

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для
публикации основных
научных результатов
диссертаций на соискание
ученой степени доктора
и кандидата наук

Том 16

№

4

2022

ISSN 1818-8338 (Print)
ISSN 2412-8775 (Online)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ



**БИОМАРКЕРЫ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ
ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**

ФАКТОРЫ РИСКА ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

**ПОЛИМОРФНЫЙ ЛЕЙКОЦИТОКЛАСТИЧЕСКИЙ ВАСКУЛИТ,
АССОЦИИРОВАННЫЙ С НЕОПЛАЗИЕЙ ПОЧКИ**

РЕДКАЯ ПРИЧИНА ГИПОГЛИКЕМИИ ВЗРОСЛЫХ

К
Л
И
Н
И
Ц
И
С
Т
И
С
Т
О
М
1
6
4
2
0
2
2

Клиницист

Журнал «Клиницист» входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI). Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе в EBSCO.

№ 4^{ТОМ 16}'22

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИЦИСТ

Главная задача журнала – предоставить актуальную, основанную на принципах доказательной медицины информацию по всем проблемам внутренней медицины и смежных специальностей. Журнал предназначен для широкой врачебной аудитории, включая терапевтов, врачей общей практики, кардиологов, ревматологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, неврологов, эндокринологов, врачей смежных специальностей.

В журнале публикуются оригинальные клинические исследования, научные обзоры, описания клинических случаев, лекции для практических врачей, редакционные статьи.

Все статьи рецензируются членами редакционной коллегии и/или внешними экспертами.

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе,
24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й
этаж. Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Редактор Л.К. Мусатова
Корректор И.К. Пряхина
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева,
+7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
Н.В. Семенова, +7 (499) 929-96-19,
n.semenova@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-36931 от 21 июля 2009 г.

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Клиницист» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения авторов, которая

может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 1818-8338 (Print)

ISSN 2412-8775 (Online)

Клиницист. 2022.
Том 16. № 4. 1–56.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

127273, Москва, Сигнальный
проезд, 19.

Тираж 10 000 экз. Бесплатно

<http://klinistsit.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шостак Надежда Александровна, д.м.н., заслуженный врач РФ, профессор, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры доказательной медицины факультета дополнительного профессионального образования преподавателей ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Ребров Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Аничков Дмитрий Александрович, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Жиляев Евгений Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, главный врач АО «Юропиан Медикал Сентер» (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Клименко Алесия Александровна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Кутишенко Наталья Петровна, д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Левин Олег Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (Москва, Россия)

Лесняк Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Лиля Александр Михайлович, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Мамедов Мехман Низзович, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по разработке междисциплинарного подхода в профилактике хронических неинфекционных заболеваний отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Мартынов Михаил Юрьевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Матвеев Всеволод Борисович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, член группы EAU по написанию рекомендаций по лечению рака простаты, Президент Российского общества онкоурологов, заместитель директора по научной и инновационной работе аппарата управления, заведующий урологическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Мишнев Олео Дмитриевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Мясоедова Светлана Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии и эндокринологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Москва, Россия)

Напалков Дмитрий Александрович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Насонов Евгений Львович, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Пронин Вячеслав Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Савенков Михаил Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической функциональной диагностики ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Тюрин Владимир Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой внутренних болезней Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Хамаганова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Черных Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия)

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Шило Валерий Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры нефрологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Якусевич Владимир Валентинович, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии с курсом института последипломного образования ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Якушин Сергей Степанович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ароян Арминэ Андреевна, к.м.н., заведующая отделением ревматологии медицинского центра Эребуни, заведующая кафедрой ревматологии Национального института здравоохранения им. акад. С.Х. Авдалбекяна Минздрава Армении (Ереван, Республика Армения)

Голлаш Майк, д.м.н., профессор, кафедра нефрологии и интенсивной терапии Берлинского университета им. Гумбольдта (Берлин, Германия)

Гроппа Лилиана Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии и нефрологии Кишиневского государственного университета медицины и фармации им. Н. Тестемичану (Кишинев, Республика Молдова)

Гусейнов Надир Исмаил оглы, д.м.н., профессор кафедры физиотерапии и спортивной медицины Азербайджанского медицинского университета, главный врач Ревматологического центра «АЯН» Минздрава Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

Лазебник Леонид Борисович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, президент Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, Россия)

Мазуров Вадим Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мареев Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель проректора ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (Москва, Россия)

Мясоедова Елена Евгеньевна, д.м.н., кафедра ревматологии Медицинской школы Майо (Рочестер, Миннесота, США)

Пономарев Владимир Борисович, д.м.н., отдел радиологии Института Мемориального онкологического центра им. Слоуна-Кеттеринга (Нью-Йорк, США)

Стилиди Иван Сократович, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий отделением абдоминальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Стоилов Румен, д.м.н., кафедра ревматологии Университета горного дела и геологии святого Ивана Рильского (София, Болгария)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Демидова Наталья Александровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Карамова Арфеня Эдуардовна, к.м.н., заведующий отделом дерматологии ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России (Москва, Россия)

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Клиницист» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

Статья в обязательном порядке должна сопровождаться официальным решением на публикацию, заверенным печатью учреждения, в котором работает первый в списке автор. При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать:

- Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - рабочий адрес с указанием индекса,
 - адрес электронной почты.
- Скан подписей всех авторов статьи.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, артериальное давление (АД)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу klinitsist@gmail.com или по адресу: 119049, Москва, Ленинский проспект, 8, к. 10, комн. 224 (Аничкову Дмитрию Александровичу). Тел.: +7 (495) 536-96-12, факс: +7 (499) 237-69-48.

Полная версия правил для авторов представлена на сайте журнала.

The journal "The Clinician" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

The journal is included in the Scientific Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the CrossRef, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI). The journal's electronic version is available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO.

№ 4^{VOL 16}'22

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

THE CLINICIAN

The main task of the journal Klinitsist ("The Clinician") is presentation of actual information based upon the principals of evidence-based medicine regarding all problems of internal medicine and related specializations. The journal is targeted at broad medical audience, including general practitioners, internists, cardiologists, rheumatologists, pulmonologists, gastroenterologists, neurologists, endocrinologists, physicians of related specializations. The journal contains publications about original clinical studies, scientific reviews, descriptions of clinical cases, lectures for practicing physicians, editorial articles.

All articles are reviewed by members of the editorial board and/or external experts.

FOUNDED IN 2006

Founder:
PH "ABV-Press"
Publishing office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Editor L.K. Musatova
Proofreader I.K. Pryakhina
Designer E. V. Stepanova
Maker-up O. V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service
I. V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
N.V. Semenova, +7 (499) 929-96-19,
n.semenova@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media PI № FS 77-36931 dated 21 July 2009.

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "Klinitsist".

The editorial board is not responsible for advertising content.

The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

ISSN 1818-8338 (Print)
ISSN 2412-8775 (Online)
The Clinician. 2022. Vol. 16.
№ 4, 1–56.

© PH «ABV-Press», 2022

Printed at the
10,000 copies.
Free distribution.

Printed at the Mediicolor
LLC. 19, Signalnyy Proezd,
Moscow, 127273.

<http://klinitsist.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Nadezhda A. Shostak, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTIES EDITORS

Sergey Yu. Martsevich, MD, PhD, Professor of the Department of Evidence Based Medicine of the Faculty of Additional Professional Education of Teachers, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy of the National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Andrey P. Rebrov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy Medical Faculty, V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saratov, Russia)

EXECUTIVE EDITOR

Dmitry A. Anichkov, PhD, Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergey R. Gilyarevskiy, MD, PhD, Professor of Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oxana M. Drapkina, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russia, Professor of Department of Faculty Therapy No 1, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chief Freelance General Practitioner of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy V. Zhilyaev, MD, PhD, Professor of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Chief Physician of "European Medical Center" (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Alesya A. Klimenko, MD, PhD, Associate Professor, Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Natalia P. Kutishenko, MD, PhD, Head of the Laboratory of Pharmacoepidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oleg S. Levin, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor, Professor of Department of Family Medicine, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Alexander M. Lila, MD, PhD, Professor, Institute of Postgraduate Education, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mekhman N. Mamedov, MD, PhD, Professor, Head of Laboratory for Development of Inter-disciplinary Approach to Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Martynov, MD, PhD, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vsevolod B. Matveyev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Member of the EAU Group on Guidelines on Treatment of Prostate Cancer, President of the Russian Association of Oncological Urology, Deputy Director for Science and Innovation of the Executive Office, Head of the Urology Department of the Research Institute of Clinical Oncology N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology (Moscow, Russian Federation)

Oleko D. Mishnev, MD, PhD, Professor, Head of the Pathology Anatomy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana E. Myasoyedova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Therapy and Endocrinology of the Faculty of Further Vocational Education of Teachers, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

Dmitry A. Napalkov, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department No 1 of Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation (Moscow, Russia)

Evgeniy L. Nasonov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, MD, PhD, Professor of Faculty Therapy Department No 1 of the Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vyacheslav S. Pronin, MD, PhD, Director of Clinic of Endocrinology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Mikhail P. Savenkov, MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Functional Diagnostics with the Course of Functional Diagnostics in Pediatrics of the Faculty of Improvement of Doctors (Moscow, Russia)

Vladimir P. Tyurin, MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief General Practitioner, Deputy Head of Department of Internal Diseases of the Institute of Improvement of Doctors, N.I. Pirogov National Medical and Surgery Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Irina V. Khamaganova, MD, PhD, Professor of Department of Skin Diseases and Cosmetology of Additional Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Tatiana M. Chernykh, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Endocrinology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Voronezh, Russia)

Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Diabetes, Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valeriy Yu. Shilo, PhD, Associate Professor of the Department of Nephrology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vladimir V. Yakusevich, MD, PhD, Professor of Department of Clinical Pharmacology with a course of the Institute of Postgraduate Education, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Yaroslavl, Russia)

Sergey S. Yakushin, MD, PhD, Professor, Head of Department of Hospital Therapy with the Course of Polyclinic Therapy, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Armine A. Aroyan, PhD, Professor, Head of the Department of Rheumatology of the Medical Center EREBUNI, Head of the Department of Rheumatology of the National Institute of Health, Acad. S.H. Avdalybekyan of the Ministry of Health of Armenia (Yerevan, Republic of Armenia)

Maik Gollasch, MD, PhD, Professor, Department of Nephrology and Intensive Care Unit, Berlin Humboldt University (Berlin, Germany)

Liliana G. Groppa, MD, PhD, Professor, Head, Department of Rheumatology and Nephrology, Chisinau state N. Testemitanu University of Medicine and Pharmacy (Kishinyov, Republic of Moldova)

Nadir Ismail ogly Guseinov, MD, PhD, Professor, Department of Physiotherapy and Sports Medicine, Azerbaijan Medical University, Principal Physician Rheumatological Center «AYAN», Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan (Baku, Republic of Azerbaijan)

Leonid B. Lazebnik, MD, PhD, Professor, Department of polyclinic Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia, President of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (Moscow, Russia)

Vadim I. Mazurov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of E.E. Eichwald Department of Therapy and Rheumatology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Vyacheslav Yu. Mareyev, MD, PhD, Professor, Deputy Vice-rector, M.V. Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia)

Elena E. Myasoedova, MD, PhD, Department of Rheumatology, Mayo Medical School (Rochester, Minnesota, USA)

Vladimir B. Ponomarev, MD, PhD, Department of Radiology Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA)

Ivan S. Stilidi, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor and Director of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Head of the Department of Abdominal Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Chief Freelance Oncologist, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russian Federation)

Rumen Stoilov, MD, PhD, Professor, Department of Rheumatology, St. Ivan Rilski University Hospital (Sofia, Bulgaria)

SCIENTIFIC EDITORS

Natalia A. Demidova, PhD, Associate Professor Acad. A.I. Nesterov of Faculty Therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Arfenya E. Karamova, PhD, Head of the Dermatology Department, Research State Scientific Center of Dermatology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

- Д.В. Хорольский, А.А. Клименко, А.А. Кондрашов, Н.А. Шостак, Н.А. Демидова*
**Биомаркеры интерстициального заболевания легких при системной склеродермии
 и их значение** 10

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- Н.С. Асфандиярова, Е.В. Филиппов, О.В. Дашкевич, А.Г. Якубовская, К.А. Мосейчук,
 Н.С. Журавлева, С.А. Куликов, Е.Н. Федяева*
Факторы риска развития постковидного синдрома 19

ЛЕКЦИЯ

- Н.В. Бунчук*
**Рецидивы болевого синдрома у больных ревматической полимиалгией
 во время редукции терапии глюкокортикоидами** 27

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

- А.А. Клименко, Н.А. Шостак, А.С. Гаффарова, А.А. Кондрашов, Е.И. Шмидт*
**Случай полиморфного лейкоцитокластического васкулита, ассоциированного
 с неоплазией почки** 33

- Г.Р. Аветисян, З.Р. Циноева, Н.Э. Альтшулер, Э.Р. Москалец, П.А. Глазунов,
 С.С. Бунова, Е.В. Жилиев*
Редкая причина гипогликемии взрослых 39

- А.В. Новикова, Н.Г. Правдюк, Е.И. Шмидт, А.П. Ракша, М.Р. Мазра,
 А.Р. Юняев, Ю.С. Жулина*
**Гранулематоз с полиангиитом: оптимальные возможности быстрой диагностики
 в многопрофильном стационаре** 45

РЕЦЕНЗЕНТЫ ЖУРНАЛА «КЛИНИЦИСТ» В 2022 ГОДУ

..... 56

CONTENTS

REVIEW

- D. V. Khorolsky, A. A. Klimenko, A. A. Kondrashov, N. A. Shostak, N. A. Demidova*
Biomarkers of interstitial lung disease in systemic scleroderma and their significance10

ORIGINAL INVESTIGATION

- N. S. Asfandiyarova, E. V. Philippov, O. V. Dashkevich, A. G. Iakubovskaia, K. A. Moseichuk, N. S. Zhuravleva, S. A. Kulikov, E. N. Fedyeva*
Risk factors for development of the post-COVID syndrome19

LECTION

- N. V. Bunchuk*
Relapses of pain syndrome in patients with polymyalgia rheumatica during reduction of glucocorticoid therapy27

CASE REPORT

- A. A. Klimenko, N. A. Shostak, A. S. Gaffarova, A. A. Kondrashov, E. I. Schmidt*
A case of polymorphic leukocytoclastic vasculitis associated with renal neoplasia33
- G. R. Avetisian, Z. R. Tsinoeva, N. E. Altshuler, E. R. Moskalets, P. A. Glazunov, S. S. Bunova, E. V. Zhilyayev*
Rare cause of hypoglycemia in adults39
- A. V. Novikova, N. G. Pravdyuk, E. I. Shmidt, A. P. Raksha, M. R. Mazra, A. R. Yunyaev, J. S. Zhulina*
Case of granulomatosis with polyangiitis: optimal possibilities for rapid diagnosis in a multidisciplinary hospital46

- THE REVIEWERS OF KLINITISIST ("THE CLINICIAN") IN 2022**56

DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K658



БИОМАРКЕРЫ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ

Д. В. Хорольский, А. А. Клименко, А. А. Кондрашов, Н. А. Шостак, Н. А. Демидова

Кафедра факультетской терапии им. акад. А. И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Дмитрий Вячеславович Хорольский pchelkins86@yandex.ru

Системная склеродермия (ССД) – редкое иммуновоспалительное системное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки). В основе ССД лежит активация каскада комплексных иммунных взаимодействий, которые влекут за собой васкулопатию. Разнообразие клинических проявлений ССД у различных пациентов обусловлено множеством патофизиологических звеньев прогрессирующего заболевания. Полная оценка всех этапов развития ССД проводится до сих пор, и каждый новый открытый элемент взаимодействия иммунологических субъектов достраивает общую картину заболевания. В ряде исследований показана корреляция между отдельными биомаркерами и их уровнями и прогнозом болезни и предположительной эффективностью терапии. Последние данные подтверждают важность для формирования паттернов того или иного фенотипа заболевания у конкретного пациента. В зависимости от участия биомаркеров в различных биологических процессах выделяют несколько их категорий: биомаркеры, экспрессируемые в легочной ткани, клеточные единицы иммунитета, нуклеиновые кислоты, острофазовые показатели, факторы роста соединительной ткани, матриксные протеиназы и их ингибиторы, хемокины и цитокины, а также биомаркеры эндотелиальной активации. Обнаружение очередного ряда данных показателей может стать решающим в определении тактики ведения и прогнозирования ответа на терапию отдельных групп пациентов с ССД. Мы описали наиболее значимые биомаркеры ССД и их взаимосвязь с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), формирующимся при ССД, объединив самые последние данные о значимых маркерах, полученные в рамках обширных исследований.

Ключевые слова: системная склеродермия, прогрессирующий системный склероз, фиброз, биомаркеры, цитокины, антитела к топоизомеразе I, интерстициальные заболевания легких, интерстициальная пневмония, металлопротеиназы, форсированная жизненная емкость легких, диффузионная способность легких

Для цитирования: Хорольский Д. В., Клименко А. А., Кондрашов А. А. и др. Биомаркеры интерстициального заболевания легких при системной склеродермии и их значение. Клиницист 2022;16(4):10–8. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K658

Biomarkers of interstitial lung disease in systemic scleroderma and their significance

D. V. Khorolsky, A. A. Klimenko, A. A. Kondrashov, N. A. Shostak, N. A. Demidova

Acad. A. I. Nesterov of Faculty Therapy, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Dmitry Vyacheslavovich Khorolsky pchelkins86@yandex.ru

Systemic scleroderma (SSD) is a rare immune-inflammatory systemic disease of connective tissue with a typical lesion of skin, blood vessels, musculoskeletal system and internal organs (lungs, heart, digestive tract, kidneys). The SSD pathogenesis is based on activation of a cascade of complex immune interactions that lead to vasculopathy. The presence of many pathophysiological links in the progression of the disease causes a variety of clinical manifestations in various patients with SSD. A full assessment of all stages of SSD development is still being carried out and every newly open element of the interaction of immunological subjects completes the overall picture of the disease. A number of studies show a correlation between level of several biomarkers and both disease prognosis and estimated therapy effectiveness. Recent data confirm importance of the biomarkers for formation of patterns of a particular disease phenotype.

in a specific patient. Depending on relation of the biomarkers to various biological processes, several of their categories are distinguished: biomarkers expressed in lung tissue, cellular units of immunity, nucleic acids, acute phase indicators, connective tissue growth factors, matrix proteinases and their inhibitors, chemokines and cytokines, as well as biomarkers of endothelial activation. Discovery of a novel set of the indicators can be decisive in determining the management tactics and forecasting the response to therapy of some groups of patients with SSD. By combining the most recent data on significant markers obtained in the framework of extensive studies, we have described the most significant biomarkers of SSD and their link to interstitial lung disease (ILD) that is formed in SSD.

Keywords: systemic scleroderma, progressive systemic sclerosis, fibrosis, biomarkers, cytokines, antibodies to topoisomerase I, interstitial lung diseases, interstitial pneumonia, metalloproteinases, forced lung vital capacity, lung diffusion capacity

For citation: Khorolsky D.V., Klimenko A.A., Kondrashov A.A. et al. Biomarkers of interstitial lung disease in systemic scleroderma and their significance. *Klinitsist = The Clinician* 2022;16(4):10–8. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K658

Введение

Системная склеродермия (ССД), или прогрессирующий системный склероз, — редкое иммуновоспалительное заболевание соединительной ткани, возникающее под воздействием факторов внешней среды у лиц с генетической предрасположенностью и характеризующееся различными клиническими проявлениями и индивидуальными патофизиологическими особенностями в результате поражения микроциркуляторного русла, иммунных нарушений, хронического воспаления с развитием фиброза кожи и внутренних органов [1]. За время изучения ССД выделено несколько иммунологических субтипов болезни, определяющих форму заболевания, распространенность и тяжесть поражения внутренних органов и его прогноз для пациента. Течение заболевания может быть как легким, маломанифестным, с медленно прогрессирующим поражением органов, которое не требует лечения, так и быстро прогрессирующим, с развитием тяжелого системного фиброза, ведущим к необратимому повреждению жизненно важных органов и систем. Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) является основной причиной смерти при ССД [2]. Наиболее быстрое развитие ИЗЛ с момента дебюта заболевания ассоциировано с наличием у больных антитопоизомеразных антител (анти-Scl-70) (через 5 лет в 82,2 % случаев у больных с локализованной формой ССД и в 77,7 % при диффузной форме, а через 10 лет — в 82,2 и 84,0 % случаев соответственно). У пациентов, позитивных по антителам к РНК-полимеразе III и антителам к растворимому ядерному рибонуклеопротеину (анти-U1-РНП), ИЗЛ выявляется в 17,9–33,4 % через 5 лет и в 17,9–42,1 % через 10 лет наблюдения. В наименьшей степени (7,7–8,5 %) развитие легочного фиброза ассоциировано с наличием у пациентов ССД антицентромерных антител [3]. И хотя данные биомаркеры являются специфичными для ССД и входят в классификационные критерии Европейского альянса ассоциаций ревматологов (The European Alliance of Associations for Rheumatology) и Американского колледжа радиологии (American College of Radiology) — EULAR/ACR (2013), они

не могут быть использованы для оценки активности заболевания и прогноза ответа на терапию [4].

Выявление пациентов с высоким риском развития и прогрессирования ИЗЛ, ассоциированного с ССД (ИЗЛ-ССД), — важная и актуальная задача в практике врача-ревматолога, так как она может потребовать более раннего назначения терапии [5]. Для ее решения необходимо выделение «новых» маркеров отдельных патофизиологических процессов развития ИЗЛ-ССД для разработки персонализированной терапии и прогнозирования наиболее вероятного ответа на проводимое лечение

Цель работы — анализ роли основных сывороточных биомаркеров в развитии ИЗЛ-ССД.

Биомаркеры, экспрессируемые в легочной ткани

Изменение уровня пневмопротеинов как специфических маркеров поражения легких и мониторинг заболевания представляют большой научный интерес. Наибольшее значение придается сурфактантному белку D (Surfactant proteins D, SP-D) и гликопротеину фон ден Лунгена (Krebs von den Lungen-6, KL-6) [6].

KL-6 — муциноподобный гликопротеин, экспрессируется в регенерирующих эпителиальных клетках II типа. N. Kohno и соавт. в 1988 г. обнаружили повышенные уровни KL-6 в сыворотке пациентов с аденокарциномой легких. Поздние исследования выявили его ассоциацию с активностью интерстициального пневмонита (1989) и наличием ССД (к 2000 г.) [7–9]. Показано, что KL-6 связан со стимуляцией фибробластов и ингибированием их апоптоза [10]. Но этот маркер обнаруживается при целом ряде заболеваний, связанных с фиброзом легких. Данные о его специфичности и чувствительности сильно варьируют [11, 12].

В результате изучения значимости KL-6 в формировании проявлений ССД показано, что его уровень обратно коррелирует с форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способностью легких (ДСЛ) и имеет прямую ассоциацию с рентгенологической прогрессией ИЗЛ [4]. Описана

связь колебаний уровня KL-6 с изменением активности заболевания, а также плохой ответ на терапию глюкокортикоидами (ГК) и циклофосфамидом (ЦФ) у пациентов с высокими (>2000 Ед/л) значениями показателя [13]. В то же время связь высоких уровней KL-6 и выживаемости была опровергнута [12]. Данный маркер считается перспективным в оценке тяжести ИЗЛ-ССД.

SP-A и SP-D вырабатываются эпителиоцитами альвеол и клетками Клара. Ввиду того, что эти белки участвуют в снижении поверхностного натяжения в альвеолах на границе воздух–жидкость, их уровень в крови отражает степень повреждения гематоальвеолярного барьера [14]. Первоначально концентрации SP-A и SP-D в амниотическом аспирате использовались как маркер зрелости легких плода. Также выявлена связь между концентрацией SP в крови и бронхоальвеолярных смывах и наличием у пациентов острого респираторного дистресс-синдрома, аденокарциомы легких и ряда других заболеваний [15]. Впоследствии интерес к SP-A снизился ввиду его значимо меньшей чувствительности и специфичности по сравнению с SP-D [4]. В исследовании M. Elhai и соавт. показана связь сочетания повышенных уровней SP-D с анти-Scf-70 и риском развития ИЗЛ-ССД. На основании его концентрации в крови выделены 3 группы пациентов: с низким, умеренным и высоким риском развития поражения легких. Однако выявлено отсутствие прогностической значимости данного маркера для скорости развития ИЗЛ [12]. По результатам российских исследований, как и в случае с KL-6, сывороточный уровень SP-D находился в обратной корреляционной зависимости с ФЖЕЛ и ДСЛ и имел прямую ассоциацию с рентгенологической прогрессией; также была установлена прямая корреляция его уровня с наличием гастроэзофагеального рефлюкса при ССД-ИЗЛ [2]. Кроме того, показана связь снижения концентрации SP-D при использовании ЦФ и ГК с хорошим ответом на данную терапию (при оценке ФЖЕЛ) [13].

Клеточные показатели иммунитета

При ССД развитие фиброза является следствием начального ишемического процесса, связанного с повреждением эндотелия. Первоначальный триггер ССД все еще не известен, но циркулирующие клетки-предшественники могут играть ключевую роль. Такие клетки обладают способностью проникать в места повреждения, проявляя воспалительные функции макрофагов, функции ремоделирования тканей фибробластов и васкулогенеза эндотелиальных клеток. Обнаружено, что в отличие от легочной ткани здоровых людей легочный интерстиций пациентов с ССД содержит в себе большое количество данных клеток различной степени дифференцировки. Они мигрируют в ткани посредством хемотаксиса с помощью хемокина подсемейства CXС (chemokine (C-X-C motif) ligand 12, CXCL12), который продуцируется макрофагами и пневмоцитами

в пораженных легких. Результаты исследования продемонстрировано увеличение числа циркулирующих моноцитов CD14⁺ с активированным фенотипом у пациентов с ИЗЛ-ССД, а также увеличение циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, веретенообразных клеток CD14⁺, CD34⁺ и Col-I⁺ в пораженных участках легких [16].

