Суппозитории, Виферон® Гель и Виферон® Мазь позволяет усилить клинические эффекты проводимой терапии;

5) Виферон® восстанавливает показатели иммунитета;

6) при раннем начале лечения ОРВИ у беременных рекомендовано применение препарата Виферон® Гель, при более позднем начале лечения показано его применение в сочетании с препаратом Виферон® Суппозитории.

На основании доказанной терапевтической эффективности и иммуномодулирующего действия, безопасности и хорошей переносимости, комфортности применения в амбулаторных условиях препарат Виферон® можно рекомендовать для лечения гриппа и ОРВИ у взрослых пациентов. ©

### Литература (References)

1. Клиника, патогенез и лечение гриппа и других ОРЗ. Л.: ВНИИ гриппа; 1989. 187 с. (Clinical picture, pathogenesis and treatment of influenza and other ARD. Leningrad: VNIIGrippa; 1989. 187 p. Russian).
2. Лусс ЛВ. Современные подходы к терапии и профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Поликлиника. 2011;(4):22–7. (Luss LV. [Current approaches to the treatment and prevention of acute upper respiratory viral infections]. Poliklinika. 2011;(4):22–7. Russian).
3. Dianzani F, Baron S. The interferons: a biological system with therapeutic potential in viral infections. In: Dianzani F, Valtuena JP, editors. Lymphoblastoid Alpha-Interferon. London: Current Medical Literature Ltd.; 1995. p. 7–17.
4. Malinovskaya VV. Interferon a2b antiviral action modulation with the help of antioxidant action preparation. In: Proceedings of International conference on interferon's biology and clinical applications. 1998. p. 77.
5. Ершов ФИ. Использование иммуномодуляторов при вирусной инфекции. Антибиотики и химиотерапия. 2003;(6):68–70. (Ershov FI. [Immunomodulatory drugs in patients with viral infections]. Antibiotiki i khimioterapiya. 2003;(6):68–70. Russian).
6. Малиновская ВВ, Деленян НВ, Ариенко РЮ. Виферон – комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М.; 2006. 86 с. (Malinovskaya VV, Delenyan NV, Arienko RYu. Viferon: a complex antiviral and immunomodulatory agent for children and adults. Practice guidelines. Moscow; 2006. 86 p. Russian).
7. Локшина ЭЭ, Зайцева ОВ, Мазанкова ЛН, Чеботарева ТА, Коровина НА, Курбанова ХИ, Малиновская ВВ, Гусева ТС, Паршина ОВ. Современные возможности использования интерферонов в комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей. Лечащий врач. 2011;(8):116–9. (Lokshina EE, Zaytseva OV, Mazankova LN, Chebotareva TA, Korovina NA, Kurbanova KH, Malinovskaya VV, Guseva TS, Parshina OV. [Interferons in the comprehensive treatment of acute respiratory infections in children]. Letchashchiy vrach. 2011;(8):116–9. Russian).
8. Зайцева ОВ. Препараты интерферона в повседневной практике врача. Медицинская кафедра. 2002;(3):62–7. (Zaytseva OV. [Interferon preparations in everyday medical practice]. Meditsinskaya kafedra. 2002;(3):62–7. Russian).
9. Национальный стандарт Российской Федерации «Национальная клиническая практика». М.: Стандартинформ; 2005. 34 с. (Russian Federation National Standard "National Clinical Practice". Moscow: Standartinform; 2005. 34 p. Russian).