Существуют исследования, оценивающие концентрации лимфоцитов у пациентов с ССД. Наибольшее внимание уделено Т-хелперам (Th). Интересно, что у различных пациентов с ССД присутствуют разные субпопуляции Th в зависимости от особенностей заболевания. Так, при ССД без ИЗЛ соотношение Th1/Th2 обычно является низким. Однако при развитии ИЗЛ-ССД это соотношение увеличивается, коррелируя со снижением ФЖЕЛ. Аналогичные данные получены при оценке и Th17 [17, 18]. Также выявлена прямая корреляция между уровнем Th22, наличием ССД и формированием ИЗЛ у данных пациентов.

Определение концентрации этих клеток может служить дополнительным фактором фенотипирования групп пациентов. Также само их присутствие представляет возможность для определения новых точек воздействия лекарственных средств [19].

Нуклеиновые кислоты

Наибольший интерес на данный момент представляют микро-РНК (миРНК) – короткие РНК размером до 25 нуклеотидов, не обладающие способностью к кодированию. Они важны для регуляции экспрессии генов, развития, дифференцировки и функционирования различных клеток. Отмечено их патофизиологическое участие в ряде аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанке (СКВ), болезни Шёгрена, ревматоидном артрите (РА), рассеянном склерозе и псориазе [20].

Наибольший вклад миРНК при ССД выявлен в рамках активации сигнального пути трансформирующего фактора роста бета (Transforming Growth Factor beta, TGF-β) [21]. Тканевая фракция миРНК при этом строго специфична в зависимости от вырабатываемой ткани, однако циркулирующие миРНК также могут играть роль биомаркера в лабораторной диагностике ИЗЛ.

Одну из самых сильных корреляций показывают миРНК-155 и миРНК-144. По данным компьютерной томографии легких, обнаружено значимое их повышение у пациентов с прогрессированием ИЗЛ-ССД, а миРНК-155 – и у пациентов со снижением ФЖЕЛ [22]. Также установлено снижение уровня миРНК-29а у пациентов с дебютом ССД [23].

При исследовании уровней миРНК-142-3р и миРНК-92-а выявлено значимое их нарастание у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми людьми. Однако связь миРНК-142-3р с какими-либо клиническими проявлениями не обнаружена. МиРНК-92-а была

ассоциирована с экспрессией TGF- β в дермальных фибробластах. Кроме того, обе эти миРНК оказались более специфичны по отношению к ССД по сравнению с СКВ и дерматомиозитом/полимиозитом (ДМ/ПМ) [24, 25].

Z. Jiang и соавт. при изучении миРНК-200с показали, что ее уровень в группе пациентов с ССД был значительно выше, чем в группах с ДМ/ПМ и РА [26]. Также обнаружена прямая корреляция с наличием и тяжестью ИЗЛ у пациентов с заболеваниями соединительной ткани [26].

В итоге можно сказать, что миРНК, по-видимому, участвуют в патофизиологии ССД и могут служить не только биомаркерами, но и новыми инструментами для исследования потенциальных терапевтических мишеней.

Острофазовые показатели

Белки острой фазы — это класс белков, концентрация которых в плазме повышается (положительные белки острой фазы) или уменьшается (отрицательные белки острой фазы) в ответ на развитие воспаления [27].

С-реактивный белок (СРБ) был одним из первых биомаркеров, имеющих прямую корреляцию с более тяжелым течением ССД [28, 29]. С. Muangchan и соавт. показали, что уровень СРБ выше 8 мг/л ассоциируется с худшими показателями спирометрии (ФЖЕЛ, ДСЛ), а также с меньшей выживаемостью. Достоверно СРБ чаще и в большей степени повышен у пациентов с диффузной формой ССД и с мультиорганным поражением. Повышение уровня СРБ выявляется у 25 % пациентов с ССД и преимущественно в ранней стадии заболевания [28, 29].

Одним из интересных направлений стало исследование концентрации интерлейкина 6 (ИЛ-6). Его патофизиологическая роль при ССД хорошо изучена: ИЛ-6 увеличивает продукцию коллагена, стимулируя фибробласты, дифференцировку миофибробластов и подавляет секрецию матриксных металлопротеиназ (ММП), обеспечивающих в норме деградацию экстрацеллюлярного матрикса [30].

Более высокие уровни ИЛ-6 в плазме ассоциированы с наличием ИЗЛ у пациентов с ССД. Показано, что концентрация ИЛ-6 выше 7,67 пг/мл связана с повышенной смертностью, а также со снижением ФЖЕЛ и ДСЛ. При этом наибольшая корреляция отмечалась на ранних стадиях поражения легких, когда ФЖЕЛ еще сохраняется выше 70 %.

Таким образом, острофазовые показатели могут играть важную роль для определения активности ССД, особенно на ранних стадиях [31].

Факторы роста соединительной ткани

Физиологический процесс образования соединительной ткани можно в общих чертах разделить на процессы регенерации и репарации. Регенерация приводит

к полному восстановлению утраченной или поврежденной ткани, тогда как репарация может восстановить некоторые исходные структуры, но подразумевает отложение коллагена с нарушением citoархитектоники исходной ткани. Хроническое воспаление стимулирует синтез соединительнотканых структур путем локального производства факторов роста и цитокинов, которые способствуют пролиферации фибробластов и синтезу коллагена [32].

TGF- β принимает участие в фиброзирующих процессах различных органов. Избыточное его производство приводит к «извращенному» фиброзу и заживлению. Связываясь со своим рецептором он усиливает миграцию, активацию и инвазию клеток в поражаемые структуры и подавляет продукцию ММП [33].

При исследованиях сывороточного уровня TGF- β выявлен его повышенный уровень у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, вопреки ранее представленным исследованиям, данные последних лет показывают прямую корреляцию высокой силы сывороточного уровня TGF- β 1 с диффузной формой ССД, наличием дигитальных язв, ИЗЛ, тяжестью поражения кожи и позитивностью по анти-Scl-70 [34].

Одно из следствий участия в патогенезе TGF- β — это выработка фибробластами фактора роста соединительной ткани (Connective Tissue Growth Factor, CTGF). Изначально он обнаружен в пупочной вене новорожденного. В норме он участвует в ангиогенезе, осевом развитии опорно-двигательного аппарата, структурной организации соединительной ткани и имплантации эмбриона. CTGF также стимулирует выработку фибронектина и коллагена I типа миофибробластами [35].

При ССД более высокие уровни CTGF ассоциированы с тяжестью ИЗЛ: более низкими значениями ФЖЕЛ и ДСЛ.

Третьим исследованным фактором роста соединительной ткани стал фактор дифференциации роста 15 (Growth Differentiation Factor 15, GDF-15). Он относится к суперсемейству TGF и участвует в стимуляции фибробластов [4]. Было показано значимое увеличение его сывороточной концентрации у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми людьми. Выявлена прямая корреляция с тяжестью кожного поражения, а также обратная корреляция с уровнями ФЖЕЛ и ДСЛ. Уровень GDF-15 значительно выше у пациентов с диффузной формой ССД по сравнению с лимитированной [36].

Таким образом, исследование факторов роста соединительной ткани может быть перспективно для оценки активности ССД, а также для оценки тяжести поражения различных органов в рамках этого заболевания.

Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы

В процессе нормального фиброза в рамках процесса заживления ран одна из ведущих функций

отдается протеазам экстрацеллюлярного матрикса. Роль отдельных представителей этого семейства определена стадией фиброзирующего процесса: они участвуют как в профибротических, так и противифибротических реакциях, обеспечивая репарацию тканей и обновление внеклеточного матрикса [37]. Их активность уравнивается тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (ТИМП) [4].

Особый интерес представляет определение ММП-9. В рамках исследования данной металлопротеиназы обнаружены механизмы, с помощью которых она участвует в процессах фиброза. У мышей целенаправленная делеция ММП-9 ослабляла накопление коллагена, что коррелировало со снижением инфильтрации нейтрофилами и макрофагами при разрешении экспериментального инфаркта миокарда. Избыточное производство ММП-9 предположительно вызывает повреждение микрососудов и трансудацию веществ, которые дополнительно усиливают повреждение эндотелиальных клеток и активацию фибробластов у пациентов с ССД, что также способствует миграции воспалительных клеток через базальную мембрану капилляров. В итоге это приводит к чрезмерному и аномальному фиброзу. Такая гипотеза подтверждается данными, полученными у пациентов с ССД: выявлено, что повреждение микрососудов предшествует фиброзу и степень гипоксии коррелирует с фиброзом кожи. Уровни сывороточной ММП-9 повышены у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми людьми, особенно при диффузной форме заболевания [38].

При исследовании отдельных ферментов, объединенных в группу ММП, обнаружено, что у пациентов с ССД значительно повышен уровень ММП-7, в особенности у лиц с ИЗЛ: средний уровень ММП-7 у пациентов с ИЗЛ-ССД составил $5,98 \pm 3,11$ нг/мл vs $4,17 \pm 2,71$ нг/мл у пациентов без ИЗЛ ($p < 0,016$) [39]. Сывороточный уровень ММП-12 был также повышен у пациентов с ССД. Продукция ММП-12 была значительно усилена в кератиноцитах, фибро- и миофибробластах дермы, эндотелиоцитах капилляров и альвеолярных макрофагах. Имеется прямая корреляционная связь повышения ММП-12 с тяжестью поражения кожи, наличием дигитальных язв, степенью капиллярскопических изменений и тяжестью ИЗЛ [40].

ММП-13 (в отличие от ММП-9 и ММП-7) является коллагенолитическим ферментом с широкой субстратной специфичностью. Y. Asano и соавт. оценили уровень ММП-13 у 40 пациентов с ССД (35 женщин; средняя продолжительность заболевания $7,0 \pm 7,1$ года). Выявлено, что продолжительность заболевания до постановки диагноза значительно короче у пациентов со сниженным уровнем ММП-13 в сыворотке, чем у пациентов с нормальным его уровнем ($3,0 \pm 2,2$ года vs $8,6 \pm 7,6$ года, $p < 0,0005$). И хотя авторы не отметили существенной разницы в частоте развития легочного фиброза или сниженной ДСЛ (73 % vs 48 % и 81 %

vs 59 % соответственно), частота сниженной ФЖЕЛ была значительно выше у пациентов с низким уровнем ММП-13, чем у пациентов с нормальным уровнем (73 % vs 24 %, $p < 0,05$). Авторы исследования предположили, что этот тип ММП участвует в инициации фиброзного процесса [41].

Значимость тканевых ингибиторов ММП достоверно оценить сложно ввиду наличия малого количества исследований. Наибольшее внимание уделялось ТИМП-1 и ТИМП-2. Установлено, что оба ингибитора значимо повышены у пациентов с ССД, при этом соотношение ММП/ТИМП отличалось от такового у здоровых людей, что свидетельствует о протеолитико-антипротеолитическом дисбалансе при ССД [42].

Хемокины и цитокины

Цитокины — это белки, контролирующие пролиферацию и активность клеток иммунной системы и клеток крови. Их высвобождение играет сигнальную роль для отдельных звеньев иммунного ответа [43].

Хемокиновый лиганд 18 (Chemokine ligand 18, CCL18) продуцируется антигенпрезентирующими клетками в легких. Предположительно, он участвует в миграции иммунных клеток. Увеличение его уровня при ССД выше 84–187 нг/мл, по данным некоторых авторов, ассоциировалось с более тяжелым течением ИЗЛ и более высоким уровнем смертности [4].

Хемокиновый лиганд 2 (CCL2) участвует в миграции моноцитов, стимуляции фибробластов, дифференцировке миофибробластов, переносе Т-лимфоцитов и поляризации фенотипа лимфоцитов Th2. CCL2 продуцируется эндотелиальными клетками, моноцитами и пневмоцитами II типа [38]. У пациентов с ССД выявлено значимое его увеличение при быстром снижении уровня ФЖЕЛ, снижении уровня ДСЛ и тяжелом ИЗЛ. Также его повышение ассоциировалось с худшей выживаемостью [44, 45].

Хемокиновый лиганд 10 (CCL10) является облигатным маркером активности Th1 при выработке ими интерферона гамма [3]. При ССД выявлена значимая прямая корреляция сывороточного уровня CCL10 и наличия интерстициального поражения легких и поражения почек [46]. Вероятно, CCL10 может быть биомаркером ранней ССД без клинически значимых фибротических изменений и дальнейшего прогрессирования заболевания до более тяжелых форм [47]. Интересны данные о влиянии приема силденафила на уровни CCL10. Было показано, что силденафил подавляет активацию сигнального трансдуктора и активатора транскрипции 1, ингибитора транскрипционного ядерного фактора «каппа би» (nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells, NF- κ B) и стресс-активируемой протеинкиназы N-концевой киназы Jun (JNK) в миоцитах и кардиомиоцитах, а также снижение уровня CCL10 [48]. Эти данные могут послужить основой для более широкого применения этого препарата у пациентов с ССД.

Хитиназа-3-подобный белок 1 (CHI3L1, или хрящевой гликопротеин YKL-40) регулирует пролиферацию и выживаемость различных клеток и вырабатывается активированными макрофагами. Он действует как CTGF с промитогенным действием на фибробласты легких [4]. Выявлено повышенное его значение у пациентов с ССД, в особенности при наличии артрита или артралгий; также обнаружена связь с тяжестью этих проявлений. Значимой разницы в уровнях биомаркера в зависимости от проводимой терапии не вы-

явлено [49]. В другом исследовании тоже обнаружена прямая корреляция YKL-40 с наличием обструктивного компонента ИЗЛ и снижением уровня ДСЛ, а также с развитием контрактуры суставов, вызванной поражением кожи [50] (см. таблицу).

Биомаркеры эндотелиальной активации

Биомаркеры эндотелиальной активации — это мембранные белки, участвующие в связывании клетки с внеклеточным матриксом и другими клетками.

Основные результаты клинических исследований по изучению биомаркеров при системной склеродермии

Main results of clinical studies on biomarkers in systemic scleroderma

| Исследованные биомаркеры Investigated biomarkers | Источник литературы Source of literature | Число пациентов Number of patients | Краткий вывод A brief conclusion |
|---|---|--|--|
| SP-D, KL-6, CCL18, OX40 | [12] | 427 пациентов с ССД 427 patients with SSD | Обратная корреляция уровня плазменного KL-6 и ФЖЕЛ, ДСЛ и прямая с наличием поражения легких. The inverse correlation between plasma KL-6 level and FVC, DSL and direct correlation with the presence of lung damage. CCL18 связан с прогрессированием поражения легких. CCL18 is associated with the progression of lung damage. SP-D ассоциируется с наличием ИЗЛ SP-D is associated with the presence of EXCESS |
| ИЛ 1β, ИЛ 5, ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, ИЛ 12, ИЛ 13, ФНО, CCL2, ITAC, IP-10 IL 1β, IL 5, IL 6, IL 8, IL 10, IL 12, IL 13, FNO, CCL2, ITAC, IP-10 | 44 | 171 пациент с ранней ССД 171 patients with early SSD | Уровень CCL2 ассоциировался с прогрессированием легочного фиброза, снижением ФЖЕЛ и более высоким уровнем смертности The CL2 level was associated with the progression of pulmonary fibrosis, a decrease in FVC and higher mortality rate |
| CXCL10, CXCL11, TNFR II, YKL-40 | 47 | 47 пациентов с ранней ССД 47 patients with early SSD | Уровни CXCL10, CXCL11, TNFR II и хитиназа-3-подобного протеина 1 повышены у пациентов с ранней ССД. Пациенты с высокими уровнями CXCL10 и TNFR II характеризуются большей скоростью прогрессирования заболевания Levels of CXCL10, CXCL11, TNFR II, and chitinase 3-like protein 1 are elevated in patients with early SSD. Patients with high levels of CXCL10 and TNFR II are characterized by higher rate of disease progression |
| YKL-40 | 50 | 26 пациентов с диффузной ССД, 62 пациента с лимитированной ССД 26 patients with diffuse SSD, 62 patients with limited SSD | Высокие уровни YKL-40 ассоциированы с наличием ИЗЛ, обструктивными изменениями (по данным спирометрии), контрактурами суставов, обусловленных фиброзом кожи High levels of YKL-40 are associated with the presence of ILD, obstructive changes (according to spirometry), joint contractures caused by skin fibrosis |
| GDF-15 | 36 | 61 пациент с ССД 61 patients with SSD | Уровень GDF-15 ассоциируется с выраженностью склероза кожи и тяжестью легочного фиброза The level of GDF-15 is associated with the severity of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis |
| ИЛ 6, ИЛ 8, ИЛ 10, CCL2, CXCL10, CX3CL1, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов IL 6, IL 8, IL 10, CCL2, CXCL10, CX3CL1, vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor | 31 | 212 пациентов с ССД, 58 пациентов с ИЛФ 212 patients with SSD, 58 patients with ILF | Плазменный уровень ИЛ-6 более 7,67 пг/мл является предиктором снижения ФЖЕЛ и ДСЛ за 1-й год, а также повышенного уровня смертности за ближайшие 30 мес The plasma level of IL-6 over 7.67 pg/ml is a predictor of a decrease in FVC and DSL in the first year, as well as an increased mortality rate over the next 30 months |

Окончание таблицы

End of table

| Исследованные биомаркеры Investigated biomarkers | Источник литературы Source of literature | Число пациентов Number of patients | Краткий вывод A brief conclusion |
|---|---|---|---|
| МиРНК-92а MiRNA-92a | 24 | 61 пациент с ССД 61 patients with SSD | Уровни миРНК-92а плазмы значительно выше у пациентов с ССД Plasma levels of miRNC-92a are significantly higher in patients with SSD |
| МиРНК-200с MiRNA-200c | 26 | 23 пациента с ССД, 29 пациентов с ДМ/ПМ, 30 пациентов с первичным синдромом Шёгрена, 47 пациентов с РА 23 patients with DM, 29 patients with DM/PM, 30 patients with primary Sjogren's syndrome, 47 with RA | Уровень миРНК-200с при ССД значимо выше, чем при ДМ/ПМ и РА. Уровень миРНК-200с при ИЗЛ-ССД значительно выше, чем в отсутствии ИЗЛ The level of miRNA-200c in DM is significantly higher than in DM/PM and RA. The level of miRNA-200c in patients with ISL-DM is significantly higher than in those without ISL |

Сокращения: CCL – хемокиновый лиганд; CXCL – хемокиновый лиганд подсемейства CXC; GDF – фактор дифференциации роста; IP-10 – интерферон- γ -индуцированный белок 10 кД; ITAC – интерферон-индуцированный α -хемоаттрактант Т-клеток; KL-6 – гликопротеин 6 фон ден Лунгена (Krebs von den Lungen-6); OX40 – связанный с мембраной лиганд; SP-D – эпителиальный сурфактантный белок D; TNFR II – фактор некроза опухоли II типа; YKL-40 – хрящевой гликопротеин или хитиназа-3-подобный белок I; ДМ/ПМ – дерматомиозит/полимиозит; ДСЛ – диффузионная способность легких; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ИЛ – интерлейкины; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; миРНК – микроРНК; РА – ревматоидный артрит; ССД – системная склеродермия; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ФНО – фактор некроза опухоли.

Abbreviations: CCL – chemokine ligand; CXCL – chemokine ligand of the CXC subfamily; DM/PM – dermato-/polymyositis; DSL – lung diffusion capacity; FVC – forced lung vital capacity; GDF – Growth differentiation factor; IL – interleukins; ILD – interstitial lung disease; ILF – idiopathic pulmonary fibrosis; IP-10 – interferon- γ -induced protein 10 kD; ITAC – interferon-induced α -chemoattractant of T-cells; KL-6 – von den Lungen glycoprotein 6 (Krebs von den Lungen-6); miRNA – microRNA; OX40 – membrane-bound ligand; RA – rheumatoid arthritis; SP-D – epithelial surfactant protein D; SSD – systemic scleroderma; TNF – tumor necrosis factor; TNFR II – tumor necrosis factor type II; YKL-40 – cartilage glycoprotein or chitinase-3-like protein 1.

Молекула клеточной адгезии (Iter-Cellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1) локализуется на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток [51]. При оценке ее сывороточного уровня у пациентов с ССД концентрация была значительно повышена по сравнению со здоровыми в группе контроля. В целом уровни ICAM-1 в сыворотке крови обратно коррелировали с ФЖЕЛ и жизненной емкостью легких у пациентов с ИЗЛ-ССД [52].

Растворимая молекула адгезии сосудистых клеток 1-го типа (Soluble Vascular cell adhesion molecule 1, sVCAM-1) – хорошо известный биомаркер дисфункции эндотелия, связанный с артериальной гипертензией и атеросклерозом. Она играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, облегчая адгезию воспалительных клеток к стенке эндотелия сосудов и способствуя их последующей миграции через эндотелий [53].

При исследовании значимости sVCAM-1 при ССД выявлена его повышенная концентрация в сыворотке крови у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми людьми. Показана прямая связь серологического уровня sVCAM-1 с уровнем СРБ [54].

Заключение

В настоящее время нет достаточно надежных биомаркеров фиброза при ССД, а также прогрессирования ИЗЛ-ССД, которые можно было бы использовать в практической деятельности. Лучшее понимание значения биомаркеров в развитии и течении ССД, а также их более широкое внедрение в клиническую практику может позволить не только на раннем этапе оценивать риск поражения и прогрессирования фиброза, но и разрабатывать новые подходы к таргетной терапии.

- Park J.S., Park M.C., Song J.J. et al. Application of the 2013 ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis to patients with Raynaud's phenomenon. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1):77. DOI: 10.1186/s13075-015-0594-5
- Sosnovskaya A.V., Fomin V.V., Popova E.N. et al. Clinical value of surfactant protein D as a biomarker of pulmonary fibrosis in patients with scleroderma systematica in relation to the presence of gastroesophageal reflux. *Ter Arkh* 2015;87(3):47. DOI: 10.17116/terarkh201587342-47.
- Nihtyanova S.I., Sari A., Harvey J.C. et al. Using autoantibodies and cutaneous subset to develop outcome-based disease classification in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(3):465–76. DOI: 10.1002/art.41153
- Bonhomme O., André B., Gester F. et al. Biomarkers in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(9):1534–46. DOI: 10.1093/rheumatology/kez230.
- Стародубов В.И., Дворников А.С., Шевченко А.Г. и др. Перспективы более раннего выявления заболеваний по результатам опроса пользователей интернет об их отношении к профилактике. Социальные аспекты здоровья населения 2011;3(19):2. Starodubov V.I., Dvornikov A.S., Shevchenko A.G., Lopakov K.V. Estimation of the prospects for early detection of diseases in Russia on the base of questionnaire of users of internet about their attitudes toward prophylaxis. *Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social aspects of public health* 2011;3(19):2. (In Russ.)
- Distler O., Assassi S., Cottin V. et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Maher Eur Respir J* 2020;55(5):1902026. DOI: 10.1183/13993003.02026-2019 PMID: 32079645
- Kohno N., Akiyama M., Kyoizumi S. et al. Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1988;18(3):203–16. PMID: 3411786
- Kohno N., Kyoizumi S., Awaya Y. et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 1989;96(1):68–73. DOI: 10.1378/chest.96.1.68
- Sato S., Nagaoka T., Hasegawa M. et al. Elevated serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the severity of pulmonary fibrosis. *Dermatology* 2000;200(3):196–201. DOI: 10.1159/000018382
- Ishikawa N., Hattori N., Yokoyama A. et al. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig* 2012;50(1):3–13. DOI: 10.1016/j.resinv.2012.02.001
- Hu Y., Wang L.S., Jin Y.P. et al. Serum Krebs von den Lungen-6 level as a diagnostic biomarker for interstitial lung disease in Chinese patients. *Clin Respir J* 2017;11(3):337–45. DOI: 10.1111/crj.12341
- Elhai M., Hoffmann-Vold A.M., Avouac J. et al. Performance of candidate serum biomarkers for systemic sclerosis-interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(6):972–82. DOI: 10.1002/art.40815
- Sumida H., Asano Y., Tamaki Z. et al. Prediction of therapeutic response before and during i.v. cyclophosphamide pulse therapy for interstitial lung disease in systemic sclerosis: a longitudinal observational study. *J Dermatol* 2018;45(12):1425–33. DOI: 10.1111/1346-8138.14669
- Kuroki Y., Takahashi H., Chiba H. et al. Surfactant proteins A and D: disease markers. *Biochim Biophys Acta* 1998;1408(2–3):334–45. DOI: 10.1016/s0925-4439(98)00079-9
- Guiot J., Moermans C., Henket M. et al. Blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2017;195(3):273–80. DOI: 10.1007/s00408-017-9993-5
- Brunasso A.M.G., Massone C. Update on the pathogenesis of Scleroderma: focus on circulating progenitor cells. *F1000Res* 2016;5:F1000 Faculty Rev-723. DOI: 10.12688/f1000research.7986.1
- Boin F., De Fanis U., Bartlett S.J. et al. T cell polarization identifies distinct clinical phenotypes in scleroderma lung disease. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):1165–74. DOI: 10.1002/art.23406
- Rolla G., Fusaro E., Nicola S. et al. Th-17 cytokines and interstitial lung involvement in systemic sclerosis. *J Breath Res* 2016;10(4):046013. DOI: 10.1088/1752-7155/10/4/046013
- Truchetet M-E., Brembilla N.C., Montanari E. et al. Increased frequency of circulating Th22 in addition to Th17 and Th2 lymphocytes in systemic sclerosis: association with interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther* 2011;13(5):R166. DOI: 10.1186/ar3486
- Chen J.Q., Papp G., Szodoray P. et al. The role of microRNAs in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2016;15(12):1171–80. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.003
- Bagnato G., Roberts W.N., Roman J. et al. A systematic review of overlapping microRNA patterns in systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2017;26(144):160125. DOI: 10.1183/16000617.0125-2016
- Christmann R.B., Wooten A., Sampaio-Barros P. et al. miR-155 in the progression of lung fibrosis in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):1–13. DOI: 10.1186/s13075-016-1054-6
- Kawashita Y., Jinnin M., Makino T. et al. Circulating miR-29a levels in patients with scleroderma spectrum disorder. *J Dermatol Sci* 2011;61(1):67–9. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2010.11.007
- Makino K., Jinnin M., Kajihara I. et al. Circulating miR-142-3p levels in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Dermatol* 2012;37(1):34–9. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2011.04158.x
- Sing T., Jinnin M., Yamane K. et al. MicroRNA-92a expression in the sera and dermal fibroblasts increases in patients with scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(9):1550–6. DOI: 10.1093/rheumatology/kes120
- Jiang Z., Tao J.-H., Zuo T. et al. The correlation between miR-200c and the severity of interstitial lung disease associated with different connective tissue diseases. *Scand J Rheumatol* 2017;46(2):122–9. DOI: 10.3109/03009742.2016.1167950
- Jain S., Gautam V., Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci* 2011;3(1):118–27. DOI: 10.4103/0975-7406.76489
- Muangchan C., Harding S., Khimdas S. et al. Association of C-reactive protein with high disease activity in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res* 2012;64(9):1405–14. DOI: 10.1002/acr.21716
- Lis-Swięty A., Widuchowska M., Brzezińska-Wcisło L. et al. High acute phase protein levels correlate with pulmonary and skin involvement in patients with diffuse systemic sclerosis. *J Int Med Res* 2018;46(4):1634–9. DOI: 10.1177/0300060518760955
- Kawaguchi Y. Contribution of interleukin-6 to the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017;2(2):6–12. DOI: 10.5301/jsrd.5000258
- De Lauretis A., Sestini P., Pantelidis P. et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013;40(4):435–46. DOI: 10.3899/jrheum.120725
- Ogawa R. Keloid and Hypertrophic Scars Are the Result of Chronic Inflammation in the Reticular Dermis. *Int J Mol Sci* 2017;18(3):606. DOI: 10.3390/ijms18030606
- Fernandez I.E., Eickelberg O. The impact of TGF- β on lung fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2012;9(3):111–6. DOI: 10.1513/pats.201203-023AW
- Dantas A.T., Gonçalves S.M.C., de Almeida A.R. et al. Reassessing the role of the active TGF- β 1 as a biomarker in systemic sclerosis: association of serum levels with clinical manifestations. *Dis Markers* 2016;2016:6064830. DOI: 10.1155/2016/6064830

35. Jiménez S.A., Castro S.V., Píera-velázquez S. Role of growth factors in the pathogenesis of tissue fibrosis in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rev* 2010;6(4):283–94. DOI: 10.2174/157339710793205611
36. Yanaba K., Asano Y., Tada Y. et al. Clinical significance of serum growth differentiation factor-15 levels in systemic sclerosis: association with disease severity. *Mod Rheumatol* 2012;22(5):668–75. DOI: 10.1007/s10165-011-0568-7
37. Afratis N.A., Selman M., Pardo A. et al. Emerging insights into the role of matrix metalloproteinases as therapeutic targets in fibrosis. *Matrix Biol* 2018;68–69:167–79. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.02.007
38. Kim W-U., Min S-Y., Cho M-L. et al. Elevated matrix metalloproteinase-9 in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2005;7(1):R71–9. DOI: 10.1186/ar1454
39. Moinzadeh P., Krieg T., Hellmich M. et al. Elevated MMP-7 levels in patients with systemic sclerosis: correlation with pulmonary involvement. *Exp Dermatol* 2011;20(9):770–3. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01321.x
40. Manetti M., Guiducci S., Romano E. et al. Increased serum levels and tissue expression of matrix metalloproteinase-12 in patients with systemic sclerosis: correlation with severity of skin and pulmonary fibrosis and vascular damage. *Ann Rheum Dis* 2012;71(6):1064–72. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200837
41. Asano Y., Ihn H., Kubo M. et al. Clinical significance of serum levels of matrix metalloproteinase-13 in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(3):303–7. DOI: 10.1093/rheumatology/kei143
42. Kuźnik-Trocha K., Winsz-Szczotka K., Komosińska-Vaske K. et al. Plasma Glycosaminoglycan Profiles in Systemic Sclerosis: Associations with MMP-3, MMP-10, TIMP-1, TIMP-2, and TGF-β. *Biomed Res Int* 2020;2020:6416514. DOI: 10.1155/2020/6416514
43. Hasegawa M., Fujimoto M., Matsushita T. et al. Serum chemokine and cytokine levels as indicators of disease activity in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(2):231–7. DOI: 10.1007/s10067-010-1610-4
44. Wu M., Baron M., Pedroza C. et al. CCL2 in the circulation predicts long-term progression of interstitial lung disease in patients with early systemic sclerosis: data from two independent cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(9):1871–8. DOI: 10.1002/art.40171
45. Hoffmann-Vold A., Huyen R., Volkmann E.R. et al. High level of chemokine CCL2 is associated with lung fibrosis progression and reduced survival in two independent systemic sclerosis cohort. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(suppl 10)
46. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P. et al. CXCL10 (α) and CCL2 (β) chemokines in systemic sclerosis – a longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(1):45–9. DOI: 10.1093/rheumatology/kem313
47. Cossu M., van Bon L., Preti C. et al. Earliest phase of systemic sclerosis typified by increased levels of inflammatory proteins in the serum. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(12):2359–69. DOI: 10.1002/art.40243
48. Corinaldesi C., Ross R.L., Abignano G. et al. Muscle Damage in Systemic Sclerosis and CXCL10: The Potential Therapeutic Role of PDE5 Inhibition. *Int J Mol Sci* 2021;22(6):2894. DOI: 10.3390/ijms22062894
49. La Montagna G., D'Angelo S., Valentini G. Cross-sectional evaluation of YKL-40 serum concentrations in patients with systemic sclerosis. Relationship with clinical and serological aspects of disease. *J Rheumatol* 2003;30(10):2147–51. PMID: 14528508.
50. Nordenbæk C., Johansen J.S., Halberg P. et al. High serum levels of YKL-40 in patients with systemic sclerosis are associated with pulmonary involvement. *Scand J Rheumatol* 2005;34(4):293–7. DOI: 10.1080/03009740510018598
51. Yang L., Froio R.M., Sciuto T.E. et al. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-α-activated vascular endothelium under flow. *Blood journal* 2005;106(2):584–92. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4942
52. Hasegawa M., Asano Y., Endo H. et al. Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study. *PLoS One* 2014;9(2):e88150. DOI: 10.1371/journal.pone.0088150
53. Krieglstein C.F., Granger D.N. Adhesion molecules and their role in vascular disease. *Am J Hypertens* 2001;44–54 PMID: 11411765. DOI: 10.1016/s0895-7061(01)02069-6
54. Alzawawy A.I., Suliman I., Hamimi A. et al. Serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in scleroderma patients and its relation to pulmonary involvement and disease activity. *Egypt Rheumatol* 2011;33(1):21–6. DOI: 10.1016/j.ejr.2010.06.001

Вклад авторов

Д.В. Хорольский: дизайн статьи, написание текста, поиск источников литературы;
 А.А. Клименко: редактирование статьи, поиск источников литературы, написание текста;
 А.А. Кондрашов: поиск источников литературы, написание текста;
 Н.А. Шостак: утверждение финального варианта статьи;
 Н.А. Демидова: редактирование статьи, написание текста.

Authors' contributions

D.V. Khorolsky: article design, text writing, search for literary sources;
 A.A. Klimenko: editing the article, searching for literary sources, writing the text;
 A.A. Kondrashov: search for literary sources, writing a text;
 N.A. Shostak: approval of the final version of the article;
 N.A. Demidov: editing the article, writing the text.

ORCID авторов / ORCID of author

Д.В. Хорольский / D.V. Khorolsky: <https://orcid.org/0000-0001-5357-804X>
 А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
 А.А. Кондрашов / A.A. Kondrashov: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>
 Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>
 Н.А. Демидова / N.A. Demidova: <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The study was conducted without sponsorship.

Статья поступила: 26.05.2022. **Принята к публикации:** 23.12.2022.
Article submitted: 26.05.2022. **Accepted for publication:** 23.12.2022.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Н.С. Асфандиярова, Е.В. Филиппов, О.В. Дашкевич, А.Г. Якубовская, К.А. Мосейчук, Н.С. Журавлева, С.А. Куликов, Е.Н. Федяева

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольная, 9

Контакты: Наила Сайфуллаевна Асфандиярова n.asfandiyarova2010@yandex.ru

Цель исследования – изучение факторов риска развития постковидного синдрома (ПКС).

Материалы и методы. Врачами различных специальностей обследованы 210 больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) (47 мужчин, 163 женщины в возрасте 18–85 лет). Больные были разделены на группы в зависимости от наличия ПКС, а также тяжести течения заболевания.

Результаты. Факторами риска развития ПКС является среднетяжелое и тяжелое течение патологического процесса в остром периоде COVID-19 ($p < 0,001$). У женщин ПКС развивается чаще (30/135 vs 17/28, $p < 0/001$), также факторами риска являются возраст старше 50 лет ($p < 0,05$), наличие полиморбидной патологии ($p < 0,01$), использование глюкокортикоидных гормонов в острый период (76/165 vs 4/45, $p < 0,001$).

При легком течении COVID-19 ни возраст, ни наличие полиморбидной патологии не увеличивали риск развития ПКС ($p > 0,05$), однако имела значение дисфункция клеточного иммунитета (пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на митоген: $50,6 \pm 10,4 \%$ vs $54,0 \pm 5,1 \%$, $p < 0,05$). При тяжелом течении COVID-19 гендерные различия и дисфункция системы клеточного иммунитета не являются определяющими факторами риска развития ПКС ($p > 0,05$), однако возраст ($56,7 \pm 13,1$ год vs $42,1 \pm 15,4$ года, $p < 0,01$) и ассоциированная с ним соматическая патология (сердечно-сосудистые заболевания), помимо использования глюкокортикоидных (ГК) гормонов в острый период, ($64/89$ vs $3/9$, $p < 0,05$) стали важными факторами риска развития ПКС.

Заключение. Факторами риска развития ПКС определены среднетяжелое и тяжелое течение коронавирусной инфекции в остром периоде болезни, женский пол, возраст старше 50 лет, наличие полиморбидной патологии, использование ГК гормонов в острый период заболевания. При легком течении COVID-19 ни возраст, ни наличие полиморбидной патологии не увеличивали риск развития ПКС, однако имела значение дисфункция клеточного иммунитета. При тяжелом течении COVID-19 гендерные различия и дисфункция системы клеточного иммунитета не являлись определяющими для развития ПКС, однако возраст и ассоциированная с ним соматическая патология (сердечно-сосудистые заболевания), помимо использования ГК гормонов в острый период, были важными факторами риска развития ПКС. Титр защитных антител класса IgG к SARS-CoV-2 не влиял на риск развития ПКС.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, коронавирусная инфекция, постковидный синдром, COVID-19, факторы риска, пол, возраст, полиморбидность, глюкокортикоидные гормоны, клеточный иммунитет, реакция бласттрансформации лимфоцитов, антитела к SARS-CoV-2

Для цитирования: Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В., Дашкевич О.В. и др. Факторы риска развития постковидного синдрома. Клиницист 2022;16(4):19–26. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K671

Risk factors for development of the post-COVID syndrome

N.S. Asfandiyarova, E.V. Philippov, O.V. Dashkevich, A.G. Yakubovskaia, K.A. Moseichuk, N.S. Zhuravleva, S.A. Kulikov, E.N. Fedyaeva

I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan 390026, Russia

Contacts: Naila Sayfullayevna Asfandiyarova n.asfandiyarova2010@yandex.ru

Aim: to study risk factors of development of the post-COVID syndrome (PCS).

Material and methods. 210 patients with a history of new coronavirus infection (COVID-19) (47 men, 163 women aged 18–85 years) were examined by doctors of various specialties. Patients were divided into several groups depending on the presence of PCS, as well as the severity of the disease.

Results. The risk factors of the PCS development are moderate and severe course of the pathological process in acute period of COVID-19 disease ($p < 0.001$). In women, PCS is seen more often than in men (30/135 vs. 17/28, $p < 0/001$), other risk factors are age over 50 years ($p < 0.05$), polymorbidity ($p < 0.01$), treatment with glucocorticoids in acute disease period (76/165 vs. 4/45, $p < 0.001$). In cases of mild COVID-19 course, neither age nor polymorbidity increased the risk of PCS development ($p > 0.05$), however a dysfunction of cellular immunity was significant, specifically the proliferative activity of lymphocytes in response to mitogen: $50.6 \pm 10.4\%$ vs. $54.0 \pm 5.1\%$, $p < 0.05$). In cases of severe COVID-19 course, the gender differences and dysfunction of the cellular immune system are not the determinants for the PCS development ($p > 0.05$), however the age (56.7 ± 13.1 years vs. 42.1 ± 15.4 years, $p < 0.01$) its linkage to somatic pathology (a cardiovascular disease) besides glucocorticoids threatment (64/89 vs. 3/9, $p < 0.05$) are important risk factors for PCS.

Conclusions. The main risk factor for PCS development is the moderate and severe course of the pathological process in the acute period of COVID-19 infection, female gender, age over 50 years, polymorbidity, treatment with glucocorticoids in the disease acute period. In case of mild COVID-19 course, neither age nor the polymorbidity increased the risk of PCS development, but the dysfunction of cellular immunity is significant. In case of severe COVID-19, the gender differences and dysfunction of the cellular immune system are not the determinants for the PCS development, however age, concomitant somatic pathology (a cardiovascular disease) and glucocorticoids treatment in acute period are important risk factors for the PCS development. The titer of protective IgG class antibodies to SARS-CoV-2 is not linked to risk of the PCS development.

Keywords: acute respiratory viral infection, coronavirus infection, post-covid syndrome, COVID-19, risk factors, gender, age, polymorbidity, glucocorticoid hormones, cellular immunity, lymphocyte blast transformation reaction, antibodies to SARS-CoV-2

For citation: Asfandiyarova N.S., Philippov E.V., Dashkevich O.V. et al. Risk factors for development of the post-COVID syndrome. *Klinitsist = The Clinician* 2022;16(4):19–26. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K671

Введение

За 3 года, прошедшие с начала пандемии, индуцированной новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2, COVID-19) и создавшей большие проблемы не только для медицины, но и для политики, экономики, достигнуты значительные успехи: расшифрован механизм действия коронавируса (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2, SARS-CoV-2 – новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2) на организм человека, изучены особенности течения при коморбидной патологии, разработаны схемы лечения, системы здоровьесбережения, созданы эффективные вакцины для профилактики COVID-19 [1–3]. Вместе с тем остается ряд неясных вопросов, среди которых важное место занимает проблема постковидного синдрома (ПКС), развивающегося после острого заболевания и значительно снижающего качество жизни. До конца не установлены факторы риска развития ПКС и патогенез, не разработан алгоритм ведения пациентов в острый период заболевания с целью профилактики его развития. Остаются неясными причины появления ПКС не только после тяжелых случаев заболевания, но и после легкого и даже бессимптомного течения COVID-19. В немногочисленных исследованиях указываются возможные факторы риска развития ПКС, такие как пол, возраст, полиморбидная патология [4–9]. Вместе с тем встречаются исследования, где авторы не обнаруживают каких-либо факторов, предопределяющих возможность развития ПКС [10], или исключают значимость полиморбидной патологии [11].

Открытым остается и вопрос о роли системы иммунитета как в развитии коронавирусной инфекции, так и ее последствий [12–15]. Не исключено, что дисфункция системы иммунитета может быть как признаком ПКС, так и фактором, определяющим его развитие.

Отсутствие единства точек зрения относительно факторов, позволяющих предположить возможность развития синдрома, не дает полного представления о риске развития ПКС. Это и определило основную цель исследования: изучение факторов риска развития ПКС.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование были включены 210 больных, перенесших COVID-19 в период с марта 2020 г. по май 2022 г. (из них 47 мужчин, 163 женщины в возрасте 18–85 лет). Диагноз заболевания подтвержден обнаружением РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции или антител класса IgM к нему в острый период заболевания или антител класса IgG в период реконвалесценции методом иммуноферментного анализа (при отсутствии в анамнезе вакцинации от COVID-19).

По предложению ВОЗ, ПКС определяется как симптомокомплекс, развившийся во время или после заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией, продолжающийся более 12 нед и не являющийся следствием альтернативного диагноза [16]. В связи с этим в протокол исследования включены лица, перенесшие острую коронавирусную инфекцию и обследованные через 3–12 мес после острого периода

заболевания. Все исследуемые прошли анкетирование и при наличии каких-либо жалоб обследованы у врачей различных специальностей (кардиолога, пульмонолога, гастроэнтеролога, эндокринолога и др.). ПКС выявлен у 165 из 210 обследованных. Информация о вновь выявленной и коморбидной патологии (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания бронхолегочного аппарата, желудочно-кишечного тракта, почек, опорно-двигательного аппарата, сахарного диабета, злокачественных новообразований и др.) получена из амбулаторных карт пациентов. Диагноз заболеваний в этих случаях устанавливался согласно критериям национальных клинических рекомендаций соответствующими клинико-лабораторными и инструментальными методами исследования [17–27]. Информация о тяжести течения заболевания в острый период коронавирусной инфекции получена из выписок из историй болезни.

Вопросы анкеты включали следующие пункты: пол, возраст, срок, прошедший после коронавирусной инфекции, диагноз в острый период заболевания, метод подтверждения коронавирусной инфекции в острый период заболевания, проведенное лечение (противовирусные препараты, антибиотики, глюкокортикоидные гормоны (ГК), антикоагулянты и др.), наличие полиморбидной патологии (2 и более заболеваний у пациента), жалобы пациентов, продолжающиеся до 3 и более месяцев после заболевания (общая слабость, когнитивные нарушения, головная боль, бессонница, одышка, кашель, боль в грудной клетке, повышение температуры тела (в отсутствие инфекционных осложнений), сердцебиение, повышение артериального давления, боль в области сердца, миалгия, артралгия, потеря аппетита, алоpecia, аносмия/дисгевзия и др.).

Лица, включенные в исследование, разделены на 2 группы: с наличием ПКС и без него (165 и 45 больных соответственно). Кроме того, по степени тяжести течения COVID-19 в острый период пациенты разделены на 2 группы:

- с легким течением заболевания, проходящим в форме острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), при этом большинство пациентов (112 человек, 76 из них с ПКС) не было госпитализировано,
- среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в форме пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, с 25–80 % поражением легких (по результатам компьютерной томографии); большинство пациентов (98 больных, 89 из них с ПКС) были госпитализированы.

Изучены клеточный иммунитет и титр защитных антител класса IgG к SARS-CoV-2. Исследование проводилось через 3–12 мес после острого периода коронавирусной инфекции.

Состояние клеточного иммунитета оценивали с помощью реакции бласттрансформации лимфоци-

тов (РБТЛ) периферической крови (морфологический метод оценки реакции). С этой целью кровь (10 мл) смешивали с гепарином, затем помещали на 60 мин в термостат при температуре 37 °С для осаждения эритроцитов. После инкубации в термостате надосадочный слой плазмы, обогащенный лейкоцитами, отсасывали в отдельную стерильную пробирку и определяли число лейкоцитов в 1 мл. Затем взвесь лейкоцитов разводили питательной средой Игла (содержащей антибиотик) таким образом, чтобы в 1 мл находился 1 млн клеток, и разливали во флаконы по 2 мл, добавляя неспецифический митоген фитогемагглютинин, вызывающий пролиферацию лимфоцитов. В контрольную культуру добавляли физиологический раствор. Пробирки помещали в термостат на 3 сут, затем переливали содержимое флаконов в пробирки, центрифугировали, надосадочную жидкость декантировали и из осадка готовили мазки. После фиксации в метаноле и окраски по Гимза–Романовскому вели подсчет бластных и переходных клеток. Снижение их числа свидетельствует о дисфункции клеточного иммунитета.

Антитела классов IgM и IgG к SARS-CoV-2 определяли методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка результатов (структурный и корреляционный анализы, t-тест) проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0. Различия в группах считались достоверными при уровне значимости менее 5 % ($p < 0,05$). Результаты исследования представлены в виде их средних значений \pm среднеквадратичное отклонение.

Результаты

Подсчет индекса полиморбидности по Л.Б. Лазебнику (количество заболеваний на 1 пациента) не выявил различий в группе пациентов, перенесших легкую форму новой коронавирусной инфекции с ПКС и без него (1,1 vs 0,9). В группе пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в форме пневмонии, преобладание полиморбидной патологии отмечалось в группе ПКС (1,7 vs 1,1), при этом статистически значимое различие ($p < 0,05$) касалось лишь сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты проведенного исследования (см. таблицу) свидетельствуют о высоком риске развития ПКС у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением патологического процесса в остром периоде коронавирусной инфекции ($p < 0,001$). Однако и при легком течении COVID-19 в форме ОРВИ риск развития ПКС составляет 68 % и чаще проявляется у пациентов, которые уже в первые 3 мес после перенесенного острого заболевания предъявляют от 3 и более жалоб ($p < 0,05$). Наиболее частыми жалобами больных были общая слабость, снижение памяти, «туман в голове», аносмия/дисгевзия, после пневмонии добавлялись одышка, кашель, тахикардия.

Определенные проблемы в настоящее время вызваны отсутствием градации степени тяжести ПКС:

Факторы риска развития постковидного синдрома после перенесенной коронавирусной инфекции

Risk factors for the development of the post-COVID syndrome after a coronavirus infection

| Факторы риска Risk factors | Пациенты, перенесшие COVID-19 в легкой форме Patients with mild COVID-19 | | Пациенты, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме Patients with moderate or severe COVID-19 | |
|---|--|---|---|--|
| | ПКС ⁺ / PCS ⁺ , n = 76 | ПКС ⁻ / PCS ⁻ , n = 36 | ПКС ⁺ , n = 89 PCS ⁺ , n = 89 | ПКС ⁻ , n = 9 PCS ⁻ , n = 9 |
| Возраст, лет Age, years | 46,4 ± 14,0 | 43,6 ± 14,8 | 56,7 ± 13,1 | 42,1 ± 15,4** |
| Старше 50 лет, % Over 50 years old % | 26,3 | 22,2 | 59,6 | 22,2* |
| Соотношение мужчин и женщин, м : ж, (% женщин). Men to women ratio, m : w (% of women) | 13 : 63 (82,9) | 15 : 21** (58,3)** | 17 : 72 (80,9) | 2 : 7 (77,8) |
| Полиморбидная патология, % Polymorbid pathology, % | 78,9 | 69,4 | 84,3 | 22,2*** |
| Использование ГК в остром периоде, % The use of GC in the acute period, % | 15,8 | 2,8* | 71,9 | 33,3* |
| РБТЛ на ФГА, % LBTT for PHA, % | 50,6 ± 10,4 | 54,0 ± 5,1* | 51,5 ± 9,0 | 47,0 ± 12,0 |
| Титр антител класса IgG к SARS-CoV-2 выше 350 BAU, % SARS-CoV-2 IgG antibody titer above 350 BAU, % | 48 | 57 | 76 | 80 |
| Титр антител класса IgG к SARS-CoV-2 ниже 100 BAU, % SARS-CoV-2 IgG antibodies titer below 100 BAU, % | 22 | 21 | 13 | 20 |

*p < 0,05 при сравнении с пациентами с постковидным синдромом, **p < 0,01, ***p < 0,001.

Сокращения: BAU (binding antibodies unit) – единица связывающих антител, ГК – глюкокортикостероиды, ПКС – постковидный синдром, РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов, ФГА – фитогемагглютинин.

*p < 0.05 when compared with patients with the post-COVID syndrome, **p < 0.01, ***p < 0.001.

Abbreviations: BAU – binding antibodies unit, GC – glucocorticosteroid hormones, LBTT – lymphocyte blast transformation test, PCS – post-COVID syndrome, PHA – phytohemagglutinin

в частности, аносмия/дисгевзия безусловно снижают качество жизни, однако одышка, тахикардия не только влияют на качество жизни, но и могут представлять угрозу жизни. В связи с этим мы подсчитали количество жалоб и определили их влияние на риск развития ПКС. Также факторами, повышающими риск развития ПКС, в группе в целом являлись: женский пол ($p < 0,001$), возраст старше 50 лет, наличие полиморбидной патологии ($p < 0,01$), использование ГК гормонов в острый период.

Обсуждение

Немногочисленные исследования по изучению факторов риска развития ПКС обычно выполнялись с использованием различных опросников и проводились по телефону или онлайн, что позволяло включать в проекты большое число пациентов. Критерием отбора пациентов как правило являлась перенесенная и подтвержденная лабораторными методами новая коронавирусная инфекция за определенный срок (например, с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г.).

Практически все исследователи отмечают, что факторами, повышающими риск развития ПКС, выступают немолодой возраст, женский пол, тяжелое течение заболевания в острый период, полиморбидная патология [6–8]. Однако Н. Стоок и соавт. исключают значение возраста и сердечно-сосудистых заболеваний как факторов риска ПКС, полагая, что синдром чаще развивается у пациентов младше 50 лет [11].