10. Нестерова ИВ, Малиновская ВВ, Тараканов ВА, Ковалева СВ. Интерферон и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. М.: Capricorn Publishing Inc; 2004. 160 с. (Nesterova IV, Malinovskaya VV, Tarakanov VA, Kovaleva SV. Interferon therapy and immunotherapy in the treatment of frequently and chronically ill children. Moscow: Capricorn Publishing Inc; 2004. 160 p. Russian).
11. Васильев АА, Гатич РЗ, Колобухина ЛВ, Исаева ЕИ, Бурцева ЕИ, Орлова ТГ, Воронина ФВ, Малиновская ВВ. Эффективность Виферона при гриппе у взрослых больных. Антибиотики и химиотерапия. 2009;(3–4):21–5. (Vasil'ev AA, Gatich RZ, Kolobukhina LV, Isaeva EI, Burtseva EI, Orlova TG, Voronina FV, Malinovskaya VV. [Efficacy of Viferon in influenza in adults]. Antibiotiki i khimioterapiya. 2009;(3–4):21–5. Russian).
12. Малиновская ВВ, Тимина ВП, Мазанкова ЛН, Чеботарева ТА. Иммунопатогенез острых респираторных инфекций, тактика рационального выбора этиотропной и иммуномодулирующей терапии у детей. Детские инфекции. 2013;(4):14–9. (Malinovskaya VV, Timina VP, Mazankova LN, Chebotareva TA. [Immune pathogenesis of acute upper respiratory infections; rational choice of etiotropic and immunomodulatory therapy in children]. Detskie infektsii. 2013;(4):14–9. Russian).
13. Малиновская ВВ. Новый комплексный препарат Виферон и его применение в иммунотерапии в педиатрической и акушерской практике. International Journal on Immunorehabilitation. 1998;(10):76–84. (Malinovskaya VV. [New complex preparation Viferon and its use in pediatrics and obstetrics]. International Journal on Immunorehabilitation]. 1998;(10):76–84. Russian).
14. Колобухина ЛВ, Кистенева ЛБ, Кружкова ИС, Бурцева ЕИ, Трушаква СВ, Краснолобовцев КГ, Базарова МВ, Ревазян НР, Мианджиев ГД, Афонина ЮВ, Малышев НА. Противовирусная терапия гриппа у беременных в эпидсезоне 2012–2013 гг. В: Тезисы XI научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства». Москва, 1–2 октября 2013 г. М.; 2013:1–3. (Kolobukhina LV, Kisteneva LB, Kruzhkova IS, Burtseva EI, Trushakova SV, Krasnolobovtsev KG, Bazarova MV, Revazyan NR, Miandzhiev GD, Afonina YuV, Malyshev NA. Antiviral therapy for pregnant women with influenza during epidemic season 2012–2013. In: Collection of abstracts of research-to-practice conference "Infectious diseases and antimicrobials". Moscow, 1–2 October 2013. Moscow; 2013:1–3. Russian).
15. Захарова ИН, Малиновская ВВ, Коровина НА, Курбанова ХИ, Глухарева НС, Коройд НВ. Клиническое и иммунологическое обоснование местной интерферонотерапии при респираторных и вирусных инфекциях у детей. Вопросы практической педиатрии. 2011;(5):21–8. (Zakharova IN, Malinovskaya VV, Korovina NA, Kurbanova KH, Glukhareva NS, Koroid NV. [Clinical and immunological rationale for local interferon therapy in pediatric respiratory and viral infections]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2011;(5):21–8. Russian).
16. Солдатова ИГ, Гетия ЕГ, Панкратьева ЛЛ. Оценка клинико-экономической эффективности препарата рекомбинантного интерферона-α2b человека – Виферон в комплексной терапии тяжелых неонатальных инфекций. Педиатрия. 2011;(5):67–76. (Soldatova IG, Getiya EG, Pankrat'eva LL. [Cost-effectiveness analysis of human recombinant interferon α2b (Viferon) in comprehensive therapy of severe neonatal infections]. Pediatriya. 2011;(5):67–76. Russian).

## Clinical evidence of the effectiveness of Viferon® medications in the treatment of ARVI and influenza in adults

Malinovskaya V.V. • Chebotareva T.A. • Parfenov V.V.

**Malinovskaya Valentina Vasil'evna** – PhD, Professor, Head of Laboratory of Ontogeny and Interferon Correction<sup>1</sup>

**Chebotareva Tat'yana Aleksandrovna** – MD, PhD, Professor, Pediatric Infectious Diseases Department<sup>2</sup>

✉ 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, 123995, Russian Federation.  
Tel.: +7 (917) 508 35 65.  
E-mail: t\_sheina@mail.ru

**Parfenov Vladimir Viktorovich** – PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Ontogeny and Interferon Correction<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.F. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 18 Gamalei ul., Moscow, 123098, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education; 2/1 Barrikadnaya ul., Moscow, 123995, Russian Federation

The paper presents a comparative analysis of the results of clinical laboratory trials carried out on the basis of 10 different medical and preventive treatment facilities drawing on the principles and methodology of evidence-based medicine, which confirmed the certainty of clinical effectiveness of Viferon® medications in the treatment of acute respiratory viral infections (ARVI) and influenza in adults.