По результатам различных исследований, частота выявления ПКС варьирует весьма значительно (от 10 до 91 %), что, возможно, связано с качеством обследования пациентов [4, 5, 7, 11, 28–30]. В настоящем исследовании, помимо анкетирования, больные, перенесшие новую коронавирусную инфекцию и предъявляющие жалобы, прошли полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование согласно протоколу предполагаемой патологии. Высокий процент выявления ПКС зафиксирован рядом исследователей, при этом большинство из них сообщают о снижении работоспособности и качества жизни, а также о когнитивной дисфункции.

Результаты проведенного нами анализа результатов по изучению факторов риска развития ПКС у больных, перенесших коронавирусную инфекцию в зависимости от степени тяжести процесса в острый период, свидетельствуют об отсутствии различий в возрасте у больных с легким течением COVID-19, однако отмечается явное преобладание среди них женщин с ПКС. С одной стороны, это может свидетельствовать о гендерном различии, но, с другой стороны, может быть обусловлено и более внимательным отношением женщин к своему здоровью.

Наличие полиморбидной патологии в группе пациентов, перенесших легкую форму новой коронавирусной инфекции, не увеличивает риск развития ПКС, что, видимо, связано с легким течением COVID-19, которое не способствует декомпенсации сопутствующего патологического процесса (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания органов желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет и др.) и связано с менее агрессивным лечением.

Безусловным достижением в лечении тяжелых (критических) форм коронавирусной инфекции стало использование ГК гормонов (дексаметазона), что спасло множество жизней и явилось основанием для рекомендации ВОЗ об использовании ГК при лечении тяжелых форм заболевания в острый период; хотя есть и альтернативная точка зрения, не поддерживающая использование ГК при COVID-19 [31–34]. Однако необоснованные попытки применять ГК при легком течении болезни, наблюдаемом у части наших пациентов, сопровождались увеличением развития ПКС (чаще встречались слабость, скелетно-мышечные нарушения). Кроме ГК использовались, конечно, и другие препараты.

Среди факторов риска развития ПКС – нарушение клеточного иммунитета, о чем свидетельствует продемонстрированное нами снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на фитогемагглютинин.

Титр защитных антител класса IgG к SARS-CoV-2 не влиял на риск развития ПКС.

Таким образом, факторами риска развития ПКС после легкого течения коронавирусной инфекции в форме ОРВИ стали: женский пол, наличие 3 и более жалоб в течение первых 3 мес после перенесенного заболевания, необоснованное использование ГК в острый период и нарушения клеточного иммунитета. Ни возраст, ни наличие полиморбидной патологии не увеличивали риск развития ПКС.

Результаты исследования факторов риска развития ПКС у пациентов, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме (пневмония), свидетельствуют об отсутствии гендерных различий между группами. Вместе с тем пациенты с ПКС были старше и у них чаще встречалась полиморбидная патология. Взаимозависимость возраста, наличия полиморбидной пато-

логии и тяжести течения заболевания в острый период COVID-19 очевидна. С одной стороны, полиморбидность, ассоциированная с возрастом, обуславливает тяжесть течения коронавирусной инфекции, с другой стороны, тяжелое течение, сопровождающееся гипоксией, нарушением коагуляции, поражением внутренних органов, депрессией, способствует декомпенсации полиморбидной патологии и усугубляет состояние пациента, увеличивая риск развития ПКС. Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частыми факторами риска для развития ПКС. Использование ГК в лечении пациентов с пневмонией также увеличивает риск развития ПКС, однако их назначение обосновано, так как они снижают смертность больных тяжелой пневмонией [32]. Увеличение частоты развития ПКС у пациентов, получавших в острый период ГК, может быть связано со снижением клиренса вируса [35], что провоцирует прогрессивность патологического процесса. Не исключено, что дополнительным фактором может быть тяжелое течение заболевания, что и обусловило назначение ГК этим пациентам. Генно-инженерные биологические препараты назначались единичным больным с тяжелым течением коронавирусной инфекции, поэтому не изучались в плане выявления факторов риска ПКС.

Состояние системы иммунитета, наряду с вирулентностью и количеством коронавируса, попавшего в организм, является определяющим и влияет как на риск развития заболевания, тяжесть течения в острый период, так и на риск развития последующих событий. По нашим данным, пролиферативная активность лимфоцитов была несколько выше у пациентов с ПКС. Это может быть связано с противовоспалительным эффектом ГК [36], возможным снижением гипоксии, позитивно сказывающемся на состоянии всех органов и систем, включая и систему иммунитета. Однако различие было статистически незначимым, что может быть обусловлено небольшим числом пациентов без ПКС.

Некоторые исследователи полагают, что факторами риска развития ПКС могут быть появление аутоиммунных реакций, активация вируса Эпштейна–Барр, дисфункция иммунитета [8, 15, 37–40], при этом данные о состоянии системы иммунитета противоречивы, тем более что указывается не факт наличия ПКС, а только сроки обследования. Предполагается нарушение регуляции системы иммунитета. Эти предположения требуют дальнейших исследований.

В нашей работе зафиксированы случаи развития аутоиммунного гепатита, активации герпетической инфекции у некоторых пациентов, подтвержденные выявлением аутоантител (при гепатите) и антител к семейству вирусов *Herpesviridae*.

Таким образом, факторами риска развития ПКС после среднетяжелого и тяжелого течения коронавирусной инфекции в форме пневмонии являются возраст и ассоциированная с ним соматическая

патология (сердечно-сосудистые заболевания), а также использование ГК гормонов в острый период инфекции. Гендерные различия и дисфункция системы клеточного иммунитета не являются определяющими для развития ПКС после пневмонии.

Заключение

ПКС, развивающийся у части пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, значительно снижает качество жизни. Изучение факторов риска развития ПКС позволило установить, что женский пол, более старший возраст, полиморбидная патология, использование ГК гормонов в острый период заболевания, следует отнести к факторам риска его развития. ПКС может развиваться как при тяжелом, так и при легком течении заболевания, при этом он чаще встречается у пациентов, предъявляющих многочисленные

жалобы непосредственно после острого периода заболевания (до 3 мес после острого периода COVID-19).

Факторы риска развития ПКС после легкого течения коронавирусной инфекции в форме ОРВИ несколько отличаются от прогностических факторов после тяжелого течения заболевания в форме пневмонии. И если в случае легкого течения о риске развития ПКС свидетельствуют женский пол, необоснованное использование ГК гормонов в острый период и дисфункция клеточного иммунитета, то факторами риска развития ПКС после среднетяжелого и тяжелого течения коронавирусной инфекции являются старший возраст и ассоциированная с ним соматическая патология (сердечно-сосудистые заболевания), а также использование ГК гормонов в острый период заболевания. Титр защитных антител класса IgG к SARS-CoV-2 не влияет на риск развития ПКС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Добин В.Л., Горбунов А.В., Муратов Е.Н. Клиническое наблюдение необычного течения коронавирусной инфекции у больного с хроническим диссеминированным туберкулезом легких и ВИЧ. Российский медико-биологический вестник. им. акад. И.П. Павлова. 2021;29(4):539–43. DOI: 10.17816/PAVLOVJ65124
2. Любавин А.В., Котляров С.Н. Особенности течения острого коронарного синдрома у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Наука молодых (Eruditio Juvenium) 2022;10(1):101–12. Доступно по: http://naukamolod.rzgm.ru/uploads/art/art612_473749.pdf
3. Яковлева Н.В., Яковлев В.В. Психологические особенности здоровьесберегающей деятельности личности в эпоху новой коронавирусной инфекции. Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие 2022;10(2):145–55. DOI: 10.23888/humJ2022102145-155
4. Almasri M., Alqaisi R., Al-Shagahin M. et al. Risk Factors and Characterization of Post-COVID-19 Syndrome in Jordan. Iproc 2022;8(1):e36563. DOI: 10.2196/36563
5. Asadi-Pooya A.A., Akbari A., Emami A. et al. Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study. Iran J Med Sci 2021;46(6):428–36. DOI: 10.30476/ijms.2021.92080.2326
6. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat Med 2021;27:626631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y
7. Pazukhina E., Andreeva M., Spiridonova E. et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). BMC Med 2022;20(1):244. DOI: 10.1186/s12916-022-02448-4
8. Vu T., McGill S.C. CADTH Horizon Scan An Overview of Post COVID-19 Condition (Long COVID) Canadian J Health Technol 2021;1(9):1–31. Available at: <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/eh0096>
9. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infect Dis (Lond) 2021;53(10):737–54. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397
10. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. J Infect 2021;82(3):378–83. DOI: 10.1016/j.jinf. 2021.01.004
11. Crook H., Raza S., Nowell J. et al. Long covid – mechanisms, risk factors, and management BMJ 2021;374:n1648. DOI:10.1136/bmj.n1648
12. Iqbal H. The importance of cell-mediated immunity in COVID-19 – An opinion. Med Hypotheses 2020;143:110152. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110152
13. Ni L., Cheng M.L., Feng Y. et al. Impaired Cellular Immunity to SARS-CoV-2 in Severe COVID-19 Patients. Front Immunol 2021;12:603563. DOI: 10.3389/fimmu.2021.603563
14. Kilpeläinen A., Jimenez-Moyano E., Blanch-Lombarte O. et al. Highly functional Cellular Immunity in SARS-CoV-2 Non-Seroconverters is associated with immune protection bioRxiv. The preprint server for biology. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.04.438781v1.full>
15. Montes N., Domènech È., Guerrero S. et al. Analysis of cell-mediated immunity in people with long COVID. medRxiv 2021;6 Sept. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.09.21258553v1.full>
16. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021/ COVID-19: Clinical care. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
17. Шилов Е.М. Нефрология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. ISBN 978-5-9704-3714-8

- Shilov E.M. Nephrology. Clinical recommendations / Edited by E.M. Shilov, A.V. Smirnov, N.L. Kozlovskaya. Moscow: GEOTAR- Media, 2016. (In Russ.) ISBN 978-5-9704-3714-8
18. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации 2021 / Ассоциация нефрологов. Доступно по: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf Chronic kidney disease. Clinical Guidelines 2021/ Association of Nephrologists. (In Russ.) Available at: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf
 19. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083 Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2020;25(11):4083. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
 20. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2020;25(3):3786. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
 21. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(11):4076. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076 Stable ischemic heart disease. Clinical recommendations 2020 / Russian Society of Cardiology. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2020;25(11):4076. (In Russ.) DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076
 22. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2021;26(7):4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594 Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu. et al. Fibrillation and atrial flutter. Clinical Guidelines 2020. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2021;26(7):4594. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594
 23. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации 2021 / Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend Bronchial asthma. Clinical Recommendations 2021 / Russian Respiratory Society, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Union of Pediatricians of Russia. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend
 24. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации 2021 / Российское респираторное общество. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2 Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations 2021 / Russian Respiratory Society. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2
 25. Гастрит и дуоденит. Клинические рекомендации 2021 / Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация «Эндоскопическое общество «РЭндО»». Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/708> Gastritis and duodenitis. Clinical guidelines 2021 / Russian Gastroenterological Association, Association "Endoscopic Society "RAndO". (In Russ.) Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/708>
 26. Синдром раздраженного кишечника. Клинические рекомендации 2021 / Российская гастроэнтерологическая Ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/190> Irritable bowel syndrome. Clinical guidelines 2021 / Russian Gastroenterological Association, Association of Coloproctologists of Russia (In Russ.) Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/190>
 27. Лекарственные поражения печени у взрослых. Клинические рекомендации 2022 / Российское научное медицинское общество терапевтов, Научное общество гастроэнтерологов России. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/747> Drug-induced liver injury (DILI) in adults. Clinical guidelines 2022 / Russian Scientific Medical Society of Therapists, Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. (In Russ.) Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/747>
 28. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinical Medicine 2021;38:101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
 29. Munblit D., Bobkova P., Spiridonova E. et al. Risk factors for long-term consequences of COVID-19 in hospitalised adults in Moscow using the ISARIC Global follow-up protocol: StopCOVID cohort study. medRxiv 2021;2 Febr. DOI: 10.1101/2021.02.17.21251895
 30. Garout M.A., Saleh S.A.K., Adly H.M. et al. Post-COVID-19 syndrome: assessment of short- and long-term post-recovery symptoms in recovered cases in Saudi Arabia. Infection 2022;50(6):1431–9. DOI:10.1007/s15010-022-01788-w
 31. Lu S., Zhou Q., Huang L. et al. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis. Ann Transl Med 2020;8(10):627. DOI: 10.21037/atm-20-3307.
 32. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA 2020;324(13):1330–41. DOI: 10.1001/jama.2020.17023
 33. Ефремов Д.О., Белобородов В.Б. Роль и место патогенетической терапии глюкокортикостероидными гормонами в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Терапевтический архив 2021;93(11):1395–400. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201184
 34. Efremov D.O., Beloborodov V.B. The role and place of pathogenetic therapy with glucocorticosteroid hormones in the treatment of patients with novel coronavirus infection (COVID-19). Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic Archive 2021;93(11):1395–400. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201184
 35. Li J., Liao X., Zhou Y., et al. Association between glucocorticoids treatment and viral clearance delay in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2021;21(1):1063. DOI:10.1186/s12879-021-06548-z
 36. Глазанова Т.В., Шилова Е.Р. Нарушения в системе иммунитета после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Журнал инфектологии 2022;14(4):26–37. DOI:10.22625/2072-6732-2022-14-4-26-37 Glazanova T.V., Shilova E.R. Immune system disturbances after a new coronavirus infection COVID-19. Zhurnal infektologii = Journal Infectology. 2022;14(4):26-37. (In Russ.]. DOI:10.22625/2072-6732-2022-14-4-26-37
 37. Борисова Е. О. Клиническая фармакология парентеральных форм глюкокортикостероидов. Лечебное дело 2007(3):17–23. Borisova E. O. Clinical pharmacology of parenteral forms of glucocorticosteroids. Lechebnoe delo = Medical Business 2007(3):17–23.
 38. Malkova A., Kudryavtsev I., Starshinova A. et al. Post COVID-19 syndrome in patients with asymptomatic/mild form. Pathogens 2021;10(11):1408. DOI:10.3390/pathogens10111408
 39. Shuwa H.A., Shaw T.N., Knight S.B. et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. Clin. Translational Report 2021;2(6):720-35. DOI:10.1016/j.medj.2021.03.013
 40. Maamari K.A., Busaidi I.A., Kindi M.A. et al. Short and long-term immune changes in different severity groups of COVID-19 disease. Int J Inf Dis 2022;122:776-84. DOI:10.1016/j.ijid.2022.07.026
 41. Haunhorst S., Bloch W., Javelle F. et al. A scoping review of regulatory T cell dynamics in convalescent COVID-19 patients – implications for Long COVID? medRxiv; 2022;4 Oct. DOI:10.1101/2022.10.04.22280642

Вклад авторов:

Н.С. Асфандиярова: разработка проекта, сбор материала (анкетирование пациентов, исследование клеточного иммунитета), написание статьи;

Е.В. Филиппов: написание статьи;

О.В. Дашкевич: сбор материала (обследование пациентов);

А.Г. Якубовская: сбор материала (обследование пациентов);

К.А. Мосейчук: сбор материала (обследование пациентов);

Н.С. Журавлева.: сбор материала (обследование пациентов);

С.А. Куликов: сбор материала (обследование пациентов);

Е.Н. Федяева: сбор материала (идентификация антител к коронавирусу)

Authors' contributions:

N.S. Asfandiyyarova: project development, collection of the material (patient questionnaire collection, cellular immunity study), writing the article text;

E.V. Philippov: writing article text;

O.V. Dashkevich: collection of the material (clinical examination of patients);

A.G. Yakubovskaya: collection of material (clinical examination of patients);

K.A. Moseychuk: collection of material (clinical examination of patients);

N.S. Zhuravleva: collection of material (clinical examination of patients);

S.A. Kulikov: collection of material (clinical examination of patients);

E.N. Fedyayeva: collection of material (identification of antibodies to coronavirus)

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.С. Асфандиярова / N.S. Asfandiyyarova: <https://orcid.org/0000-0002-2025-8119>

Е.В. Филиппов / E.V. Philippov: <https://orcid.org/0000-0002-7688-7176>

О.В. Дашкевич / O.V. Dashkevich: <https://orcid.org/0000-0002-6383-5078>

А.Г. Якубовская / A.G. Yakubovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-6994-1947>

К.А. Мосейчук / K.A. Moseychuk: <https://orcid.org/0000-0002-4444-2439>

Н.С. Журавлева / N.S. Zhuravleva: <https://orcid.org/0000-0002-9478-3629>

С.А. Куликов / S.A. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0001-8264-6689>

Е.Н. Федяева / E.N. Fedyayeva: <https://orcid.org/0000-0003-1301-3997>

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

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

Финансирование. Тема НИР утверждена 8.04.2021 г. на заседании научно-планового совета ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (протокол № 8).

Funding. The research topic was approved at the meeting of scientific planning council of I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of Ministry of Health of Russia on April 8, 2021 (Protocol No 8).

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (протокол № 9 от 05.04.2021 г.).

The study protocol was approved by the committee on biomedical ethics of I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of Health of Russia (Protocol No 9 of April 5, 2021).

Статья поступила: 26.09.2022. Принята в печать: 30.12.2022.

Article submitted: 26.09.2022. Accepted for publication: 30.12.2022.

РЕЦИДИВЫ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ПОЛИМИАЛГИЕЙ ВО ВРЕМЯ РЕДУКЦИИ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

Н. В. Бунчук

ООО «Клиника “Сесиль+”»; Россия, 125047 Москва, 1-й Тверской-Ямской переулок, 13/5

Контакты: Николай Васильевич Бунчук nbunchuk@yandex.ru

Приведен анализ причин повторного возникновения болевого синдрома у пациентов с ревматической полимиалгией (РП) на фоне снижения дозы глюкокортикоидов (ГК). Выделены истинные обострения, возникающие вследствие рецидива основного заболевания, и псевдообострения, когда возобновление болевого синдрома обусловлено не воспалением, а другими причинами – стероидной миопатией или хронической надпочечниковой недостаточностью (НН). Рассматривается опыт применения тоцилизумаба, ингибитора рецепторов интерлейкина-6, как стероидосберегающего средства у больных РП. Указываются факторы, способствующие развитию болевого синдрома, который может имитировать обострения РП (сопутствующие миофасциальные боли, дефицит витамина D и др.). Подробно обсуждается методика диагностики НН у пациентов, получающих терапию ГК. Приводятся рекомендации о рациональной терапии НН, в том числе в острых случаях.

Ключевые слова: ревматическая полимиалгия, лечение глюкокортикоидами, тоцилизумаб, хроническая надпочечниковая недостаточность, стероидная миопатия

Для цитирования: Бунчук Н.В. Рецидивы болевого синдрома у больных ревматической полимиалгией во время редукции терапии глюкокортикоидами. Клиницист 2022;16(4):27–32. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K670

Relapses of pain syndrome in patients with polymyalgia rheumatica during reduction of glucocorticoid therapy

N. V. Bunchuk

The Cecil+ Clinic; 13/5, 1st Tverskoy-Yamskoy Pereulok, Moscow 125047, Russia

Contacts: Nikolay Vasil'evich Bunchuk nbunchuk@yandex.ru

An analysis of causes leading to pain recurrence in patients with polymyalgia rheumatica (PR) after tapering down the dose of glucocorticosteroids (GCS) is presented. True exacerbations resulting from the main disease recurrence and pseudo-exacerbations when the resumption of pain syndrome is not due inflammation but because of other causes – steroid myopathy or chronic adrenal insufficiency (AI) are identified. The experience of using tocilizumab, an inhibitor of interleukin-6 receptors, as steroid-sparing agent in patients with PR is considered. The factors contributing to pain syndrome development, which can mimic exacerbations of PR (associated myofascial pain, vitamin D deficiency, etc.) are indicated. The methodology for AI diagnosis in patients receiving GCS therapy is discussed in detail. Recommendations for the rational AI therapy including acute cases are given.

Keywords: polymyalgia rheumatica, glucocorticoid treatment, tocilizumab, chronic adrenal insufficiency, steroid myopathy

For citation: Bunchuk N.V. Relapses of pain syndrome in patients with polymyalgia rheumatica during reduction of glucocorticoid therapy. Klinitsist = The Clinician 2022;16(4):27–32. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K670

Введение

У пациентов с ревматической полимиалгией (РП) после развития стойкой клинико-лабораторной ремиссии, вызываемой «подавляющей» дозой глюкокортикоидов (ГК), во время последующего ее снижения или

вскоре после отмены этих препаратов нередко (примерно у 50 %) возобновляются боли в плечевом и тазовом поясе и/или в области шеи, т. е. в тех зонах, где они возникли первоначально. Нужно заметить, что учащение рецидивов – это повсеместно фиксируемая

в последние годы эволюция течения РП. Ранее же считалось, что излечение заболевания наступает у большинства пациентов уже в результате первого цикла терапии ГК. Возврат болевого синдрома может наблюдаться неоднократно и затягивать стероидную терапию, неизбежно индуцируя или усиливая уже имеющиеся побочные явления, обусловленные гиперкортицизмом.

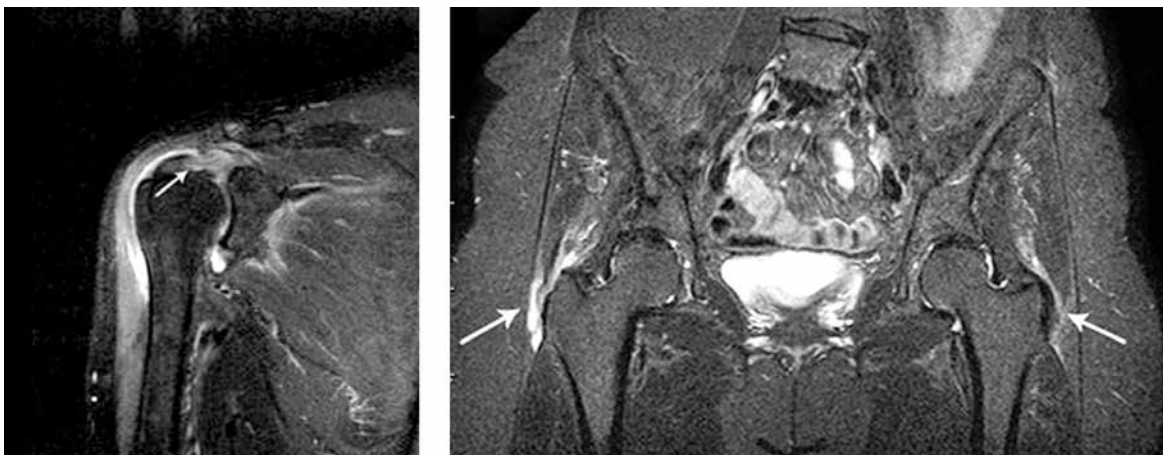
Отличия рецидива болевого синдрома от дебюта болезни состоят в том, что возобновляющиеся боли не столь интенсивны, не всегда симметричны, часто наблюдаются только в 1–2 анатомических областях и, как правило, не сопровождаются ограничениями движений в плечевых и тазобедренных суставах, что свойственно началу заболевания. Причины повторов болей при РП могут быть разными.

Истинные обострения ревматической полимиалгии

Возможны истинные обострения болезни, сопровождающиеся повышением показателей активности воспаления и подтверждающиеся типичными для активной РП изменениями на магнитно-резонансной томографии (МРТ) (см. рисунок) и/или на позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) в классических зонах болей (энтезит, бурсит, артрит) или присоединением гигантоклеточного артериита (ГКА). Повышение дозы ГК (или возобновление лечения) в такой ситуации приводит к устранению обострения. Но одновременно ухудшается переносимость терапии. Поэтому уже длительное время актуален вопрос о стероидозамещающих лекарственных средствах. Делались попытки решить проблему повторных обострений РП с помощью препаратов, успешно применяющихся при ревматоидном

артрите, таких как метотрексат (МТ), лефлуномид, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа. Но устойчивых положительных результатов получено не было, добиться прекращения терапии ГК удавалось лишь у отдельных больных. В плацебо-контролируемых исследованиях статистически значимого превосходства МТ, инфликсимаба и этанерцепта над плацебо (т.е. монотерапии ГК) в отношении стероидосберегающего эффекта установлено не было [1].

В последнее время перспективным стероидосберегающим средством при РП считается тоцилизумаб (ТЦ) – моноклональное антитело, блокирующее рецепторы к интерлейкину-6. В нескольких открытых исследованиях показано, что комбинация ТЦ и ГК сокращала длительность стероидной терапии и чаще приводила к ее прекращению по сравнению с монотерапией кортикостероидами [2]. Например, в открытом ретроспективном исследовании сравнивались результаты лечения преднизолоном в комбинации с ТЦ (5 пациентов), одним преднизолоном (177 пациентов) и преднизолоном в комбинации с МТ (32 пациента) [3]. МТ и ТЦ назначались пациентам с повторными обострениями болезни, длительность РП до начала применения этих препаратов равнялась соответственно 8,9 и 21,3 мес. Пациенты были сопоставимы по основным исходным демографическим и клинико-лабораторным показателям, а также по начальной средней суточной дозе преднизолона (15 мг). Медиана дозы МТ составляла 8 мг в неделю, а ТЦ применялся внутривенно в дозе 8 мг на 1 кг массы пациента каждые 4 нед. Общая длительность использования МТ и ТЦ равнялась соответственно 26,6 и 26,0 мес. К концу наблюдения доза преднизолона у пациентов, получавших ТЦ, была существенно меньше по сравнению с группами, в которых использовалась монотерапия ГК или ГК



Типичные изменения при магнитно-резонансной терапии (режим T2-STIR) у пациентов с ревматической полимиалгией: слева – выпот в субдельтовидной сумке и аксиллярном завороте капсулы плечевого сустава, а также отек надостной мышцы (показано стрелкой; наблюдение А.Г. Бочковой); справа – отек сухожилий средней и малой ягодичной мышцы (показано стрелками), вертельный бурсит справа
 Typical changes in magnetic resonance therapy (T2-STIR mode) in patients with polymyalgia rheumatica: on the left – effusion in the subdeltoid bursa and in the recessus axillaris of the shoulder joint capsule, as well as swelling of the supraspinatus muscle (shown by the arrow; observation by A.G. Bochkova); on the right – swelling of the gluteus medius and gluteus minimus muscles (shown by the arrows), trochanter bursitis on the right

в комбинации с МТ, а отменить преднизолон в случае добавления ТЦ удавалось существенно чаще (у 80 % пациентов), чем в остальных группах (у 18,8 и 27,7 % пациентов соответственно).