The algorithm included an assessment of antiviral, immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-oxidant actions of the medication under the conditions of concurrent, unmasked, randomized, placebo-controlled, clinical immunological studies and a retrospective analysis in keeping with the "Guidelines for Good Clinical Practice". Thereby, it was shown that the use of Viferon® medications

(suppositories, gel) in the treatment of adults with influenza and ARVI, whether with viral or viral-bacterial etiology, contributes to a statistically significant reduction in duration of principal clinical symptoms and the disease as a whole, as well as a decrease of immune and interferon system imbalance and a faster elimination of viral antigens.

On the basis of the proven antiviral therapeutic effectiveness and immunomodulatory action, safety and high tolerability, easy-to-administer form in the outpatient settings, Viferon® has been recommended as a disease-modifying agent in the treatment of influenza and ARVI in adults.

**Key words:** interferons, influenza, acute respiratory viral infections, Viferon®, immunomodulatory therapy, antioxidants, adults.



# «Маски» гипотиреоза (описание клинического случая)

Ильченко В.А. • Лебедева А.О. • Гордиенко Б.В. • Болотин Е.В.

Описан случай гипотиреоза с выраженными проявлениями гипотиреоидной миопатии и десятикратно превышающим норму уровнем креатинфосфокиназы.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, миопатия, креатинфосфокиназа.

**Т**ермином «гипотиреоз» обозначают полиорганный симптомокомплекс, формирующийся в условиях дефицита тиреоидных гормонов. Природные гормоны щитовидной железы представлены левовращающимися изомерами тироксина (Т<sub>4</sub>), трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и реверсивного трийодтиронина. Эффекты тиреоидных гормонов реализуются через специфические рецепторы. Они оказывают выраженное влияние на органы и ткани, клетки которых содержат большое количество рецепторов, – на гипофиз, сердце, скелетные мышцы, легкие, кишечник и др., регулируя в них многие метаболические процессы. Нелеченый врожденный гипотиреоз проявляется тяжелыми нарушениями физического (карликовость) и психического (кретинизм) развития.

Гипотиреоз является распространенным заболеванием, которым страдают 1–2% населения в регионах с нормальным потреблением йода. Женщины болеют гипотиреозом примерно в 10 раз чаще мужчин. С возрастом частота первичного гипотиреоза вследствие аутоиммунного тиреоидита увеличивается; обычно его диагностируют у лиц старше 50 лет. Субклинический гипотиреоз, проявляющийся умеренным повышением тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне Т<sub>4</sub> и трансформирующийся со временем в манифестную форму болезни, выявляется значительно чаще.

Клинические проявления гипотиреоза многообразны и хорошо известны [1]. Однако диагностика гипотиреоза может представлять значительные трудности и быть несвоевременной из-за отсутствия специфических симптомов заболевания и сходства проявлений гипотиреоза со многими психическими и соматическими болезнями, распространенными среди людей старших возрастных групп. Кроме того, нередко встречаются

«моносиндромные» формы заболевания, протекающие с доминированием симптоматики со стороны какой-либо одной системы, – «маски» гипотиреоза.

Нами наблюдался больной С., 1946 года рождения (67 лет), пенсионер, в прошлом работавший экскаваторщиком, а затем охранником. В течение многих лет больной злоупотреблял алкоголем, курил; 5 лет назад полностью прекратил прием алкоголя и курение табака. В 1995 г. в результате дорожно-транспортного происшествия перенес тяжелую черепно-мозговую травму с переломом свода и основания черепа, повреждением пирамиды височной кости, переломом нижней челюсти, отрывом левого зрительного нерва, ушибом головного мозга, осложненную вторичным гнойным менингитом. С 1996 г. страдал распространенным псориазом, протекавшим с частыми обострениями. С 2009 г. отмечается ремиссия псориаза.