В единственном пока двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ТЦ применялся у пациентов с РП в дозе 162 мг подкожно раз в неделю в течение 16 нед [4]. Рандомизация для применения ТЦ или плацебо проводилась после предварительного стандартного лечения преднизолоном в течение 11 нед (начиная с дозы 20 мг в день с последующим ее снижением и отменой препарата). Было показано, что к концу 16-нед терапии ТЦ достичь ремиссии болезни с отменой преднизолона удалось у 63,2 % пациентов, а в контрольной группе (преднизолон и плацебо, имитирующее ТЦ) – только у 11,8 % пациентов (различие статистически значимо, $p = 0,002$). Использование ТЦ позволило также статистически значимо уменьшить суммарную дозу преднизолона.

Особый интерес вызывает применение ТЦ при РП в виде монотерапии, без добавления ГК. Таких исследований пока немного. В одном из них у 20 пациентов с РП оценивались результаты 3 инфузий ТЦ (8 мг на 1 кг массы тела пациента раз в 4 нед) [5]. Основным показателем эффективности был индекс активности (ИА) РП, оценивавшийся на основании комбинации результатов ряда клинических и лабораторных тестов [6]. РП считалась активной, если счет ИА был более 10, и очень активной, если этот показатель превышал 17. Ремиссии РП соответствовал счет от 0 до 1,5. Монотерапия ТЦ приводила к быстрому снижению ИА. Уже через 2 нед после первой инфузии медиана ИА снижалась примерно вдвое (с 36,6 до 19,7), медиана С-реактивного белка (СРБ) – с 65,1 до 0,5 мг/дл, а медиана скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – с 51,0 до 7,5 мм/ч. Активность болезни уменьшалась медленнее, чем при лечении ГК. Низкий (≤ 10) ИА отмечен через 2 нед у 3 (15 %) пациентов, через 4 нед – у 9 (65 %), а через 8 нед – у 13 (65 %) пациентов. Через 4 нед после последней инфузии ТЦ (к 12 нед) у всех пациентов достигнут очень низкий ИА (медиана составляла 4,5 балла, колебания – от 3,2 до 6,8), уровни СРБ и СОЭ стали нормальными. В период применения ТЦ не потребовалось неотложных лечебных действий (назначения ГК). Однако полной ремиссии болезни (судя по ИА) не наблюдалось. С 12 нед после прекращения введения ТЦ у всех пациентов начата терапия преднизолоном в небольшой суточной дозе (медиана 12 мг). Контроль осуществлялся каждые 4 нед. Если ИА был низким, доза преднизолона снижалась на 1 мг каждые 2 нед. Обострений РП в этот период не было. К 24 нед наблюдения медиана ИА продолжала снижаться (с 4,5 до 0,95), у всех пациентов была достигнута ремиссия болезни, стероидная терапия не прекращена только у 4 пациентов, у них сохранялись минимальные дозы преднизона. В последующем наблюдении (в среднем

в течение года) обострение возникло у 1 пациента, что потребовало повторного применения ГК. В процессе наблюдения присоединения признаков ГКА не отмечалось.

В 2022 г. опубликован метаанализ 8 исследований терапии ТЦ при РП [2]. Сделан вывод об эффективности ТЦ как стероидозамещающего средства. Переносимость ТЦ расценена как удовлетворительная. Наблюдавшиеся нежелательные явления были ожидаемыми (инфекции, цитопении, дислипидемия), нечастыми и относительно нетяжелыми. Вместе с тем указывалось, что ТЦ не всегда приводит к ремиссии РП и что во время применения этого препарата возможны обострения болезни. По мнению авторов этого метаанализа, эффективность ТЦ в качестве монотерапии изучена пока недостаточно.

Таким образом, ТЦ рассматривается в настоящее время как потенциально эффективный препарат для лечения РП, который может быть применен совместно с ГК в следующих ситуациях:

- 1) сразу после установления диагноза у пациентов с высоким риском серьезных осложнений от ГК (сахарный диабет, артериальная гипертензия, остеопороз и др.);
- 2) в ходе уже начатой стероидной терапии в случае развития указанных выше осложнений;
- 3) у пациентов с повторяющимися обострениями РП, возникающими во время снижения дозы ГК.

ТЦ для лечения РП официально пока не зарегистрирован, в инструкциях компании-производителя препарата РП в число показаний не входит (в отличие от ГКА, при котором ТЦ рекомендуется в качестве стероидозамещающего средства).

Псевдообострения ревматической полимиалгии

Возобновление болей у пациентов с РП во время снижения дозы или отмены ГК могут происходить и по другим причинам. Их можно объединить под названием «псевдообострения». В таких случаях нет повышения СОЭ и СРБ и признаков воспаления суставов, синовиальных сумок и энтезов в области плечевого и тазового пояса на МРТ. Одна из причин псевдообострений – это **стероидная миопатия**, известное и нередкое осложнение длительного применения ГК. Характеризуется в большей степени мышечной слабостью, а не болями. Типичны затруднения при вставании с низкого кресла и присаживании на него (нужно помогать себе руками), а также при ходьбе по лестнице. Болевые ощущения в этих случаях объясняются сопутствующими миофасциальными нарушениями и/или дефицитом витамина D, гипотиреозом, остеопоротическими переломами позвоночника, побочными действиями одновременно применяющихся статинов. При стероидной миопатии не повышаются «мышечные» ферменты (креатинфосфокиназа, альдолаза,

трансаминазы, лактатдегидрогеназа), нет изменений при электромиографии, некрозов и воспаления при морфологическом исследовании скелетных мышц. Повышение дозы ГК не устраняет мышечную слабость и боли, а, напротив, усиливает их. Эффективного лечения стероидной миопатии не разработано. Стремятся к завершению терапии ГК с помощью стероидосберегающих лекарственных средств. Рекомендуется переход на альтернирующий режим приема ГК (применение препаратов в удвоенной суточной дозе через день), если это не приводит к активизации РП в дни перерыва. Используются нестероидные «анаболические» препараты (креатин, глутамин, мельдоний, хотя их эффективность должным образом не доказана) и корректоры выявленных метаболических нарушений.

Еще одной причиной возобновления болевого синдрома может быть и *хроническая надпочечниковая недостаточность* (НН), обусловленная длительной терапией ГК. Судя по лабораторным данным (определение уровня кортизола в крови после стимуляции адренокортикотропным гормоном (АКТГ), она наступает примерно у половины пациентов, длительно принимающих ГК по любым показаниям, после снижения суточной дозы до той величины (обычно не более 5 мг преднизолона), которая перестает компенсировать подавленный синтез эндогенного кортизола надпочечниками. Клинические проявления индуцируемой стероидной терапией НН редки и неспецифичны: общая слабость, снижение аппетита, похудание, тошнота, рвота и боль в животе, а также боль в мышцах и суставах [7]. Иногда наблюдаются лабораторные нарушения: гипонатриемия, гиперкальциемия, азотемия, анемия, эозинофилия. В одном из исследований установлено, что ни у одного из 7 пациентов с РП, сопровождающейся НН (диагноз устанавливался на основании лабораторных данных), клинических симптомов, характерных для НН, не было, но у 2 из них ранее отмечались трудности при попытках снижения поддерживающей дозы ГК: возникало чувство общего нездоровья или чрезмерная усталость; уровень СРБ при этом не повышался [8]. Интерпретация жалоб пациентов с РП в случае развития НН в период снижения дозы ГК может затрудняться наличием признаков лекарственного гиперкортицизма, сохраняющихся вследствие предыдущей длительной глюкокортикоидной терапии. При внезапном и резком уменьшении уровня кортизола в крови (стресс, инфекция, внезапная отмена ГК) может развиваться надпочечниковый криз, иногда приводящий к смерти пациентов. Увеличение дозы ГК у пациентов с НН будет улучшать самочувствие, но повторное снижение поддерживающей дозы обычно приводит к рецидиву симптомов.

Диагностика НН осуществляется лабораторно. Проводится определение уровня кортизола в сыворотке с соблюдением нескольких существенных условий:

- Диагностика НН целесообразна, только если суточная доза преднизолона не превышает 5 мг (для метилпреднизолона 4 мг), причем длительность применения этой дозы должна составлять не менее 1–4 нед, иначе результаты исследования могут быть искусственно завышены.
- Перед проведением лабораторного исследования преднизолон или метилпреднизолон, длительность действия которых составляет от 12 до 36 ч, должны отменяться как минимум за 48 ч. Поскольку в этом случае можно ожидать усиления проявлений РП (или развития синдрома отмены), рекомендуется заранее, за 1–4 нед, заменить эти препараты гидрокортизоном для приема внутрь. Длительность действия гидрокортизона короче и составляет 8–12 ч. Это позволяет отменять его за 24 ч до исследования (а не за 48 ч, как в случае применения других ГК). Доза 20 мг гидрокортизона, принимаемого внутрь, эквивалентна дозе 5 мг преднизолона (4 мг метилпреднизолона). Суточная доза гидрокортизона обычно разделяется на 2 приема – 15 мг утром и 5 мг после обеда.
- Взятие крови должно проводиться не позднее 9 ч утра.

Результаты оцениваются следующим образом: если уровень кортизола в сыворотке составляет менее 100 нмоль/л (3,6 мкг/дл), наличие НН не вызывает сомнений, если значения равны 100–270 нмоль/л (3,6–10 мкг/дл), НН считается вероятной, если же концентрации кортизола – 270–350 нмоль/л (10–12,7 мкг/дл), НН признается возможной, но маловероятной. Наконец, если уровень кортизола превышает 350 нмоль/л (12,7 мкг/дл), НН отсутствует. Нужно учитывать, что на уровни кортизола в крови могут влиять индивидуальные особенности циркадного ритма его синтеза, а также особенности разных тест-систем. Концентрация кортизола в крови может повышаться в случае сопутствующего применения эстрогенов и снижаться при уменьшении уровня альбумина и кортизол-связывающего глобулина (например, при серьезных заболеваниях печени).

Более надежным методом оценки синтеза кортикостероидов является стимуляционная проба с применением синтетического 1–24-АКТГ. После определения исходного уровня кортизола в сыворотке препарат в дозе 250 мкг вводят внутривенно (в/в) и через 30 и 60 мин берут пробы крови для определения концентрации кортизола. В норме через 30 мин после стимуляции АКТГ уровень кортизола составляет более 350–550 нмоль/л (12,7–20 мкг/дл), а через 60 мин – более 380–500 нмоль/л (13,8–18,1 мкг/дл). В связи с отсутствием синтетического 1–24-АКТГ для в/в введения в РФ используют пролонгированный синтетический 1–24-АКТГ в виде суспензии. Его вводят в/м пациенту вечером, накануне исследования (в 21–22 ч), в дозе 250–1000 мкг (0,25–1 мл), а на следующее утро,

в 8–9 ч, определяют уровень кортизола плазмы. На наличие НН указывает пиковый уровень кортизола менее 500 нмоль/л (18 мкг/мл) [9].

Существуют другие стимуляционные тесты, где вместо АКТГ используются инсулин (пожилым пациентам этот тест противопоказан из-за опасности гипогликемии), глюкагон или метирапон, но они неудобны и должны проводиться в стационаре.

Оценка функции коры надпочечников у пациентов с РП (а также у пациентов с ГКА), получавших стероидную терапию, проводилась в нескольких исследованиях. В одном из них у пациентов с РП, получавших преднизолон не менее 5 мес (суточная доза 2,5–10 мг), НН обнаружена у 7 (15 %) пациентов из 37 [7]. В другом исследовании НН выявлена у 47,4 % больных РП, длительно получавших ГК [10]. Еще в одном исследовании недостаточный ответ на стимуляцию АКТГ установлен у 76,5 % пациентов с РП, получавших ГК не менее 6 мес [11].

Если у больного РП установлена НН, дальнейшее снижение дозы ГК не проводится. Рекомендуется заменить обычно применяющиеся препараты средней длительности действия (преднизолон, метилпреднизолон) на гидрокортизон для приема внутрь (2 или 3 приема в день) [12, 13]. По мнению эндокринологов, относительно короткое действие гидрокортизона способствует восстановлению функции оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники в промежутках между приемами препарата [14]. Суточная доза гидрокортизона устанавливается индивидуально и с учетом той дозы ГК, которая применялась в период исследования уровня кортизола в крови. В дальнейшем подбирается доза препарата, которая минимально достаточна для поддержания ремиссии РП. Минералокортикоиды при НН, индуцируемой ГК, не используются.

После прекращения длительной терапии ГК восстановление угнетенной функции оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники происходит у преобладающего большинства пациентов в срок до 12–20 мес, хотя в отдельных случаях на это уходит до 2–4 лет. Сначала (через 2–5 мес) нормализуется уровень АКТГ, затем (через 6–9 мес) – уровни кортизола в крови в ранние утренние часы. Концентрация кортизола в крови после стимуляции нормализуется позже [15]. Повторная оценка функции коры надпочечников у пациентов с НН проводится обычно не чаще чем раз в 6 мес. Считается, что, если через 4 года восстановления не происходит, в дальнейшем нормализация этой функции маловероятна.

У пациентов с РП процесс восстановления функции коры надпочечников не изучался, но одно такое исследование проведено при ГКА [16]. У 150 пациентов в среднем через 51 мес после начала терапии преднизолоном, когда его поддерживающая суточная доза составляла не более 5 мг, проводился тест со стимуляцией АКТГ. Показано, что должного увеличения уровня

кортизола не происходило у 74 (49 %) пациентов из 150. Медленное снижение дозы преднизона продолжено, и у пациентов с НН проводилась ежегодная повторная оценка функции коры надпочечников. Каждый год число пациентов с сохраняющейся НН уменьшалось примерно на половину, так что через 3 года НН осталась только у 7 пациентов. Таким образом, функция коры надпочечников за весь период наблюдения (51 мес) не нормализовалась только у 5 % пациентов.

Нельзя забывать о профилактике острой нехватки ГК с развитием критических состояний у больных хронической НН, что особенно реально в первые 30 дней после прекращения стероидной терапии. В соответствии с рекомендациями Ассоциации анестезиологов и Общества эндокринологии Великобритании, для предотвращения острой НН у пациентов, получающих ГК (а также в течение первых месяцев после их отмены) в случае проведения больших операций рекомендуется быстрая в/в инфузия гидрокортизона в дозе 100 мг, а затем поддерживающая длительная инфузия этого препарата (200 мг в течение 24 ч). На следующий день вводится такая же поддерживающая доза. После сложных хирургических операций секреция кортизола возвращается к исходной примерно через 5 дней. Перед проведением малых хирургических операций вводят в/в гидрокортизон в дозе 25 мг. В первый день серьезной острой болезни, требующей постельного режима и/или применения антибиотиков или сопровождающейся высокой лихорадкой, суточная доза принимаемых внутрь ГК должна повышаться вдвое или втрое. Если пациент не может принимать ГК перорально (например, вследствие острого гастроэнтерита, значительной травмы, нарушений сознания), ГК должны вводиться парентерально (гидрокортизон 50 мг каждые 6 ч, метилпреднизолон 40 мг каждые 12 ч или дексаметазон 4 мг каждые 24 ч).

Заключение

На практике многие пациенты с РП после нескольких неудачных попыток прекращения глюкокортикоидной терапии предпочитают сохранять небольшую дозу ГК, чувствуя себя относительно комфортно и не испытывая ограничений, возникающих при повторении болей. Иное дело – лечащий врач, который понимает, что со временем у такого пациента будут развиваться серьезные издержки кортикостероидной терапии, требующие наращивания известных корректирующих мер (антиостеопоротические и антигипертензивные препараты, операции по поводу прогрессирующей катаракты и др.). К присоединению тоцилизумаба следует стремиться (если позволяют финансовые возможности пациента) уже в самом начале лечения, когда имеются серьезные сопутствующие заболевания, утяжеляющиеся после начала терапии ГК. Применение тоцилизумаба целесообразно и в случае повторных истинных обострений болезни. Рекомендуется оценивать возможный

вклад в развитие повторяющегося болевого синдрома других заболеваний (стероидная миопатия, миофасциальный болевой синдром, прием статинов и др.), а также хронической НН.

Рекомендуется также иметь в виду, что упорно повторяющиеся обострения заболевания (как и сама РП) могут

быть иногда следствием паранеопластического синдрома. У таких больных нужно проводить более глубокое обследование с применением ПЭТ/КТ. Этот метод полезен и для объективизации скрыто протекающего ГКА, часто сочетающегося с РП и являющегося одной из причин кажущейся неэффективности стандартной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бунчук Н.В. Ревматические заболевания пожилых (Избранные). 3-е изд., доп. М., МЕДпресс-информ, 2020. ISBN 978-5-00030-755-7.
Bunchuk N.V. Rheumatic diseases of the elderly (Selected). 3rd ed., add. Moscow: MEDpress-inform, 2020. (In Russ.)
2. Farinango M., Ansary A., Dakka A. et al. Is Tocilizumab Effective and Safe in Polymyalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteritis With Polymyalgia Rheumatica? *Cureus* 2022;14(8):e27606. DOI: 10.7759/cureus.27606
3. Izumi K., Murata O., Higashida-Konishi M. et al. Steroid-Sparing Effect of Tocilizumab and Methotrexate in Patients with Polymyalgia Rheumatica: A retrospective cohort study. *J Clin Med* 2021;10(13):2948. DOI: 10.3390/jcm10132948.
4. Bonelli M., Radner H., Kerschbaumer A. et al. Tocilizumab in patients with new onset polymyalgia rheumatica (PMR-SPARE): a phase 2/3 randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81(6):838–44. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221126
5. Devauchelle-Pensec V., Berthelot J.M., Cornec D. et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(8):1506–10. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208742
6. Leeb B.F., Rintelen B., Sautner J. et al. The polymyalgia rheumatica activity score in daily use: proposal for a definition of remission. *Arthritis Rheum* 2007;57(5):810–5. DOI: 10.1002/art.22771
7. Borresen S.W., Thorgrimsen T.B., Jensen B. et al. Adrenal insufficiency in prednisolone-treated patients with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis – prevalence and clinical approach. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(10):2764–73. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa011
8. Bancos I., Hahner S., Tomlinson J., Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(3):216–26. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70142-1
9. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект). *Consilium Medicum* 2017;19(4):8–19.
Melnichenko G.A., Troshina E.A., Yukina M.Yu. et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency in adult: a Russian Association of Endocrinology Clinical Practice Guideline (project). *Consilium Medicum* 2017;19(4):8–19. (In Russ.)
10. Ješe R., Ambrožič A., Markez S. et al. Comment on: Adrenal insufficiency in prednisolone-treated patients with polymyalgia rheumatica or giant cell arteritis – prevalence and clinical approach. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(10):e77. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa245
11. Kasahara A., Kida T., Hirano A. et al. Risk of Adrenal Insufficiency in Patients with Polymyalgia Rheumatica Versus Patients with Rheumatoid Arthritis: A cross-sectional study. *Mod Rheumatol* 2022;32(5):891–8. DOI: 10.1093/mr/roab091
12. Borresen S.W., Klose M., Baslund B. et al. Adrenal insufficiency is seen in more than one-third of patients during ongoing low-dose prednisolone treatment for rheumatoid arthritis. *Eur J Endocrinol* 2017;177(4):287–95. DOI: 10.1530/EJE-17-0251
13. Broersen L.H., Pereira A.M., Jørgensen J.O. et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(6):2171–80. DOI: 10.1210/jc.2015-1218
14. Pelewicz K., Miśkiewicz P. Glucocorticoid Withdrawal – An overview on when and how to diagnose adrenal insufficiency in clinical practice. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(4):728. DOI: 10.3390/diagnostics11040728
15. Graber A.L., Ney R.L., Nicholson W.E. et al. Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:11–6. DOI: 10.1210/jcem-25-1-11
16. Jamilloux Y., Liozon E., Pugno G. et al. Recovery of adrenal function after long-term glucocorticoid therapy for giant cell arteritis: a cohort study. *PLoS One* 2013;8(7):e68713. DOI: 10.1371/journal.pone.0068713

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author has no conflict of interest to declare.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The study was conducted without sponsorship.

ORCID автора / ORCID of author

Н.В. Бунчук / N.V. Bunchuk: <https://orcid.org/0000-0002-4728-400X>

Статья поступила: 22.09.2022. **Принята к публикации:** 30.12.2022.
Article submitted: 22.09.2022. **Accepted for publication:** 30.12.2022.

СЛУЧАЙ ПОЛИМОРФНОГО ЛЕЙКОЦИТОКЛАСТИЧЕСКОГО ВАСКУЛИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С НЕОПЛАЗИЕЙ ПОЧКИ

А.А. Клименко¹, Н.А. Шостак¹, А.С. Гаффарова¹, А.А. Кондрашов¹, Е.И. Шмидт^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова»; Россия, 119049 Москва, Ленинский просп., 8

Контакты: Алеся Александровна Клименко aaklimenko@yandex.ru

Цель работы – описание клинического случая полиморфного лейкоцитокластического васкулита (ПЛКВ), ставшего первым и единственным проявлением злокачественной неоплазии почки латентного течения.

Материалы и методы. Пациент К., мужчина 67 лет, госпитализирован с кардиальными жалобами, явлениями декомпенсации хронической сердечной недостаточности, дыхательной недостаточностью на фоне нижнедолевой правосторонней пневмонии. Кроме этого, при осмотре выявлены болезненные распространенные язвенные дефекты на коже нижних и верхних конечностей и живота. Помимо исследований, направленных на предмет уточнения кардиальной функции и распространенности пневмонии, проводился дифференциально-диагностический поиск для уточнения генеза язвенно-некротических высыпаний с исключением системного васкулита (СВ), онкологического заболевания (в том числе гематологического) и сепсиса.

Результаты. При клинико-иммунологическом обследовании данных о системном заболевании соединительной ткани и СВ не выявлено. При мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с двойным контрастированием обнаружена злокачественная неоплазия левой почки T2aN1M0 латентного течения. ПЛКВ расценен как паранеопластическая реакция на выявленное онкозаболевание. В связи с прогрессированием васкулита и отказом пациента от хирургического вмешательства назначены глюкокортикоиды в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение 14 дней с постепенной дэскалацией, на фоне приема которых отмечалась положительная динамика.

Заключение. Описание данного клинического случая служит демонстрацией необходимости онкологического поиска при выявлении васкулита с целью своевременной диагностики злокачественного новообразования.

Ключевые слова: паранеопластический процесс, полиморфный лейкоцитокластический васкулит, злокачественная неоплазия, хроническая сердечная недостаточность, опухоль почки

Для цитирования: Клименко А.А., Шостак Н.А., Гаффарова А.С. и др. Случай полиморфного лейкоцитокластического васкулита, ассоциированного с неоплазией почки. Клиницист 2022;16(4):33–8. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K659.

A case of polymorphic leukocytoclastic vasculitis associated with renal neoplasia

A.A. Klimenko¹, N.A. Shostak¹, A.S. Gaffarova¹, A.A. Kondrashov¹, E.I. Schmidt^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8 Lenin Ave., Moscow 119049, Russia

Contacts: Alesya Aleksandrovna Klimenko aaklimenko@yandex.ru

Objective: to describe a clinical case of polymorphic leukocytoclastic vasculitis (PLCV) associated with renal neoplasia.

Materials and methods. Patient K., a man, 67 y. o., was admitted to the surgical department No. 2 of the N.I. Pirogov State Clinical Hospital No. 1 with cardiac complaints and heart failure decompensation symptoms, severe respiratory insufficiency associated right lower lobe pneumonia. Besides cardiac function evaluation and pneumonia managing there was a conducting of differential diagnostic search to clarify the genesis of ulcerative necrotic rashes among systemic vasculitis, paraneoplastic syndrome including hematologic problems and sepsis.

Results. It was no data for systemic connective tissue diseases and systemic vasculitis during clinical examination and immunological diagnostics. On contrast-enhanced multispiral computed tomography of abdomen and retroperitoneal

space there was latent malignant neoplasia of left kidney T2aN1M0. PLCV was considered to paraneoplastic syndrome associated with malignancy. Due to the progression of vasculitis and the patient's refusal of surgical treatment was prescribed GC 0.5 mg/kg/day as a result positive dynamics was noted.

Conclusion. This clinical case demonstrates necessity of providing examination aimed at malignancy excluding for early neoplasm's detecting for patients with vasculitis.

Key words: paraneoplastic process, polymorphic leukocytoclastic vasculitis, neoplasia, chronic heart failure

For citation: Klimenko A.A., Shostak N.A., Gaffarova A.S. et al. A case of polymorphic leukocytoclastic vasculitis associated with renal neoplasia. *Klinitsist = The Clinician* 2022;16(4):33–8. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K659.