Симптомы настоящего заболевания появились с начала лета 2013 г., когда постепенно начали нарастать общая слабость, гиподинамия, заторможенность, снижение памяти, осиплость, спонтанные судороги и боли в мышцах конечностей. 20 сентября 2013 г. без видимой причины возникли резкая общая слабость, головокружение, шум в ушах, отмечена однократная рвота. Врач скорой помощи зафиксировал снижение артериального давления (АД) до 80/20 мм рт. ст. на фоне брадикардии (частота сердечных сокращений (ЧСС) равнялась 56 уд/мин) и госпитализировал больного в кардиологическое отделение больницы г. Видное с диагнозом «Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Острый коронарный синдром?».

В стационаре по данным электрокардиографии (ЭКГ) выявлены синусовая брадикардия, вставочные суправентрикулярные экстрасистолы, полная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации миокарда. При эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) зарегистрировано: камеры сердца не расширены, зоны гипокинеза и акинеза миокарда не обнаружены, фракция выброса – 68%. Холтеровское мониторирование ЭКГ показало: синусовый ритм с ЧСС от 45 до 81 уд/мин, 4575 одиночных суправентрикулярных экстрасистол, преимущественно вставочных, 40 одиночных желудочковых экстрасистол. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки

**Ильченко Владимир Александрович** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, кафедра терапии, Российская Федерация. Тел.: +7 (906) 712 19 83. E-mail: ilchenkv@rambler.ru

**Лебедева Антонина Олеговна** – клинический ординатор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Гордиенко Борис Васильевич** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии факультета усовершенствования врачей<sup>1</sup>

**Болотин Евгений Владимирович** – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии<sup>2</sup>



обнаружен небольшой выпот в правом плевральном синусе. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявило солевые включения в почках.

По данным общего анализа крови отмечена умеренная нормохромная анемия (гемоглобин – 122 г/л, эритроциты –  $3,72 \times 10^{12}/л$ ), лейкоциты –  $5,8 \times 10^9/л$ , скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Панченкову – 39 мм/ч. Биохимический анализ крови показал: повышение уровня креатинина до 145–152 мкмоль/л, общий холестерин – 6,2 ммоль/л, триглицериды – 2,92 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 4,27 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 0,93 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 73 Ед/л, аланинаминотрансфераза – 38 Ед/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 261 Ед/л, креатинфосфокиназа (КФК) – 1958 Ед/л (норма 24–195 Ед/л), КФК-МВ – 23 Ед/л. В анализе мочи: относительная плотность – 1,010, эритроциты – 3–4 в поле зрения.

Больному проводилось лечение поляризующей смесью, Панангином, Рибоксином, Гепарином, затем Аспирином.

3 октября 2013 г. больной был выписан с диагнозом «ИБС. Диффузный кардиосклероз. Экстрасистолия. Недостаточность кровообращения 2-го функционального класса. Гиперлипидемия». Рекомендовано: антиатерогенная диета; прием небольших доз Аспирина; контроль АД, липидограммы, КФК; рентгенография органов грудной клетки через 1 месяц.

В связи с сохраняющимися жалобами больной был направлен в консультативно-диагностический отдел ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», где он был осмотрен гастроэнтерологом, нефрологом, ревматологом, неврологом и 20.12.13 госпитализирован в 1-е терапевтическое отделение института с направительным диагнозом «полимиозит?».

При поступлении больной предъявлял жалобы на общую слабость, спонтанные судороги и боли в мышцах конечностей, ограничивающие физическую активность.

При осмотре выявлено: состояние больного удовлетворительное, сознание ясное, больной несколько заторможен и апатичен, отмечается снижение памяти, осиплость. Конституция нормостеническая, состояние питания нормальное. Кожные покровы бледно-желтушной окраски, веки отечны, глазные щели сужены. Левосторонний амавроз. Язык отечный, с отпечатками зубов на боковых поверхностях. Мышечная сила сохранена, тонус мышц физиологический. Сухожильные рефлексы с конечностей живые, патологических рефлексов нет. Нарушений чувствительности нет. Походка не нарушена. Над легкими выслушивается нормальный дыхательный шум. Тоны сердца приглушены. Пульс – 50–52 уд/мин, ритмичный. АД – 100/60 мм рт. ст. Со стороны органов брюшной полости патологии не обнаружено. В течение нескольких лет больной отмечает запоры.