Введение

Распространенность паранеопластического васкулита (ПНВ) составляет 2–5 % всех случаев васкулита. При гематологических заболеваниях ПНВ встречается с частотой 1 к 1800, при солидных опухолях — 1 к 80 тыс. случаев [1, 2]. Наиболее частым вариантом ПНВ выступает паранеопластический полиморфный лейкоцитокластический васкулит (ПЛКВ), или полиморфный дермальный васкулит, который составляет 50–60 % всех ПНВ [2]. В большинстве случаев встречается идиопатический вариант ПЛКВ (50 %), реже ПЛКВ проявляется на фоне инфекционных заболеваний (15–20 %), воспалительных процессов различного генеза (15–20 %), а также при токсических (в т. ч. медикаментозных) воздействиях (10–15 %) [3]. В структуре ПЛКВ на ПНВ приходится 5 %, что не исключает проведение онкологического поиска при выявлении данного вида васкулита.

Развитие ПЛКВ ассоциировано с формированием депозитов иммунных комплексов в стенках мелких сосудов (капилляров и венул), активацией системы комплемента и стимуляцией провоспалительными цитокинами (интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли (ФНО) α) [2, 4].

Клиническая картина ПЛКВ представлена кожными билатеральными эритематозными высыпаниями (диаметр 1–10 мм) с пальпируемой пурпурой на нижних конечностях и ягодицах (одностороннее поражение встречается редко). Возможно образование геморрагических везикул, булл, пустул, узелков и язв. Высыпания возникают через 1–3 нед после воздействия триггерного фактора одномоментно или циклически, находясь на разных стадиях развития; протекают бессимптомно или с ощущениями зуда и жжения [5, 6]. Внекожные проявления ПЛКВ наблюдаются у 30 % пациентов и ограничены неспецифическими конституциональными симптомами (лихорадка, недомогание, немотивированная потеря массы тела, миалгии, артралгии). Вовлечение внутренних органов не характерно и требует проведения дальнейшего дифференциального диагностического поиска с различными патологическими процессами, в том числе с системными васкулитами [7, 8].

Ключевой аспект диагностики ПЛКВ — проведение биопсии кожи с морфологическим исследованием.

Биоптаты, взятые в первые 18–24 ч от момента появления высыпаний, обладают наибольшей диагностической ценностью, при их оценке определяется характерная морфологическая картина (деструкция сосудистой стенки, нейтрофильная инфильтрация, лейкоцитоклазия, кариорексис, экстравазация эритроцитов) [9]. При возникновении высыпаний необходимо проводить одновременно дифференциально-диагностический поиск, направленный на исключение системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) и системных васкулитов (СВ), септического процесса, вирусных гепатитов и инфекции ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) [10, 11].

Прогноз паранеопластического ПЛКВ, как правило, благоприятный, и его проявления полностью регрессируют при успешном лечении неоплазии [5, 12]. При рефрактерном и/или прогрессирующем течении возможно назначение глюкокортикоидов (ГК) в дозе 0,5–1 мг/кг с деэскалацией дозы в течение 4–6 нед. С целью стероидосбережения и/или при недостаточной эффективности ГК добавляют иммуносупрессивные препараты (азатиоприн, микофенолата мофетил, дапсон, циклофосфамид) или внутривенный иммуноглобулин [13, 14].

Цель работы состоит в представлении клинического случая полиморфного лейкоцитокластического васкулита, ставшего первым и единственным проявлением злокачественной неоплазии почки латентного течения.

Описание клинического случая

Пациент К., мужчина 67 лет, госпитализирован в терапевтическое, а затем в ревматологическое отделение с жалобами на выраженную инспираторную одышку при минимальной физической нагрузке, ощущение сердцебиения, редкий сухой кашель, отеки дистальных отделов нижних конечностей, повышение температуры тела, а также геморрагические элементы и единичные язвенно-некротические дефекты на нижних и верхних конечностях, на коже живота и спины. Из анамнеза известно, что пациент более 10 лет назад перенес инфаркт миокарда переднебоковой локализации, с 2013 г. у него наблюдаются явления хронической сердечной недостаточности (ХСН) со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до 42 %, диагностирована

постоянная форма фибрилляции предсердий. Регулярной лекарственной терапии до настоящей госпитализации не получал. За 7 дней до поступления в стационар возникла геморрагическая сыпь на правом бедре и по медиальной поверхности левого бедра, прогрессирующая в динамике с образованием язвенных дефектов и обширной зоны некроза кожи в области левого бедра.

Состояние пациента при поступлении тяжелое, температура тела 37,8 °С, отеки нижних конечностей до средней трети голени и стоп. При аускультации сердца тоны приглушены, ритм неправильный, частота сердечных сокращений 120 ударов в минуту, артериальное давление 100/60 мм рт. ст. При аускультации легких определялись ослабление дыхания справа и влажные мелкопузырчатые хрипы с преимущественной локализацией в базальных отделах легких. Частота дыхательных движений — 32 в минуту, показатель сатурации (SpO₂) 92 %.

При оценке кожных покровов обращали на себя внимание генерализованные высыпания по типу пальпируемой пурпуры на верхних и нижних конечностях, по передней поверхности грудной клетки, в области живота, спины, ягодиц на различной стадии развития с формированием участков консолидации и язвенно-некротических дефектов.

В связи с представленными клиническими симптомами выполнено в экстренном порядке ультразвуковое исследование плевральных полостей, выявлено наличие плеврального выпота объемом до 2000 мл, произведен плевроцентез справа с эвакуацией плеврального выпота.

В клиническом анализе крови определялись абсолютная лимфопения (0,9 × 10⁹/л, 14 %), нейтрофилез (78,6 %); увеличение уровня креатинина (до 135,8 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 45,8 мл/мин/1,73 м²), общего холестерина (7,6 ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (4,6 ммоль/л), значительное повышение маркеров острой фазы воспаления: С-реактивный белок (СРБ) 92,5 мг/л и скорость оседания эритроцитов 47 мм/ч. В общем анализе мочи клинически значимые изменения (эритроцитурия, лейкоцитурия, протеинурия) не зафиксированы.

После проведения пункции в нижней доле правого легкого на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки визуализировались обширная зона матового стекла с участками консолидации и правосторонний гидроторакс с расхождением плевральных листков до 20 мм (соответствует объему около 400 см³) (рис. 1). На основании клинической картины, лабораторных анализов и данных МСКТ диагностирована правосторонняя нижнедолевая пневмония, осложненная плевритом. Назначен эртапенем 1000 мг/сут внутривенно, и через 48 ч отмечены нормализация температуры тела, уменьшение выраженности кашля и одышки. При контрольной МСКТ через 7 дней определялась положительная динамика с регрессией инфильтративных изменений и отсутствием плеврального выпота.

При проведении электрокардиографии зарегистрирована фибрилляция предсердий и признаки ишемии переднебоковых отделов левого желудочка (ЛЖ). При проведении эхокардиографии выявлены снижение систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ 30 %), гипокинез переднебоковой стенки ЛЖ, дилатация всех камер сердца, преимущественно правых отделов, трикуспидальная регургитация III степени.

С целью стабилизации кардиальной функции проводилось лечение бисопрололом, эналаприлом, диуретическими препаратами спиронолактоном и фуросемидом, продолжена терапия ривароксабаном. В связи с выраженными проявлениями ХСН и недостаточным эффектом ингибиторов АПФ (ангиотензинпревращающий фермент) для контроля прогрессирования ХСН в перспективе пациенту показана терапия валсартаном и неприлизином и ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозин или эмпаглифлозин).

С учетом прогрессирования кожных изменений с формированием язвенных дефектов и некрозов, захватывающих более 50 % поверхности тела и распространяющихся в проксимальном направлении, а также выраженной болезненности и жжения в местах кожных изменений проводились обследования с целью дифференциального диагноза в рамках СВ, гематологического и лимфопролиферативного процессов, инфекций. При серологическом исследовании крови маркеры вирусных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции и антитела к *Treponema pallidum* не обнаружены. Пациент проконсультирован дерматологом, диагностирован полиморфный дермальный васкулит. Пациент проконсультирован ревматологом для исключения системного иммуновоспалительного процесса, назначено дообследование. Иммунологические маркеры АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) —

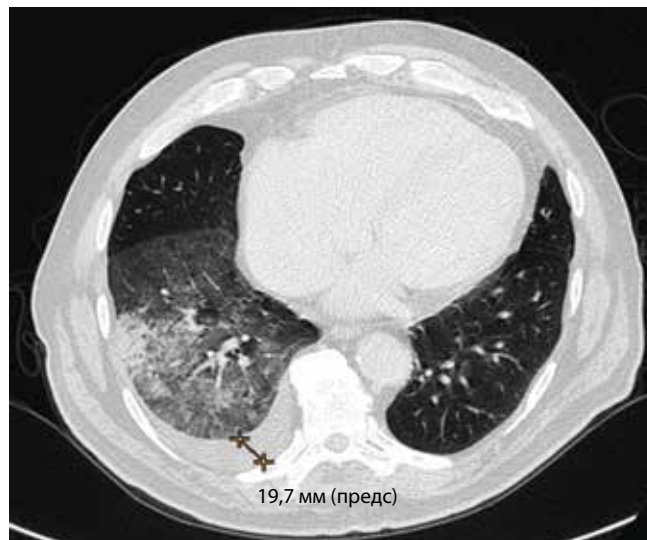


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки: правосторонняя нижнедолевая пневмония, правосторонний гидроторакс
 Fig. 1. Computed tomography of the chest: right-sided lower lobe pneumonia, right-sided hydrothorax

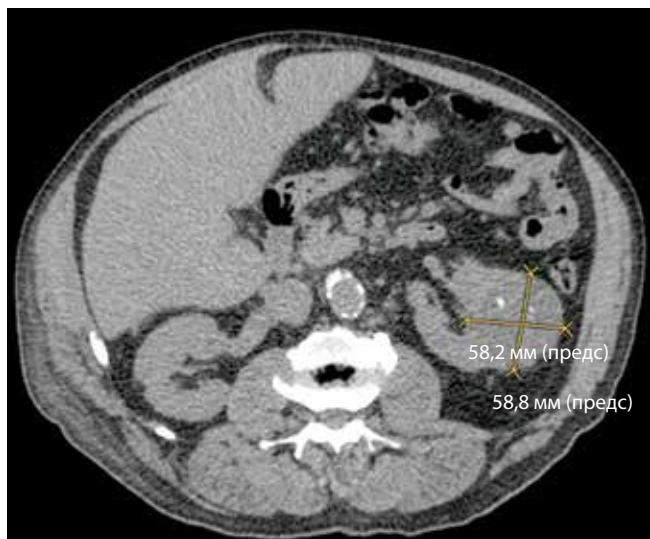


Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости: мягкотканное гиповаскулярное образование неоднородной плотности с четкими ровными контурами округлой формы с включениями кальция, деформирующее контур левой почки

Fig. 2. Computed tomography of the abdomen: soft-tissue hypovascular formation of inhomogeneous density with clear, even contours of a rounded shape with calcium inclusions, deforming the contour of the left kidney

ассоциированных васкулитов отрицательные; антитела к протеиназе 3 (анти-PR-3) составили 2,1 МЕ/мл, миелопероксидазе (анти-MPO) – 1,4 МЕ/мл, экстрагируемому антинуклеарному антигену (ANA) – 0,6, показатели иммунохимического анализа (сывороточные белковые фракции) – в пределах референсных значений (глобулины: α_1 –3,2 г/л, α_2 –7,6 г/л, β_1 –3,7 г/л, β_2 –3,6 г/л, γ – 12,7 г/л).

Для исключения инфекционного процесса и онкологической патологии выполнена МСКТ органов брюшной полости с двойным внутривенным контрастированием. В заднем сегменте левой почки выявлены мягкотканное гиповаскулярное образование 70 × 78 × 66 мм неоднородной плотности с четкими ровными контурами округлой формы с включениями кальция, деформирующее контур почки, окруженное забрюшинной клетчаткой, увеличенный до 10 мм правый ретрокруральный узел (рис. 2). В связи с изменениями на МСКТ, позволяющими заподозрить неоплазию левой почки, рекомендована консультация уролога. Заключение уролога: «Опухоль левой почки с T2aN1M0. Учитывая высокие интраоперационные риски, показана биопсия почки с гистологической верификацией варианта опухоли в плановом порядке. После стабилизации соматического статуса необходимо проведение левосторонней лапароскопической радикальной нефрэктомии».

На основании проведенных лабораторных и инструментальных исследований, консультации уролога, уточнен диагноз:

«Основное заболевание: злокачественное новообразование левой почки T2aN1M0. Осложнения: 1. Полиморфный дермальный васкулит, геморрагический и язвенно-

некротический тип, 2-я степень активности, вероятно, паранеопластический. 2. Внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония, среднетяжелая. Правосторонний экссудативный плеврит, однократная плевральная пункция. Дыхательная недостаточность 1-й степени.

Сопутствующие заболевания. ИБС: постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда неизвестного срока давности). Нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолическая форма. Риск тромбозомических осложнений по шкале CHA2DS2VASc 3 балла, по шкале HAS-BLED – 4 балла. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений – 4. Осложнение: ХСН 2Б стадии, III функциональный класс по NYHA со сниженной фракцией выброса (ФВ ЛЖ 30 %). ХБП СЗВ по формуле СКД-EPI – 45,8 мл/мин/1,73 м²».

Пациент категорически отказался от инвазивных диагностических манипуляций (биопсии с морфологическим исследованием) и от оперативного лечения. В связи с прогрессированием васкулита в динамике назначены ГК в дозе 0,5 мг/кг/сут длительностью 14 дней с последующей деэскалацией, на фоне чего определялась регрессия язвенно-некротических элементов, их эпителизация и лихенификация, нормализация уровня СРБ (3,06 мг/л).

Результаты и обсуждение

В работе R. Solans-Laqué и соавт. с анализом 15 случаев ПНВ, ассоциированных с солидными опухолями, в 7 случаях ПНВ диагностировали до выявления опухоли, в 6 случаях – одновременно, у 2 пациентов – после выявления неоплазии [11]. Среди ПНВ наиболее частым вариантом был ПЛКВ ($n = 9$), реже IgA-васкулит ($n = 2$), узелковый полиартериит ($n = 1$), гигантоклеточный артериит ($n = 3$). Злокачественные неоплазии были представлены опухолями мочевыделительной системы (40 %), легких (26,7 %), гастроинтестинального тракта (26,7 %). При этом в 13 случаях продемонстрирована корреляция активности и ответа на лечение как опухоли, так и васкулита. Обострение васкулита предшествовало рецидиву и прогрессии опухоли у 7 (46,6 %) пациентов.

В ретроспективный анализ случаев ПНВ O. Fain и соавт. включены 60 пациентов с преобладанием в 2,5 раза лиц мужского пола средним возрастом 62,4 года и длительностью заболевания 45,2 мес [9]. Среди ПНВ превалировал ПЛКВ (45 %) и узелковый полиартериит (36,7 %), зафиксированы единичные случаи гранулематоза с полиангиитом (6,7 %), микроскопического полиангиита (5 %) и IgA-ассоциированного васкулита (5 %). Распределение неопластических процессов: онкогематологическая патология составила 63,1 % (миелодиспластический синдром – 32,3 %, лимфопролиферативное заболевание – 29,2 %), солидные опухоли – 36,9 %. Васкулиты диагностированы одновременно со злокачественными новообразованиями в 38 % случаев. Клинические проявления васкулитов

были преимущественно представлены кожными изменениями (78,3 %), лихорадкой (41,7 %), артралгиями (46,7 %), периферической нейропатией (31,7 %). Лечение васкулита проводилось с применением ГК (78,3 %) и иммуносупрессантов (41,7 %). Регрессия васкулита зафиксирована у 65 % пациентов на фоне лечения неоплазии, летальный исход зарегистрирован в 58,3 %, 1 случай ассоциирован с прогрессированием васкулита. У пациентов с ПНВ, ассоциированным с солидной опухолью, чаще отмечалось поражение периферической нервной системы ($p = 0,05$), а с миелодиспластическим синдромом – вовлечение почек ($p = 0,02$), стероидная зависимость ($p = 0,04$), более редкое достижение ремиссии ($p = 0,04$).

В исследовании J. Loricera и соавт. обследован 421 пациент (178 женщин) старше 20 лет (средний возраст $55,60 \pm 17,52$ года) с диагнозом «дермальный васкулит» [15]. У 16 (3,8 %) пациентов с ПЛКВ выявлены злокачественные новообразования: онкогематологический процесс у 9 больных и солидные опухоли у 7. Во всех случаях кожные изменения были первым проявлением неоплазии, средний интервал от выявления васкулита до верификации опухолевого процесса составил 17 дней. Среди кожных проявлений превалировала пальпируемая пурпура ($n = 15$), внекожные проявления были представлены конституциональным ($n = 10$) и суставным ($n = 4$) синдромами, полинейропатией ($n = 1$). Всем пациентам выполнена пункционная биопсия с выявлением характерного морфологического паттерна (нейтрофильная инфильтрация, лейкоцитоклазия, фибриноидный некроз сосудистых стенок артериол, капилляров и посткапиллярных венул). Летальный исход в связи с онкологическим процессом зафиксирован у 10 больных, выздоровление (после оперативного вмешательства) – у 6. Медикаментозная терапия ПНВ проводилась с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов ($n = 4$), ГК ($n = 3$), хлорохина ($n = 1$), циклофосфамида ($n = 1$), антигистаминных препаратов ($n = 1$). По сравнению с пациентами с дермальным васкулитом пациенты с ПНВ были старше ($p < 0,01$), появление кожных высыпаний у них не было ассоциировано с инфекциями и приемом медикаментов (что отмечено при дермальном васкулите), на фоне проводимого лечения кожные изменения сохранялись дольше ($p = 0,03$),

повышенная частота цитопении ($p < 0,01$) и/или выявления незрелых периферических клеток ($p < 0,01$).

Данный клинический пример демонстрирует мультиморбидного пациента с декомпенсацией кардиальной патологии и развитием пневмонии, осложнившейся экссудативным плевритом. Антибактериальная терапия пневмонии и мероприятия по компенсации кардиальной патологии привели к стабилизации состояния пациента, клинически выраженной в регрессии одышки, сердцебиения и периферических отеков. При этом пациента продолжали беспокоить язвенно-некротические поражения кожи, прогрессирующие в динамике, вызывающие болезненные ощущения жжения и зуда. В связи с указанными кожными изменениями пациенту проводился дифференциально-диагностический поиск, направленный на исключение системных васкулитов и онкопатологии. На основании МСКТ органов брюшной полости выявлена опухоль левой почки cT2aN1M0, а проявления васкулита расценены в рамках паранеопластического процесса. В данной ситуации показано радикальное оперативное вмешательство, в том числе с целью регрессии васкулита. В связи с категорическим отказом пациента от проведения радикального лечения опухоли почки, принято решение о назначении ГК, которые имели положительный эффект в виде регрессии язвенно-некротических изменений кожи.

Данные научной литературы демонстрируют необходимость проведения онкологического поиска у пациентов с васкулитом, и случаи ПНВ, ставшие ключом к диагнозу онкопатологии, не являются казуистикой в реальной клинической практике. Представленная клиническая ситуация служит напоминанием об онконастороженности при выявлении дермального васкулита с целью исключения малигнизации.

Закключение

Своевременная диагностика опухоли и адекватное лечение определяют прогноз и качество жизни пациента. Паранеопластические ревматологические синдромы могут быть первым и единственным проявлением латентного течения злокачественной неоплазии или ее рецидива, что указывает на важность проведения онкопоиска у пациентов с недифференцированными ревматологическими проявлениями для исключения неопластического процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Park H.J., Ranganathan P. Neoplastic and paraneoplastic vasculitis, vasculopathy, and hypercoagulability. *Rheum Dis Clin North Am* 2011;37(4):593–606. DOI: 10.1016/j.rdc.2011.09.002
2. Baigrie D., Bansal P., Goyal A. et al. Leukocytoclastic Vasculitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482159/>
3. Wick M.R., Patterson J.W. Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Semin Diagn Pathol* 2019;36(4):211–28. DOI: 10.1053/j.semmp.2019.01.001
4. Дворянкова Е.В., Невозинская З.А., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Лейкоцитокластический васкулит. Эффективная фармакотерапия 2019;15(35):20–4. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-35-20-24
Dvoryankova Ye.V., Nevozinskaya Z.A., Sakaniya L.R., Korsunskaya I.M. Leukocytoclastic Vasculitis. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2019;15(35):20–4. (In Russ.) DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-35-20-24
5. Клинические рекомендации. Васкулиты, ограниченные кожей / Российское общество дерматологов и косметологов. М., 2020.
Clinical guidelines. Cutaneous Vasculitis / Russian Society of Dermatologists and Cosmetologists. Moscow, 2020. (In Russ.).
6. Younger D.S., Carlson A. Dermatologic Aspects of Systemic Vasculitis. *Neurol Clin* 2019;37(2):465–73. DOI: 10.1016/j.ncl.2019.01.017
7. Younis A.A. Urticarial vasculitis as an initial manifestation of colonic carcinoma: a case report and review of the literature. *Reumatismo* 2018;70(4):259–63. DOI: 10.4081/reumatismo.2018.1052
8. Azar L., Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(1):44–9. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328359e780
9. Fain O., Hamidou M., Cacoub P. et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum* 2007;57(8):1473–80. DOI: 10.1002/art.23085
10. Buggiani G., Krysenka A., Grazzini M. et al. Paraneoplastic vasculitis and paraneoplastic vascular syndromes. *Dermatol Ther* 2010;23(6):597–605. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2010.01367.x
11. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Pérez-Bocanegra C. et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol*. 2008;35(2):294–304. PMID: 18085729
12. Podjasek J.O., Wetter D.A., Pittelkow M.R., Wada D.A. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with solid organ malignancies: the Mayo Clinic experience, 1996 to 2009. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(2):e55–e65. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.09.732
13. Arvinus C., González-Pérez A., García-Coiradas J. et al. Paraneoplastic vasculitis associated to pelvic chondrosarcoma: a case report. *SICOT J* 2016;2:8. DOI: 10.1051/sicotj/2015042
14. Tsimafeyeu I., Leonenko V., Kuznetsov V. et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Rep (Hoboken)* 2019;2(2):e1142. DOI: 10.1002/cnr2.1142
15. Loricera J., Calvo-Río V., Ortiz-Sanjuán F. et al. The spectrum of paraneoplastic cutaneous vasculitis in a defined population: incidence and clinical features. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(6):331–43. DOI:10.1097/MD.0000000000000009

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Respect for the rights of patients. The patient signed an informed consent to the publication of his data.

Вклад авторов

А.А. Клименко: анализ и интерпретация данных, руководство и научное редактирование рукописи, утверждение финального варианта статьи;

Н.А. Шостак: руководство и научное редактирование рукописи, утверждение финального варианта статьи;

А.С. Гаффарова: анализ литературы, написание рукописи, сбор клинических данных пациента, анализ и интерпретация данных;

А.А. Кондрашов: анализ и интерпретация данных, руководство и научное редактирование рукописи;

Е.И. Шмидт: сбор клинических данных пациента.

Authors' contributions

A.A. Klimenko: data analysis and interpretation, management and scientific editing of the text, approval of the final version of the article;

N.A. Shostak: management and scientific editing of the text, approval of the final version of the article;

A.S. Gaffarova: search for literary sources анализ литературы, writing the text, patients' clinical data receiving, data analysis and interpretation;

A.A. Kondrashov: data analysis and interpretation, management and scientific editing of the text;

E.I. Schmidt: patients' clinical data receiving.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Клименко / A.A. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

А.С. Гаффарова / A.S. Gaffarova: <https://orcid.org/0000-0001-8757-9585>

А.А. Кондрашов / A.A. Kondrashov: <https://orcid.org/0000-0001-9152-3234>

Е.И. Шмидт / E.I. Schmidt: <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>

Статья поступила: 2.05.2022. **Принята к публикации:** 29.11.2022.
Article submitted: 2.05.2022. **Accepted for publication:** 29.11.2022.

РЕДКАЯ ПРИЧИНА ГИПОГЛИКЕМИИ ВЗРОСЛЫХ

Г.Р. Аветисян¹, З.Р. Циноева², Н.Э. Альтшулер², Э.Р. Москалец², П.А. Глазунов²,
С.С. Бунова^{2,3}, Е.В. Жилияев^{1,2,4}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²АО «Европейский Медицинский Центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Щепкина, 35;

³ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России; Россия, 308015 Белгород, ул. Победы, 85;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Контакты: Евгений Валерьевич Жилияев zhilyayev@mail.ru

Цель исследования – описание клинического случая неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии.

Материалы и методы. Пациентка Р., 42 года, госпитализирована с жалобами на спастическую боль в животе, изжогу, метеоризм, вздутие живота. В анамнезе в течение 9 лет схваткообразные боли в верхних отделах живота, эпизоды гипогликемии не менее раза в сутки, периодически жидкий неоформленный стул непереваренной пищей до 3 раз в сутки, частая слабость. В 2013 г. установлен диагноз нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы (ПЖ), в связи с чем в ноябре 2013 г. выполнена дистальная резекция ПЖ. По данным гистологического и иммуногистохимического исследования, в хвосте ПЖ на фоне фиброза ткани отмечены очаги гиперплазии островковых клеток (незидиобластоза). Диагностирована неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия взрослых, назначена ферментозамещающая терапия и октреотид-депо. Дважды возникали рецидивы заболевания. За 2 нед до поступления больная отмечала эпизоды гипогликемии. При поступлении: состояние пациентки средней тяжести; обращало на себя внимание наличие нерегулярного стула до 3–4 раз в сутки. Проводилась антибактериальная терапия, продолжена ферментозамещающая терапия, лечение октреотидом.