По данным анализа крови отмечена умеренная анемия (гемоглобин – 122 г/л, эритроциты –  $3,73 \times 10^{12}/л$ ), СОЭ по Вестергрену – 90 мм/ч. При биохимическом исследовании крови обнаружена стойкая гипонатриемия (128–130–125 ммоль/л), гиперхолестеринемия (6,3 ммоль/л), повышенный уровень КФК (1360 Ед/л), АСТ – 56 Ед/л.

На ЭКГ выявлены синусовая брадикардия с ЧСС 52–53 уд/мин, замедление AV-проведения (PQ=0,29 с), полная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации миокарда. ЭхоКГ показало: камеры сердца не расширены, глобальная сократимость миокарда левого желудочка не нарушена, есть нарушение диастолической функции миокарда, аорта не расширена, уплотнена. По данным рентгенографии органов грудной клетки визуализируется небольшое количество жидкости в плевральных синусах.

При игольчатой электронейромиографии признаков первично-мышечного поражения не выявлено, параметры отдельных потенциалов двигательных единиц незначительно изменены по неврогенному типу.

У больного заподозрен гипотиреоз, который был подтвержден результатами лабораторных исследований: ТТГ составил 51,3 мкЕд/мл, Т4 свободный – 1,1 пмоль/л, Т3 общий – 0,3 нмоль/л, антитела к тиреопероксидазе – 470 Ед/мл. При УЗИ выявлены уменьшение размеров и диффузные изменения структуры щитовидной железы. Заключение эндокринолога: первичный гипотиреоз средней степени тяжести. Больному были назначены L-тироксин (Эутирокс) в дозе 50 мкг за 30 минут до завтрака, контроль ТТГ и наблюдение эндокринолога по месту жительства.

Катамнез прослежен до сентября 2014 г. На фоне лечения Эутироксом (в дозе 50 мкг, с 15.03.14 – 75 мкг, с 12.06.14 – 100 мкг) самочувствие больного улучшилось, судороги и боли в мышцах не беспокоят, АД стабилизировалось на уровне 120–130/80 мм рт. ст., гемоглобин повысился до 144 г/л, СОЭ снизилось до 20 мм/ч, ТТГ к 15.03.14 составил 18,52 мкЕд/мл, к 12.06.14 – 8,4 мкЕд/мл, КФК от 06.02.14 – 223 Ед/л, от 15.03.14 – 200 Ед/л.

Сердечно-сосудистые проявления гипотиреоза нередко являются причиной диагностических ошибок. Повышение уровня КФК и повышение уровня ЛДГ при гипотиреозе, особенно при наличии болевого синдрома в сердце, могут быть расценены как проявления острого повреждения миокарда. Выявление выпотов в плевральных полостях, как это имело место в нашем случае, а иногда и в брюшной полости, особенно у лиц пожилого возраста, может стать причиной ошибочного диагноза сердечной недостаточности. Кроме того, диагностические сложности могут быть связаны с перикардальным выпотом, иногда массивным при гипотиреозе, или сочетанием перикардального

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



**Ilchenko Vladimir Aleksandrovich** – MD, PhD, Assistant Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.  
Tel.: +7 (906) 712 19 83.  
E-mail: ilchenkv@rambler.ru

**Lebedeva Antonina Olegovna** – Resident physician, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

**Gordienko Boris Vasil'evich** – MD, PhD, Assistant Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School<sup>1</sup>

**Bolotin Evgeniy Vladimirovich** – MD, PhD, Assistant Professor, Internal and Occupational Diseases and Pulmonology Department<sup>2</sup>

и плевральных выпотов, ошибочно расцениваемых как полисерозит различного генеза.

В представленном наблюдении изменения со стороны сердечно-сосудистой системы были достаточно типичными для гипотиреоза: имели место брадикардия, гипотензия (гипотиреозу свойственны гиподинамический тип центральной гемодинамики и снижение периферического сосудистого сопротивления), характерные для гипотиреоза изменения на ЭКГ (брадикардия, удлинение интервала PQ, снижение вольтажа или инверсия зубцов T). Гипоперфузия почек при гипотензии у больных гипотиреозом приводит к снижению клубочковой фильтрации. Наблюдающаяся иногда при гипотиреозе диастолическая артериальная гипертензия обычно выявляется у лиц с предшествовавшей гипотиреозу артериальной гипертонией.

Разбирая данное наблюдение, можно заметить, что у больного имела место развернутая полисистемная клиническая картина гипотиреоза: бледно-желтушная окраска кожных покровов (результат анемии и нарушения обмена каротина), макроглоссия, осиплость (отек гортани), характерные сердечно-сосудистые проявления, выпоты в плевральных полостях, запоры (следствие гипокинеза кишечника), характерные психические нарушения (заторможенность, апатия, снижение памяти).

У больного также имела анемия, неясный генез которой всегда требует исключения гипотиреоза. При гипотиреозе обычно формируется нормохромная анемия, обусловленная снижением синтеза гемоглобина. Однако при нарушении всасывания железа и естественных кровопотерях у женщин может развиваться железодефицитная анемия, а нарушение абсорбции фолиевой кислоты иногда становится причиной пернициозной анемии.

Анализируя данный случай, уместно напомнить об изменениях лабораторных параметров при гипотиреозе. К ним, кроме анемии, относятся гипонатриемия, гипер- и дислипидемии, повышение уровней КФК, ЛДГ, АСТ, гиперпролактинемия. Многие из этих лабораторных проявлений гипотиреоза имели место у нашего больного.

Особенно манифестным оказался десятикратно превышающий норму уровень КФК, который в сочетании с жалобами на мышечные боли направил диагностический поиск по неверному пути. Так называемая гипотиреоидная миопатия, наблюдающаяся в 30–40% случаев гипотиреоза, особенно в сочетании с гипотиреоидной нейропатией или суставным или туннельным синдромом, может стать причиной длительного обследования больных неврологами и ревматологами.

Проявления гипотиреоидной миопатии достаточно многообразны. Морфологические изменения в мышцах отличаются полиморфизмом и плохо коррелируют с клинической симптоматикой и уровнем ферментемии. Вместе с тем имеется условная систематизация миопатии при гипотиреозе с выделением нескольких ее вариантов: атрофическая форма, гипертрофическая форма (при сочетании с кретинизмом у детей носит название синдрома Кохера – Дебре – Семильена) и так называемая гипотиреоидная псевдомиастения (синдром Гоффмана у взрослых).

В ревматологической литературе приводится перечень причин повышения уровня КФК [2]. К ним относятся: травматическое повреждение мышц (в том числе внутримышечные инъекции); заболевания мышечной ткани (воспалительные миопатии, миодистрофии, метаболические нарушения, инфаркт миокарда, рабдомиолиз); лекарственные миопатии (статины, противовирусные средства, ингибиторы протеаз и др.); метаболические нарушения (гипотиреоз, гипокалиемия, кетоацидоз, почечная недостаточность); варианты нормы (при большой мышечной массе, у лиц негроидной расы).

Описаны случаи гипотиреоза с многократно превышающим норму уровнем КФК. Возможность исключительно высоких значений КФК при гипотиреозе подтверждает и приведенный случай. Доказательством связи повышения КФК с гипотиреозом в нашем наблюдении является нормализация уровня КФК в ходе успешной заместительной терапии L-тироксином. ☺

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

## Masks of hypothyroidism (a clinical case)

Ilchenko V.A. • Lebedeva A.O. • Gordienko B.V. • Bolotin E.V.

This is a case presentation of hypothyroidism with symptomatic hypothyroid myopathy and 10-fold creatine kinase increase.

**Key words:** hypothyroidism, myopathy, creatine kinase.

## Литература (References)

1. Балаболкин МИ, Клебанова ЕМ, Креминская ВМ. Фундаментальная и клиническая тиреодология (руководство). М.: Медицина; 2007. 816 с.  
(Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. Fundamental and clinical thyroidology: manual for doctors. Moscow: Meditsina; 2007. 816 p. Russian).
2. Hakim AJ, Clunie GRP. Oxford handbook of rheumatology. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford medical publications; 2008. 640 p.