Результаты. На 7-й день госпитализации отмечена стабилизация состояния больной: уровень гликемии – в пределах 4,5–4,9 ммоль/л, нормализовались частота и консистенция стула. Данных о декомпенсации заболевания не получено. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Представленный случай демонстрирует влияние неинсулиномной панкреатогенной гипогликемии на качество жизни пациента и необходимость постоянной настороженности в отношении рецидива гипогликемических эпизодов, несмотря на проводимое лечение. Представленное наблюдение может улучшить осведомленность врачей различных специальностей об этом редком, но важном заболевании.

Ключевые слова: неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия, незидиобластоз, гиперинсулинизм, недиабетическая гипогликемия, постпрандиальная гипогликемия, ферментозамещающая терапия, гормональная терапия, резекция поджелудочной железы, панкреатэктомия, диффузное поражение поджелудочной железы

Для цитирования: Аветисян Г.Р., Циноева З.Р., Альтшулер Н.Э. и др. Редкая причина гипогликемии взрослых. Клиницист 2022;16(4):39–44. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K668

Rare cause of hypoglycemia in adults

G.R. Avetisian¹, Z.R. Tsinoeva², N.E. Altshuler², E.R. Moskalets², P.A. Glazunov², S.S. Bunova^{2,3}, E.V. Zhilyayev^{1,2,4}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia;

²European Medical Center, 35 Schepkina St., Moscow 129090, Russia;

³Belgorod State National Research University, Ministry of Education and Science of Russia, 85 Pobedy St., Belgorod 308015, Russia;

⁴Russian medical academy of continuous professional education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Evgeny Valerievich Zhilyayev zhilyayev@mail.ru

The aim of the study was to describe a clinical case of noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia (NIPH).

Materials and methods. Patient R. 42 years old, woman, was admitted with complaints on spastic abdominal pain, heartburn, flatulence, bloating. The patient had a history of cramping pains in the upper abdomen, episodes of hypo-

glycemia up to once a day, periodically diarrhea with undigested food up to 3 times a day, and frequent weakness during last 9 years. In 2013, she was diagnosed with a neuroendocrine tumor of the pancreas, and therefore distal pancreatectomy was performed that year. According to histological and immuno-histochemical studies, foci of islet-cell hyperplasia (nesidioblastosis) were noted in the tail of the pancreas against the background of tissue fibrosis. Non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia of adults (NIPH) was diagnosed, enzyme replacement therapy and Octreotide-depo were prescribed. Relapses were noted twice. Two weeks before admission, the patient noted episodes of hypoglycemia. Upon admission, the patient had state of moderate severity, irregular stools up to 3–4 times a day. Antibacterial treatment was carried out, enzyme replacement therapy, octreotide was continued.

Results. On the 7th day of hospitalization, the patient was stabilized: the level of glycemia was 4.5–4.9 mmol/L, the frequency and consistency of stool normalized. No data for decompensation of the disease has been received. The patient was discharged in a satisfactory condition.

Conclusion. This clinical case demonstrates the influence of NIPH on the patient's quality of life and the need for constant vigilance against the recurrence of hypoglycemic episodes, despite the treatment. This case can improve the awareness about this rare but important disease.

Keywords: noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia, nesidioblastosis, hyperinsulinism, diabetic hyperglycemia, postprandial hypoglycemia, enzyme replacement therapy, hormone therapy, pancreatic resection, pancreatectomy, diffuse pancreatic lesion

For citation: Avetisian G.R., Tsinoeva Z.R., Altshuller N.E. et al. A rare cause of hypoglycemia in adults. Klinitsist = The Clinician 2022;16(4):39–44. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K668

Введение

Среди заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) наиболее частой причиной развития недиабетической гипогликемии становится инсулин-продуцирующая опухоль (инсулинома) [1]. Однако в ряде наблюдений гиперсекреция инсулина вызвана гиперплазией и гипертрофией островковых клеток, иногда с микроаденоматозом, но без образования опухоли (инсулиномы). Такое заболевание обозначается как «неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия» (НППГ). В прошлом использовался термин «незидиобластоз», но в последние годы он применяется только в отношении похожего заболевания у новорожденных [2].

Впервые термин «незидиобластоз» (*греч.* nesidion – островок, blastos – росток, зародыш) предложен Г.Ф. Лэйдлоу (G. F. Laidlaw) в 1938 г. для обозначения трансформации протокового эпителия ПЖ в продуцирующие инсулин β -клетки [3]. В 1971 г. американский патолог W. Yakovac и соавт. использовали этот термин при описании морфологической картины ПЖ у младенцев с идиопатической гипогликемией [4]. В 1975 г. R. Sandler и соавт. впервые описали картину незидиобластоза у взрослого пациента. Вскоре этот термин стали повсеместно использовать для обозначения приобретенного гиперинсулинизма, связанного с гиперплазией и гипертрофией β -клеток у взрослых при отсутствии нейроэндокринной неоплазии ПЖ (инсулиномы) [5]. В настоящее время для взрослых преимущественно используется термин НППГ, предложенный в 1999 г. F. Service и соавт. [6].

Диагностика болезни сложна, а при отсутствии целенаправленного поиска вообще невозможна. При отсутствии лечения в результате частых эпизодов гипогликемии качество жизни пациента значительно снижается и может приводить к тяжелым последствиям. Важность своевременной диагностики этого состояния иллюстрирует следующий случай.

Описание клинического случая

Больная Р., 42 года, госпитализирована 27.08.2021 г. с жалобами на спастическую боль в животе до 7–8 баллов по визуальной аналоговой шкале, изжогу, метеоризм, вздутие живота.

С 2012 г. беспокоят схваткообразные боли в верхних отделах живота, часто сопровождающиеся повышением артериального давления (АД) до 220/110 мм рт. ст., эпизоды гипогликемии не менее раза в сутки, периодически жидкий неоформленный стул непереваренной пищей до 3 раз в сутки, частая слабость. В 2012 г. в связи с ухудшением состояния больная госпитализирована, состояние расценено как острый панкреатит. В 2013 г. при повторной госпитализации на основании лабораторно-инструментального обследования установлен диагноз «нейроэндокринная опухоль ПЖ. Незидиобластоз взрослых (?», в связи с чем в ноябре 2013 г. выполнена дистальная резекция ПЖ. По данным гистологического и иммуногистохимического исследования, в хвосте ПЖ на фоне фиброза ткани отмечены очаги незидиобластоза – микроаденомы трабекулярного строения, островково-протоковые комплексы; на участках фокального незидиобластоза окрашивание антителами к островковым гормонам. В обычных размерах эндокринных островках больше, чем обычно, выявляются β -клетки, расположенные по периферии глюкагон-продуцирующих А-клеток и соматостатин-продуцирующих Д-клеток, единичные панкреатин-продуцирующие ПП-клетки. В крупных островках наблюдалось перераспределение гормонпродуцирующих клеток за счет увеличения числа А-, Д- и ПП-клеток по сравнению с нормой.

После операции пациентке назначена ферментозамещающая терапия. Отмечалось улучшение самочувствия, постепенно уменьшилась слабость, нормализовались уровень гликемии и стул.

Однако в апреле 2014 г. произошел рецидив заболевания: стала нарастать слабость, участился стул.

В конце апреля 2014 г. зафиксированы эпизоды гипогликемии, появилась боль в области ПЖ. Больная госпитализирована повторно, проведена терапия аналогами соматостатина с положительным эффектом, в связи с чем рекомендовано продолжить терапию для контроля гликемии октреотидом длительного высвобождения (20 мг 1 раз в 21 день). Однако в 2016 г. на фоне проводимой терапии отмечено повторное ухудшение самочувствия (учащение эпизодов гипогликемии, жидкого стула). Была увеличена кратность инъекций в той же дозе препарата до 1 раз в 14 дней с положительным эффектом. В 2019 г. доза повышена до 30 мг 1 раз в 10 дней, на фоне чего пациентка отметила улучшение самочувствия. На протяжении всего времени течения заболевания больная периодически проходила лабораторные и инструментальные обследования (см. таблицу). В ходе последнего амбулаторного обследования от 08.05.2021 г. выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-DOPA (6-[¹⁸F]фтор-L-3,4-дигидроксифенилаланин), на кото-

рой очагов повышенной активности, характерной для ¹⁸F-DOPA-позитивного процесса (опухоли из нейроэндокринных клеток), не выявлено (см. рисунок). В области хвоста ПЖ выявлены послеоперационные изменения тканей, однако размеры органа существенно не отличаются от обычных. Проведенная магнитно-резонансная холангиография выявила перегиб пузырного желчного протока без признаков нарушений оттока желчи.

У пациентки рецидивировали эпизоды диареи (жидкий стул до 3–4 раза в сутки), по поводу которых она принимала курсы ципрофлоксацина или рифаксимины от 5 дней курсом до 1 мес. В феврале 2021 г. при эзофагогастродуоденоскопии выявлены эндоскопические признаки кандидоза пищевода, минимальные эндоскопические признаки поверхностного гастрита. Терапия флюконазолом в дозе 100 мг/сут в течение 14 дней не дала клинического эффекта.

Последнее ухудшение состояния началось с 10.08.2021 г., когда возникли спастические боли по всему животу, метеоризм, тенезмы, в связи с чем, по рекомендации врача-

Лабораторные показатели больной Р. с 2013 г. по август 2021 г.
Laboratory tests of the patient R. from 2013 to August 2021

| Показатель Test | Референсные значения Reference values | Месяц/год/ Month/year | | | | | | | |
|--|--|--------------------------|--------------|--------------|---------|--------------|---------|----------|--------------|
| | | XI/2013 | VI/2014 | VIII/2014 | XI/2015 | IV/2016 | XI/2020 | III/2021 | VIII/2021 |
| Соматомедин, нг/мл Somatomedin, ng/ml | 43–209 | 295 | 325 | 242 | – | 64,4 | – | – | – |
| Паратгормон, пг/мл Parathyroid hormone, pg/ml | 15–65 | 61,4 | 52,7 | – | 89,0 | 62,7 | – | 104,3 | – |
| Пролактин, нг/мл Prolactin, ng/ml | 1,2–29,3 | 8,836 | 12,2 | – | 48,4 | 15,322 | – | 5,67 | – |
| Глюкоза, ммоль/л [min; max] Glucose, mmol/l [min; max] | 4,1–6,1 | [3,00; 6,30] | [3,50; 8,20] | [4,40; 9,98] | – | [4,00; 8,60] | – | – | [3,05; 4,90] |
| С-пептид, нг/мл C-peptide, ng/ml | 1,1–4,4 | 1,16 | 8,4 | 11,12 | 1,4 | – | – | – | – |
| Инсулин, мкМЕ/мл Insulin, mcME/ml | 2,6–24,9 | 4,87 | 54 | 7,2 | 6,59 | – | – | – | – |
| Хромогранин А, нг/мл Chromogranin A, ng/ml | 0–100 | 23 | 90 | 52 | 29,3 | – | 21,15 | – | – |
| Гастрин, пг/мл Gastrin, pg/ml | 13–115 | – | 118 | – | – | – | 39 | – | – |
| Витамин D, нг/мл Vitamin D, ng/ml | 30–100 | – | 11 | – | 28 | – | – | – | – |

терапевта, в течение 7 дней проводилась антибактериальная терапия ципрофлоксацином. С 17.08.2021 г. по 23.08.2021 г. состояние улучшалось, однако с 23.08.2021 г. пациентка вновь отметила появление вышеописанных жалоб (без эпизодов повышения температуры тела). На момент госпитализации больная принимала Креон (200 тыс. Ед/сут) и Октреотид-депо (30 мг 1 раз в 14 дней внутримышечно).

В анамнезе у больной гормонально-неактивная аденома гипофиза (МРТ головного мозга от 2013 г.), вторичный гиперпаратиреоз на фоне дефицита витамина D (от 2013 г.), левосторонний узловый зуб, эутиреоз. При обследовании в 2012 г. выявлены врожденная аномалия развития (аплазия левой почки, тазовая дистопия правой почки), ангиолипомы почки, синдром дисплазии соединительной ткани, пролапс митрального клапана, бронхиальная астма (атопическая форма) легкой степени, хроническая железодефицитная анемия легкой степени.

При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести. Живот мягкий, умеренно болезненный при пальпации в правом и левом подреберье, эпигастрии. Печень не выступает из-под реберной дуги, пальпируется нижний полюс селезенки. Стул нерегулярный (до 3–4 раз в сутки), оформленный.

По результатам УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства: эхографические признаки сладжа в желчном пузыре, состояние после резекции хвоста ПЖ, тазовой дистопии единственной правой почки с незначительной пиелоктазией и наличием в ней 5 ангиолипом (округлой формы, размерами 8–10 мм).

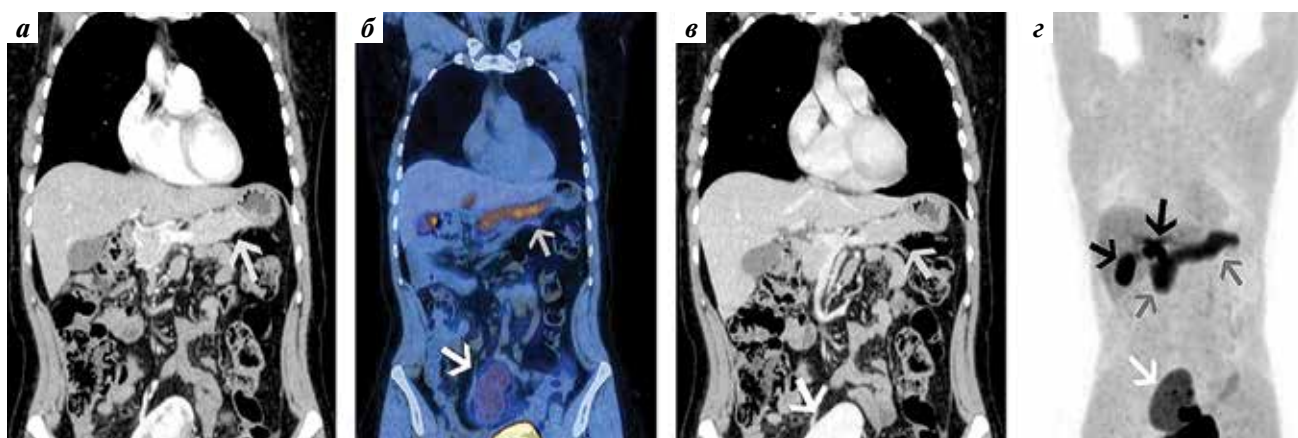
Больной назначена антибактериальная терапия (метронидазол 500 мг 2 раза в сутки), продолжена ферментозамещающая и гормональная терапия. Однако в связи с сохраняющимися жалобами на тошноту на фоне приема метронидазола он заменен на ванкомицин внутрь 125 мг 4 раза в сутки. На фоне приема ванкомицина пациентка отметила регресс тошноты.

На 7-й день госпитализации состояние больной стабилизировалось: уровень гликемии – в пределах 4,5–4,9, уровень АД 106–110/70–80 мм рт. ст., нормализовалась частота и консистенция стула. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

Обсуждение

Заболеваемость НПГ достоверно неизвестна. Среди взрослых данное заболевание встречается довольно редко: с момента первого зарегистрированного случая неэпидемиологического (1975) к 2014 г. описано менее 100 случаев [2]. Согласно ряду исследований, распространенность НПГ составляет 0,5–5 % всех случаев органического гиперинсулинизма [7]. Данных о распространенности заболевания в Российской Федерации нам обнаружить не удалось.

Конкретные причины развития НПГ не известны. Есть данные о различных генетических изменениях, ответственных за гиперплазию β -клеток ПЖ. Наиболее распространены мутации в генах *ABCC8* (*SURI*) и *KCNJ11* (*Kir 6.2*), которые отвечают за кодирование субъединиц калиевых каналов, чувствительных к аденозинтрифосфату



Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с компьютерной томографией (КТ), больной Р. от 08.05.2021 г.: а – КТ с внутривенным контрастированием (артериальная фаза) в коронарной проекции; б – КТ с внутривенным контрастированием (венозная фаза) в коронарной проекции; в – объединенное изображение ПЭТ и нативной КТ в коронарной проекции; г – ПЭТ (проекция 3D-изображения). Исследование выполнено через 60 мин после внутривенного введения радиофармпрепарата ^{18}F -FDOPA. Отмечается физиологическое распределение радиофармпрепарата в желчном пузыре, общем желчном протоке (темно-серые стрелки), поджелудочной железе (светло-серые стрелки), единственной почке (тазовая эктопия, белая стрелка), в мочевом пузыре; очагового накопления препарата, указывающего на наличие опухоли из нейроэндокринных клеток, не выявлено

Positron emission tomography (PET) combined with computed tomography (CT) of the patient R. from 08.05.2021: а – CT with intravenous contrast (arterial phase) in coronary projection; б – CT with intravenous contrast (venous phase) in coronary projection; в – combined image of PET and native CT in coronary projection; г – PET (3D image projection). The study was performed 60 minutes after intravenous administration of the radiopharmaceutical ^{18}F -FDOPA. The physiological distribution of the radiopharmaceutical is noted in the gallbladder, common bile duct (dark gray arrows), pancreas (light gray arrows), single kidney (pelvic ectopia, white arrow), in the bladder. Focal accumulation of the drug indicating the presence of a tumor from neuroendocrine cells was not detected

и размещенных на мембране β -клеток. Эти мутации, расположенные на хромосоме 11p14–15.1, приводят к закрытию каналов, что вызывает деполяризацию клеточной мембраны и поступление кальция, и, следовательно, способствует непрерывной секреции инсулина. Однако в известных случаях развития НПП у взрослых генетические изменения не были задокументированы [8]. Есть данные о выявлении НПП у пациентов с патологическим ожирением, перенесших шунтирующую бариатрическую хирургию. Механизм, с которым они могут быть связаны, неизвестен, но, возможно, в такой ситуации НПП может рассматриваться как реактивное состояние на гормональные и метаболические изменения, возникшие в результате хирургического лечения. [9]. Также есть данные о возможном влиянии β -цитотропных факторов инсулиноподобного фактора роста IGF2, IGF1 Ra и трансформирующего фактора роста TGF β R3 на гиперплазию β -клеток [10].

НПП у взрослых может проявиться в любом возрасте. Его клиническая картина соответствует гиперинсулинической гипогликемии: периодически возникающие слабость, потеря сознания, судороги, патологическая сонливость, нарушение памяти, снижение интеллекта. Выраженность гипогликемии может быть различной, вплоть до тяжелого течения с необходимостью постоянной инфузии растворов глюкозы высокой концентрации. Возможным отличием гипогликемии при НПП является ее развитие после приема пищи (постпрандиально). При лабораторном исследовании отмечается гиперинсулинемия в сочетании с пониженным содержанием С-пептида. При инструментальном исследовании (КТ с болюсным усилением, МРТ, УЗИ и эндосонография) не выявлено очаговое поражение ПЖ, легких и других органов. Возможно проведение катетеризации портальной вены для определения уровня иммунореактивного инсулина в венах различных отделов ПЖ — по его максимальному значению можно судить о локализации функционирующего новообразова-

ния. Однако окончательный диагноз основывается на гистологическом исследовании ткани ПЖ.

Основа лечения НПП у взрослых — резекция ПЖ [2]. По имеющимся литературным данным, удаление 60–80 % массы органа позволяет стабилизировать состояние пациентов без дополнительной медикаментозной поддержки в 50 % случаев [11]. Диффузный характер поражения ПЖ при НПП определяет высокий риск рецидива гипогликемических состояний после операции. Лечебная тактика в случае рецидива заключается в попытке медикаментозной коррекции. Препаратом 1-й линии выступает диазоксид (не зарегистрирован в РФ). Он подавляет секрецию инсулина ПЖ, стимулирует высвобождение глюкозы из печени и стимулирует высвобождение катехоламинов, что повышает уровень глюкозы в крови. Также можно применять аналоги соматостатина, глюкокортикоиды и блокаторы медленных кальциевых каналов [2]. При неэффективности этих мер следует рассматривать вопрос о повторном выполнении резекции ПЖ вплоть до тотальной панкреатэктомии. Таким образом, результаты хирургического лечения могут обеспечить полный регресс симптоматики, но не гарантируют отсутствие рецидива заболевания и даже отсутствие каких-либо изменений в частоте и тяжести гипогликемических состояний.

Заключение

Неинсулиномная панкреатогенная гипогликемия представляет собой редкое заболевание, диагностика которого осложняется разнообразием клинических проявлений и необходимостью морфологической верификации. Тем не менее распознавание заболевания имеет большое клиническое значение, так как оно имеет специфическое лечение, а несвоевременная диагностика заболевания может привести к тяжелым поражениям головного мозга в результате повторяющихся гипогликемических эпизодов. Приведенное наблюдение может улучшить осведомленность врачей различных специальностей об этом редком, но важном заболевании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cryer P.E., Axelrod L., Grossman A.B. et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):709–28. DOI: 10.1210/jc.2008-1410
2. Dravecka I., Lazurova I. Nesidioblastosis in adults. Minireview. *Neoplasma*. 2014;61(3):252–6. DOI: 10.4149/neo_2014_047.
3. Laidlaw G.F. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol*. 1938;14(2):125–134.5. PMID: 19970380
4. Yakovac W.C., Baker L., Hummeler K. Beta cell nesidioblastosis in idiopathic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr* 1971;79(2):226–31. DOI: 10.1016/s0022-3476(71)80105-1
5. Sandler R., Horwitz D.L., Rubenstein A.H., Kuzuya H. Hypoglycemia and endogenous hyperinsulinism complicating diabetes mellitus. Application of the C-peptide assay to diagnosis and therapy. *Am J Med* 1975;59(5):730–6. DOI: 10.1016/0002-9343(75)90234-x
6. Service F.J. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(3):501–17, vi. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70085-2
7. Restrepo K., Garavito G., Rojas L. et al. Nesidioblastosis del adulto coexistente con insulinoma. *Revista Colombiana de Cancerología* 2009;13(1):49–60. DOI: 10.1016/s0123-9015(09)70152-0

8. García-Santos E.P., Manzanares-Campillo M. del C., Padilla-Valverde D. Nesidioblastosis. A case of hyperplasia of the islets of Langerhans in the adult. *Pancreatology* 2013;13(5):544–8. DOI: 10.1016/j.pan.2013.06.009
9. Singh E., Vella A. Hypoglycemia after gastric bypass surgery. *Diabetes Spectrum* 2012;25(4):217–21. DOI:10.2337/diaspect.25.4.217
10. Rumilla K.M., Erickson L.A., Service F. J. et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis: histologic features and growth factor expression. *Modern Pathology* 2008;22(2):239–45. DOI:10.1038/modpathol.2008.169
11. Witteles R.M., Straus F.H., Sugg S.L. et al. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia. *Arch Surg* 2001;136(6):656–63. DOI: 10.1001/archsurg.136.6.656.

Вклад авторов

Аветисян Г.Р.: сбор материала, написание статьи;
 Циноева З.Р.: динамическое наблюдение за пациентом, сбор материала;
 Альтшулер Н.Э.: анализ данных литературы, написание статьи;
 Москалец Э.Р.: анализ и интерпретация данных ПЭТ/КТ, участие в написании статьи;
 Глазунов П.А.: обсуждение и редактирование статьи;
 Бунова С.С.: обсуждение и редактирование статьи;
 Жилиев Е.В.: организация подготовки статьи, участие в написании, редактирование статьи.

Authors' contributions

Avetisian G.R.: collection of material, writing an article;
 Tsinoeva Z.R.: dynamic patient observation, collection of material;
 Altshuler N.E.: literature review, writing an article;
 Moskalets E.R.: analysis and interpretation of PET/CT data, participation in writing the article;
 Glazunov P.A.: consultation and editing of the article;
 Bunova S.S.: consultation and editing of the article;
 Zhilyaev E.V.: organization of article preparation, participation in writing, editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Аветисян Г.Р. / Avetisian G.R.: <https://orcid.org/0000-0002-4795-4229>
 Циноева З.Р. / Tsinoeva Z.R.: <https://orcid.org/0000-0001-9695-3903>
 Альтшулер Н.Э. / Altshuler N.E.: <https://orcid.org/0000-0001-5646-0055>
 Москалец Э.Р. / Moskalets E.R.: <https://orcid.org/0000-0002-0164-2422>
 Глазунов П.А. / Glazunov P.A.: <https://orcid.org/0000-0001-8236-645X>
 Бунова С.С. / Bunova S.S.: <https://orcid.org/0000-0001-8430-6215>
 Жилиев Е.В. / Zhilyaev E.V.: <https://orcid.org/0000-0002-9443-1164>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов. Статья не содержит информации, позволяющей идентифицировать пациента. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Respect for the rights of patients. The article contains no information to identify the patient. Patient R. gave written informed consent to participate in the study.

ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ: ОПТИМАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ БЫСТРОЙ ДИАГНОСТИКИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

А.В. Новикова¹, Н.Г. Правдюк¹, Е.И. Шмидт², А.П. Ракша², М.Р. Мазра¹, А.Р. Юняев¹, Ю.С. Жулина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049 Москва, Ленинский просп., 8

Контакты: Марианна Рамазиевна Мазра mazra.marianna@yandex.ru

Введение. Одной из отличительных особенностей системных васкулитов является их проявление под видом поражения той или иной системы органов, носящих нередко полиорганный характер с признаками системного воспаления. Последнее трактуется в первую очередь в рамках инфекционного или паранеопластического процесса, что обуславливает задержку в постановке диагноза.

Цель исследования – представление разнообразия клинической картины при васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, быстроты и большого объема диагностических мероприятий при эффективном сотрудничестве специалистов терапевтического и хирургического профилей, врачей лучевой диагностики на пути к верификации гранулематоза с полиангиитом у молодой женщины.