# АЛЬМАНАХ

## КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

## Информация для авторов

*Журнал «Альманах клинической медицины» публикует рецензируемые статьи по всем аспектам клинической медицины, в том числе результаты оригинальных, специальных, фундаментальных исследований с клинической значимостью, обзорные статьи по современным проблемам медицины, а также описания случаев из практики.*

### Правила публикации

Статьи следует направлять в электронном виде в редакционно-издательский отдел ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (далее – Редакция) по электронной почте: [orskoro@mail.ru](mailto:orskoro@mail.ru) (контактный телефон Редакции: +7 (495) 688 32 41).

Рукописи принимаются на рассмотрение при условии, что они не подавались в другие издания, не размещались в Интернете и не были опубликованы ранее.

Автор, направляя рукопись в Редакцию, поручает Редакции опубликовать ее в издании. Автор, направляя рукопись в Редакцию, соглашается с тем, что Редакции переходят исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, включая такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на ее полное или частичное

воспроизведение в печати и в сети Интернет, на доведение до всеобщего сведения. Указанные права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия на территории Российской Федерации. Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов

и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов со ссылкой на основную публикацию.

Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором указанная выше рукопись публикуется.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, представленной в рукописи Автором(ами).

## Порядок рецензирования статей

Все статьи, поступающие для публикации в журнал, подвергаются рецензированию. Статья отправляется рецензентам без указания имен и координат авторов, в так называемом слепом варианте.

Рецензенты работают со статьей как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Дополнительные экспертизы могут привлекаться рецензентом к работе только с разрешения редакции и также на условиях конфиденциальности.

Представленная рукопись должна соответствовать принципам, изложенным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE) в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются Редакцией журнала к рассмотрению (с требованиями к оформлению текста статьи можно ознакомиться на сайте: [www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)).

Рукописи отклоненных работ не возвращаются.

Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

Замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. Решение о публикации (или отклонении) статьи принимается редколлегией после получения рецензий и ответов автора. В отдельных случаях редколлегия может направить статью на дополнительное рецензирование.

Редколлегия журнала проводит постоянную оценку качества рецензирования с помощью русской версии опросника Review Quality Instrument (Version 3.2): van Rooyen S., Black N., Godlee F. J Clin Epidemiol 1999; 52:625-9.



# ПРОСТО

ОДИН ИНГАЛЯТОР  
ДЛЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ  
И СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ  
ТЕРАПИИ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ



СИМБИКОРТ®  
ТУРБУХАЛЕР®  
будесонид/формотерол

**СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Симвикорт® Турбухалер®** (Symbicort Turbuhaler) **Регистрационный номер:** П N013167/01. (Изменение №1) от 16.04.2012; ЛСР-002623/07(Изменение №1) от 16.04.2012.  
**Торговое название:** Симвикорт® Турбухалер® **Лекарственная форма:** Порошок для ингаляций дозированный **Состав:** Каждая доставленная доза (доза, выходящая из мундштука) содержит в качестве активных веществ: будесонида 80 мкг и формотерола фумарата дигидрата 4,5 мкг; будесонида 160 мкг и формотерола фумарата дигидрата 4,5 мкг; будесонида 320 мкг и формотерола фумарата дигидрата 9 мкг. **Вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат.  
**Показания к применению:** Бронхиальная астма, в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов inadequately контролируемая приемом ингаляционных ГКС и бета2-адреностимуляторов короткого действия в качестве терапии по требованию, или адекватно контролируемая ингаляционными ГКС и бета2-адреностимуляторами длительного действия). **ХОБЛ.** Симптоматическая терапия у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких (ОФВ1 <50% от предполагаемого расчетного уровня) и с повторяющимися обострениями в анамнезе, которые имеют выраженные симптомы заболевания, несмотря на терапию бронходилататорами длительного действия.  
**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или ингалируемой лактозе. Детский возраст до 6-ти лет при применении будесонида/формотерола 80/4,5 мкг/ и 160/4,5 мкг/ дозы. Детский возраст до 12-ти лет при применении будесонида/формотерола 320/9 мкг/ дозы. С осторожностью: туберкулез легких (активная и неактивная форма); грибковые, вирусные или бактериальные инфекции органов дыхания, тиреотоксикоз, феохромоцитоз, сахарный диабет, неконтролируемая гипокалиемия, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, тяжелая артериальная гипертензия, аневризма любой локализации или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, тахикардия или сердечная недостаточность тяжелой степени), удлинение интервала QT (прием формотерола может вызывать удлинение QTc – интервала). **Применение во время беременности и кормления грудью:** Нет клинических данных об использовании Симвикорта® или совместного использования формотерола и будесонида во время беременности. Во время беременности Симвикорт® следует использовать только в тех случаях, когда польза от применения препарата превышает потенциальный риск для плода. Следует использовать наименьшую эффективную дозу будесонида, необходимую для поддержания адекватного контроля симптомов бронхиальной астмы. Неизвестно, проникает ли формотерол или будесонид в грудное молоко женщин. Симвикорт может быть назначен кормящим женщинам, только если ожидаемая польза для матери больше, чем любой возможный риск для ребенка.  
**Способ применения и дозы:** Бронхиальная астма. **А.** Симвикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии. Взрослые (18 лет и старше): Симвикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1 – 2 ингаляции два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 4-х ингаляций два раза в день. Подростки (12-17 лет): Симвикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: 1-2 ингаляции два раза в день. Дети старше 6 лет: Симвикорт Турбухалер 80/4,5 мкг/доза: 1-2 ингаляции два раза в день. **В.** Симвикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов. Взрослые (18 лет и старше): Симвикорт® Турбухалер® 80/4,5 мкг/доза и 160/4,5 мкг/доза: рекомендованная доза для поддерживающей терапии 2 ингаляции в сутки, принимаются по 1 ингаляции утром и вечером или 2 ингаляции однократно только утром или вечером. Для некоторых пациентов может быть назначена поддерживающая доза препарата Симвикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза 2 ингаляции два раза в сутки. При возникновении симптомов необходимо назначение 1 дополнительной ингаляции. При дальнейшем нарастании симптомов в течение нескольких минут назначается ещё 1 дополнительная ингаляция, но не более 6 ингаляций для купирования 1 приступа. Обычно не требуется назначения более 8 ингаляций в сутки, однако можно увеличить число ингаляций до 12 в сутки на непродолжительное время. Пациентам, получающим более 8 ингаляций в сутки, рекомендовано обратиться за медицинской помощью для пересмотра терапии. Дети и подростки до 18 лет: Симвикорт® Турбухалер® в качестве поддерживающей терапии и для купирования приступов не рекомендуется детям и подросткам. Взрослые (18 лет и старше): Симвикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 2-х ингаляций 2 раза в день. Подростки (12-17 лет): Симвикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза: 1 ингаляция два раза в день. Дети до 12 лет: Симвикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза не рекомендован детям до 12 лет в виду отсутствия клинических данных. **ХОБЛ.** Взрослые: 2 ингаляции Симвикорт® Турбухалер® 160/4,5 мкг/доза два раза в день. Взрослые: Симвикорт® Турбухалер® 320/9 мкг/доза 1 ингаляция два раза в день. Дети до 6 лет: Симвикорт® Турбухалер® не рекомендован детям до 6 лет. **Побочное действие:** На фоне совместного назначения двух препаратов не было отмечено увеличения частоты возникновения побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с приемом препарата, являются такие фармакологически ожидаемые для бета2-адреномиметиков нежелательные побочные явления, как тремор и учащенное сердцебиение; симптомы обычно имеют умеренную степень выраженности и проходят через несколько дней после начала лечения. **Форма выпуска:** Порошок для ингаляций дозированный 80/4,5 мкг/доза, 160/4,5 мкг/доза, 320/9 мкг/доза, содержащий 60 или 120 доз препарата, состоящий из дозирующего устройства, резервуара для хранения порошка, резервуара для десоканта, мундштука и навинчивающейся крышки. Каждый ингалятор помещается в картонную пачку с инструкцией по применению. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в ООО "АстраЗенека Фармасьютикалз" по адресу: 125284, Москва, ул. Беговая, д. 3, стр.1, тел:+7 (495) 799 56 99, Факс:+7 (495) 799 56 98

ISBN 978-5-98511-254-2



9 785985 112542 >