Материалы и методы. Пациентка К., 46 лет, госпитализирована в отделение отоларингологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы» с жалобами на снижение слуха, боль и чувство заложенности в левом ухе, непродуктивный кашель, осиплость голоса и повышение температуры тела до 38,5 °С. По данным рентгенографии (РГ) органов грудной клетки (ОГК) выявлена правосторонняя среднедолевая пневмония. Проведена антибиотикотерапия без эффекта. В рамках дифференциально-диагностического поиска исключались следующие нозологии: инфекционный эндокардит, сепсис, туберкулез, первично-множественный или центральный рак легких, осложненный параканкротозной пневмонией, метастатическое поражение, инфекционный, бруцеллезный спондилит.

Результаты. В анализе крови обращало на себя внимание снижение уровня гемоглобина до 111 г/л, повышение скорости оседания эритроцитов до 45 мм/ч и уровня С-реактивного белка до 142 мг/л, микрогематурия согласно данным общего анализа мочи. Результаты Диаскинтеста, анализа на вирусные гепатиты, ВИЧ и сифилис, бактериологического исследования крови, отделяемого среднего уха, анализа лаважа из бронхов, прокальцитонинового теста, исследования крови на выявление иммуноглобулина G к бруцеллам – отрицательны. Инструментальные методы исследования – РГ ОГК от 16.02.22 г., мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) ОГК (17.02.22, 27.02.22, 10.03.22 г.) – показали прогрессирующую двустороннюю очаговую пневмонию с очагом консолидации в средней доле; эхокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, РГ височной кости, бронхоскопия с проведением бронхоальвеолярного лаважа и микроскопическим анализом на атипичные клетки и бактериологическим исследованием патологии не выявили. Исключен туберкулез и онкопатология. На основании данных анамнеза и клинической картины (женский пол, молодой возраст, двусторонний отит, осиплость голоса и деструктивный характер пневмонии) заподозрен гранулематоз с полиангиитом, назначены анализы на антинейтрофильные цитоплазматические антитела, выявлены антитела к протеиназе-3 более 200 МЕ/мл. Проведена трансторакальная биопсия правого легкого, выявлены признаки продуктивного пневмонита и гранулемы без признаков туберкулеза. Врачом-ревматологом назначена индукционная пульс-терапия глюкокортикоидами и иммуносупрессивная терапия циклофосфамидом. На фоне патогенетического лечения, по данным МСКТ ОГК (27.03.22 г.) отмечен выраженный клинико-лабораторный эффект – уменьшение площади поражения легких.

Заключение. В данной клинической ситуации одновременное привлечение специалистов разного профиля, выполнение большого количества лабораторных и инструментальных исследований в динамике, отсутствие задержки в гистологической верификации позволили в короткие сроки заподозрить системный васкулит и установить корректный диагноз в течение 5 нед госпитализации.

Ключевые слова: антинейтрофильные цитоплазматические антитела, васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, гистологическое исследование, гранулематозное воспаление, гранулематоз с полиангиитом, двусторонняя пневмония, синдром средней доли

Для цитирования: Новикова А.В., Правдюк Н.Г., Шмидт Е.И. и др. Гранулематоз с полиангиитом: оптимальные возможности быстрой диагностики в многопрофильном стационаре. Клиницист 2022;16(4):45–55. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K673

Case of granulomatosis with polyangiitis: optimal possibilities for rapid diagnosis in a multidisciplinary hospital

A.V. Novikova¹, N.G. Pravdyuk¹, E.I. Shmidt², A.P. Raksha², M.R. Mazra¹, A.R. Yunyaev¹, J.S. Zhulina¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovitianov St., Moscow 117997, Russia;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow Health Department; 8 Lenin Ave., Moscow 119049, Russia

Contacts: Mazra Marianna Ramazievna mazra.marianna@yandex.ru

Introduction. One of the distinguishing features of systemic vasculitis is their manifestation under the guise of a lesion of one or another organ system, which is often multi-organ in nature with signs of systemic inflammation. The latter is interpreted primarily as part of an infectious or paraneoplastic process, which causes a delay in the diagnosis.

The aim of the study was to present the diversity of the clinical picture in vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), the speed and large volume of diagnostic measures with the effective cooperation of therapeutic and surgical specialists, radiologists on the way to verifying granulomatosis with polyangiitis in a young woman.

Materials and methods. Patient K., 46 y. o., was hospitalized in the Otolaryngology Department of the N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Health Department with complaints of hearing loss, pain and stuffiness in the left ear, unproductive cough, hoarseness and fever up to 38.5 °C. According to the radiography (RG) of the chest organs, right-sided pneumonia was detected. Conducted antibiotic therapy without effect. As part of the differential diagnostic search, the following nosologies were excluded: infective endocarditis, sepsis, tuberculosis, primary multiple or central lung cancer complicated by paracancer pneumonia, metastatic lesion, infectious, brucellosis spondylodiscitis.

Results. In the blood test, attention was drawn to a decrease in the level of hemoglobin to 111 g/l, an increase in the rate of erythrocyte sedimentation to 45 mm/h and the level of C-reactive protein to 142 mg/l, microhematuria according to the general urine analysis. Instrumental research methods – RG of 16.02.22, MSCT of the chest organs on 17.02.22, 27.02.22, 10.03.22 showed progressive bilateral focal pneumonia with a focus of consolidation in the middle lobe, EchoCG, ultrasound of the abdominal cavity and small pelvis, RG of the temporal bone, bronchoscopy with bronchoalveolar lavage and microscopic analysis, for atypia and bacteriological culture. A gynecological examination and a smear from the cervical canal for microscopic analysis were performed, atypical cells, consulted by a phthisiatrician (no data for tuberculosis), consulted three times by a thoracic surgeon (exclusion of volumetric formation of the middle lobe of the right lung). Given the history and clinical presentation (female gender, young age, bilateral otitis media, hoarseness, and destructive nature of pneumonia), granulomatosis with polyangiitis was suspected, and tests for ANCA were prescribed. A transthoracic biopsy of the right lung was performed. A rheumatologist prescribed induction pulse therapy with corticosteroids, and after serological and histological confirmation (antibodies to Proteinase-3 Anti-PR3 > 200 IU/ml, productive pneumonitis, granulomas without signs of tuberculosis), immunosuppressive therapy with cyclophosphamide. Against the background of pathogenetic treatment, a pronounced clinical and laboratory effect was noted.

Conclusion. In this clinical situation, the simultaneous involvement of specialists of various profiles, the performance of a large number of laboratory and instrumental studies in dynamics, the absence of delay in histological verification made it possible to quickly exclude common diseases in the population and suspect systemic vasculitis, establishing a correct diagnosis within 5 weeks of the hospitalization period.

Keywords: antineutrophil cytoplasmic antibodies, vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies, histological examination, granulomatous inflammation, granulomatosis with polyangiitis, bilateral pneumonia, middle lobe syndrome

For citation: Novikova A.V., Pravdyuk N.G., Shmidt E.I. et al. Case of granulomatosis with polyangiitis: optimal possibilities for rapid diagnosis in a multidisciplinary hospital. Klinitsist = The Clinician 2022;16(4):45–55. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-3-K673

Введение

Васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) – это группа системных иммуновоспалительных ревматических заболеваний, поражающих сосуды мелкого и, в меньшей степени, среднего калибра. АНЦА-ассо-

цированный васкулит включает 3 фенотипа заболевания: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит и эозинофильный ГПА [1–3].

ГПА характеризуется гранулематозным воспалением артерий мелкого калибра и сочетается с язвенно-некротическими изменениями дыхательной системы,

реже вовлекаются почки. Частота встречаемости ГПА – 3 случая на 100 тыс. населения, в равной степени встречается как у мужчин, так и у женщин, с пиком заболеваемости в 40 лет [4].

В настоящее время обсуждается два предполагаемых механизма васкулита: 1) аномальный клеточный иммунный ответ на антигены, населяющие верхние дыхательные пути или попадающие в них; 2) и наиболее изученный механизм: выработка аутоантител против цитоплазматических белков нейтрофилов и лизосомальных белков в моноцитах миелопероксидазой (МПО) или протеиназой-3 (ПР-3) [5]. Показано, что аутоантитела соединяются с МПО или ПР-3 белками Fab-фрагментами (fragment antigen binding), а с Fc-рецепторами на поверхности нейтрофилов – Fc-фрагментами (fragment crystallizable). Такая АНЦА-индуцированная активация нейтрофилов ведет к активации молекул адгезии на клетках эндотелия сосудов, миграции нейтрофилов внутрь сосудистой стенки с выбросом медиаторов воспаления (реактивных форм кислорода – кислородных радикалов), развитию васкулита и тканевому повреждению [6] (табл. 1). Однако существуют данные, опровергающие ведущую роль АНЦА в патогенезе ГПА: во-первых, у пациентов с активной формой ГПА могут отсутствовать АНЦА [7, 8], во-вторых, титр АНЦА не коррелирует с активностью заболевания и, наконец, в-третьих, люди с неактивной формой ГПА могут обладать очень высоким титром АНЦА [8]. Классические проявления ГПА – это общие воспалительные симптомы (повышение температуры

тела, озноб, артралгии, миалгии) в сочетании с поражением и верхних, и нижних отделов дыхательной системы со склонностью к деструкции (появление язв на слизистой оболочке носа, гнойно-геморрагические выделения, вплоть до перфорации носовой перегородки с формированием «седловидного» носа) [3]. Из рентгенологических симптомов чаще встречаются воспалительные инфильтраты в легких, которые протекают либо бессимптомно, либо с признаками абсцедирующей пневмонии, а также симптом множественных «кольцевидных теней» [5].

ГПА можно условно разделить на локализованную и генерализованную формы. При локализованной форме болезни воспаление охватывает слизистую носа, придаточных пазух, глотки, гортани, трахеи, различные отделы слухового и зрительного анализатора, что рассматривается большинством ученых как самостоятельное заболевание [9]. В случае генерализованной формы болезни развивается поражение легких, почек, кожи, периферической нервной системы, сердца. К клиническим признакам заболевания относят лихорадку, иногда с ознобом, миалгию, артралгию, геморрагическую сыпь, изнуряющий кашель, кардиалгию, одышку, аритмию, почечную дисфункцию. У пациентов с генерализованной формой отмечается более тяжелое течение с развитием легочно-сердечной и почечной недостаточности, которые ведут к гибели пациента [2, 3].

Приводим клинический случай ГПА у молодой женщины, имевший яркую клиническую манифестацию и потребовавший проведения широкого дифференциально-

Таблица 1. Краткая характеристика ферментов-мишеней антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА)

Table 1. Brief description of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) target enzymes

| Фермент Enzyme | Локализация Localization | Функция unction |
|---|---|--|
| Протеиназа-3* Proteinase-3* | <ul style="list-style-type: none"> • Азурофильные гранулы, секреторные пузырьки и специфические гранулы нейтрофилов. • Поверхность цитоплазматической мембраны активированных нейтрофилов [10] • Azurophilic granules, secretory vesicles and specific granules of neutrophils. • The surface of the cytoplasmic membrane of activated neutrophils [10] | <ul style="list-style-type: none"> • Деградация внеклеточного матрикса для хемотаксиса нейтрофилов [9]. • Активация эндотелия [11], фактора некроза опухоли-альфа [12]. • Разрушение ингибитора C1 [13] • Degradation of the extracellular matrix for neutrophil chemotaxis [9]. • Endothelial activation [11], tumor necrosis factor-alpha [12]. • Destruction of C1 inhibitor [13] |
| Миелопероксидаза** Myeloperoxidase** | <ul style="list-style-type: none"> • Азурофильные гранулы нейтрофилов [14]. • Поверхность цитоплазматической мембраны активированных нейтрофилов [6] • Azurophilic granules of neutrophils [14]. • The surface of the cytoplasmic membrane of activated neutrophils [6] | <p>Выработка активных форм кислорода (гипохлорит-ион, нитриты) с целью элиминации бактерий</p> <p>Production of reactive oxygen species (hypochlorite ion, nitrites) to eliminate bacteria</p> |

*Активность протеиназы-3 регулируется альфа-1-антитрипсином [15]. **Миелопероксидаза является гемопротеином, который находится в гранулах неактивных нейтрофилов, поэтому данный фермент доступен АНЦА только в случае наличия активированных гранулоцитов.

*Proteinase-3 activity is regulated by alpha-1-antitrypsin [15]. **MPO is a hemoprotein that is located in the granules of inactive neutrophils, therefore this enzyme is available to ANCA only in the presence of activated granulocytes.

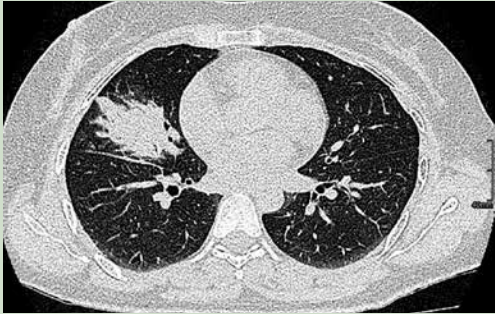
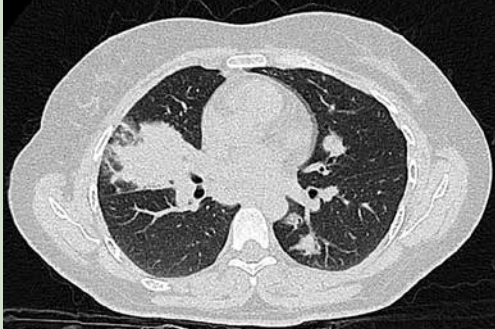
диагностического поиска на пути к верификации АНЦА-ассоциированного васкулита в условиях стационара ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова).

Описание случая

Больная К., 46 лет, домохозяйка, мать троих детей, уроженка Узбекистана, 15.02.2022 г. госпитализирована в отоларингологическое (лор) отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова по поводу острого левостороннего экссудативного и правостороннего катарального среднего отита с жалобами на заложенность левого уха, непродуктивный кашель, осиплость голоса, повышение температуры до 38,5 °С и выраженную общую слабость. Из анамнеза известно, что после тяжелого стресса (смерть близких) 24.01.2022 г. появились признаки ОРВИ в виде сухого кашля, осиплости голоса, лихорадки (38 °С), а также заложенность и боль в левом ухе, амбулаторно лечи-

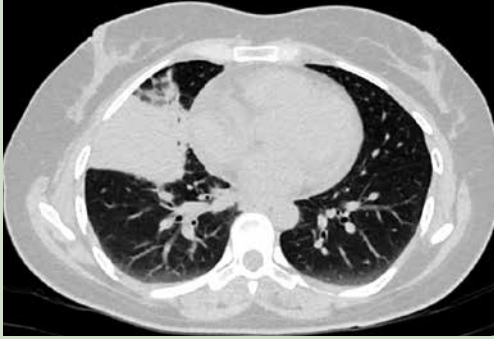

лась (цеффиксим, амоксициллин, азитромицин) по поводу отита без эффекта. Оториноларингологический статус: с 2 сторон слуховой проход широкий с патологическим отделяемым, визуализируется барабанная перепонка серого цвета, инъецированная сосудами. При осмотре носа область проекции околоносовых пазух без изменений, безболезненная, слизистая полости носа розовая, влажная, отделяемого нет. При осмотре гортани отмечено, что надгортанник развернут в виде лепестка, слизистая гортани розовая, голосовые складки светло-серые, при фонации смыкаются полностью, на вдохе голосовая щель равна 1,5 см. При госпитализации на рентгенографии органов грудной клетки (РГОГК) от 16.02.2022 г. и мультиспиральной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) от 17.02.22 г. выявлены признаки правосторонней пневмонии — очаговое затемнение легочной ткани в нижних отделах правого легкого с нечеткими контурами, усиление легочного рисунка и уплотнение корня правого легкого (табл. 2). Назначены левофлоксацин

Таблица 2. Рентгенологическая динамика поражения легких больной К.
Table 2. X-ray dynamics of lung lesions in patient K.

| Компьютерная томограмма органов грудной клетки Computed tomography of the chest organs | Описание, заключение Description, conclusion |
|---|---|
| <p>17.02.2022 2-й день госпитализации, 27-й день болезни 2nd day of hospitalization, 27th day of illness</p>  | <p>В легочной ткани с обеих сторон определяется очаговая консолидация легочной ткани с нечеткими контурами, справа в передних отделах зона консолидации с симптомом воздушной бронхографии, единичный очаг с полостью распада. Заключение: двусторонняя очаговая пневмония с абсцедированием In the lung tissue on both sides, focal consolidation of the lung tissue with fuzzy contours is determined, on the right in the anterior sections there is a consolidation zone with a symptom of air bronchography, a single focus with a decay cavity. Conclusion: bilateral focal pneumonia with abscess formation</p> |
| <p>27.02.2022 12-й день госпитализации, 37-й день болезни 12th day of hospitalization, 37th day of illness</p>  | <p>В динамике по сравнению с 17.02.22 множественные очаги консолидации с нечеткими контурами в легочной ткани с обеих сторон увеличились в размерах: в S10 нижней доли справа увеличение с 1,3 см до 1,7 см; в S6 слева — с 1,4 и 1,5 см до 1,9 см. В средней доле справа зона консолидации с симптомом воздушной бронхографии расширилась в размерах до субтотальной консолидации. Единичный очаг с полостью распада. Заключение: КТ (компьютерно-томографическая)-картина соответствует прогрессированию двусторонней очаговой пневмонии с абсцедированием In dynamics compared to February 17, 22, in the lung tissue on both sides, multiple foci of consolidation with fuzzy contours increased in size: in S10 of the lower lobe on the right, it increased from 1.3 cm to 1.7 cm; in S6 on the left it increased from 1.4 and 1.5 cm to 1.9 cm. In the middle lobe on the right, the area of consolidation with a symptom of air bronchography enlarged in size to subtotal consolidation. A single focus with a decay cavity. Conclusion: the CT (computed tomography)-picture corresponds to the progression of bilateral focal pneumonia with abscess formation</p> |

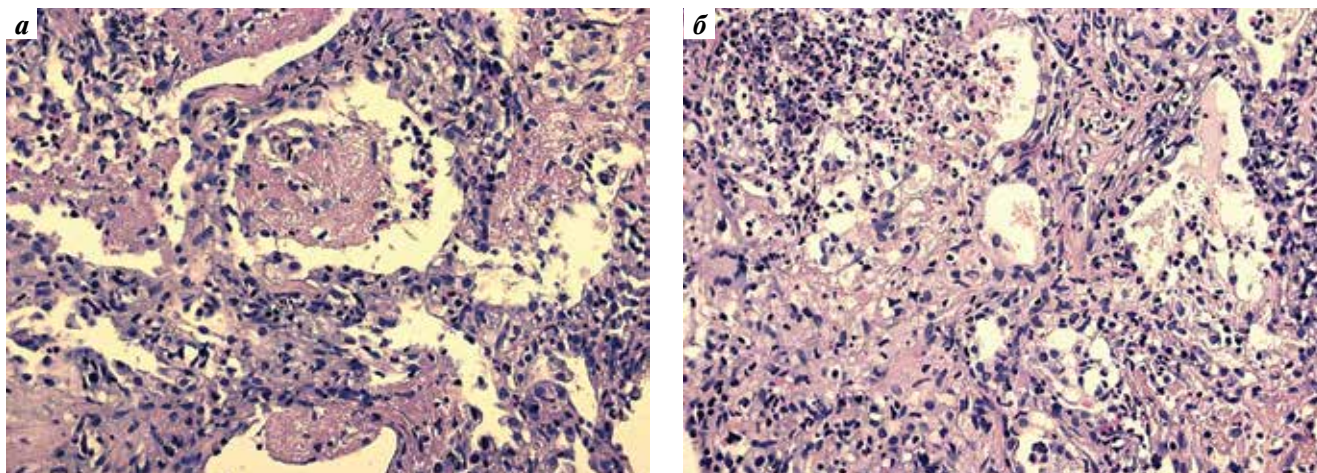
Окончание табл. 2

End of table 2

| Компьютерная томограмма органов грудной клетки Computed tomography of the chest organs | Описание, заключение Description, conclusion |
|---|---|
| <p>10.03.2022 (с внутривенным болюсным контрастированием) (with intravenous bolus contrast) 24-й день госпитализации, 48-й день болезни 24th day of hospitalization, 48th day of illness</p>  | <p>Зона консолидации с неровными контурами, интенсивно накапливающая контрастное вещество, 61 × 68 мм. Обрыв сегментарного бронха Б4. Множественные разнокалиберные очаги с нечеткими контурами, накапливающие контрастный препарат. Лимфатические узлы 14 × 10 мм. Заключение: объемное образование средней доли правого легкого. Лимфаденопатия прикорневых лимфатических узлов справа Consolidation zone with uneven contours, intensively accumulating contrast agent 61 × 68 mm. Breakage of the segmental bronchus B4. Multiple foci of various sizes with indistinct contours, accumulating a contrast agent. Lymph nodes 14 × 10 mm. Conclusion: volumetric formation of the middle lobe of the right lung. Lymphadenopathy of the hilar lymph nodes on the right</p> |
| <p>27.03.2022 41-й день госпитализации, 65-й день болезни 41st day of hospitalization, 65th day of illness</p>  | <p>Положительная динамика: уменьшение перибронхиальных инфильтратов с формированием очагов неправильной формы с лучистыми контурами преимущественно в базальных отделах. Заключение: гранулематозное поражение легочной ткани Positive dynamics: decrease in peribronchial infiltrates with the formation of irregularly shaped foci with radiant contours, predominantly in the basal regions. Conclusion: granulomatous lesion of lung tissue</p> |
| <p>10.06.2022 116-й день госпитализации, 154-й день болезни 116th day of hospitalization, 154th day of illness</p> | <p>Положительная динамика по сравнению с 27.03.2022 г.: в средней доле правого легкого определяются субсегментарные ателектазы, в S6, S9 правого легкого — перилобулярные уплотнения (ранее определялись перибронховаскулярные зоны консолидации). Легкие без инфильтративных изменений. Заключение: перилобулярные уплотнения и субсегментарные ателектазы правого легкого — регресс зон консолидации Positive dynamics compared to 03.27.2022: in the middle lobe of the right lung, subsegmental atelectases are determined, in S6, S9 of the right lung — perilobular seals (previously, peribronchovascular consolidation zones were determined). Lungs without infiltrative changes. Conclusion: perilobular seals and subsegmental atelectasis of the right lung — regression of consolidation zones</p> |

по 500 мг 2 раза в день внутрь в течение 14 дней и диклофенак по 75 мг 2 раза в день. В связи с клинико-лабораторным ухудшением (рис. 1) 24.02.2022 г. прописан амикацин по 1000 мг внутривенно 1 раз в сутки на 16 дней. Больная К. проконсультирована торокальным хирургом 28.02.22 г. на предмет проведения бронхоскопии с забором биоматериала бронхоальвеолярного лава-

жа для бактериологического и цитологического анализа с учетом вероятности метастатического поражения легких, по результатам которого патогенной флоры и атипичных клеток не обнаружено. Находясь в лор-отделении, пациентка была проконсультирована сотрудниками кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова ФГАОУ ВО «Российский национальный



Микропрепарат легочной ткани из очага консолидации средней доли правого легкого: а – хронический продуктивный альвеолит; б – формирование неказеифицирующей гранулемы с многоядерным макрофагом. Окрашивание гематоксилином и эозином ($\times 400$)

Histological specimen of lung tissue from the focus of consolidation of the middle lobe of the right lung: a – chronic productive alveolitis; б – formation of a non-caseating granuloma with a multinucleated macrophage. Staining with hematoxylin eosin ($\times 400$)

исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

При осмотре состояние больной К. средней тяжести. Положение пассивное из-за выраженной слабости. Кожный покров бледный, лихорадка ($38,5^{\circ}\text{C}$). Периферические лимфоузлы не увеличены, отеков нет. Дыхание в легких везикулярное, ослаблено справа в средних и нижних отделах, крепитирующие хрипы, частота дыхательных движений 18/мин. Тоны сердца приглушены, низкоинтенсивный систолический шум в I точке аускультации без проведения. Частота сердечных сокращений 110/мин. Артериальное давление 105/70 мм рт. ст. на обеих руках. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка перкуторно и пальпаторно не увеличены. Стул в норме. Поколачивание по поясничной области болезненное, мочеиспускание не нарушено. Перкуссия остистых отростков позвоночника резко болезненная в зоне проекции 2-го поясничного позвонка. По данным МСКТ ОГК в динамике, за 10 дней терапии наблюдалось увеличение в объеме полостей деструкции (см. табл. 2). Пациентке проведен ряд исследований в рамках дифференциально-диагности-

ческого поиска. Назначены эхокардиография и бактериологический анализ крови для исключения инфекционного эндокардита, по результатам которых не выявлены признаки поражения клапанов сердца и бактериемия. Диаскинтест и тест на прокальцитонин для исключения сепсиса – отрицательные. Общий анализ мочи без патологии. Пациентка проконсультирована фтизиатром – туберкулезный процесс маловероятен. На РГ височной кости от 15.02.2022 г. подтвердились признаки отита. С 03.03.2022 г., по согласованию с клиническим фармакологом, назначен эртапенем по 1 г раз в сутки внутривенно на 7 дней, однако динамика клинических и лабораторных показателей оставалась отрицательной: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 54 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 145,4 мг/л, гемоглобин 110 г/л (табл. 3). По данным серии МСКТ ОГК нельзя было исключить вторичный характер множественных очагов поражения легочной ткани. Проведенный бактериологический анализ содержимого среднего уха отрицательный. В рамках онкологического поиска назначено УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и малого таза. Проведен гинекологический

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей больной К.

Table 3. Dynamics of laboratory parameters in patient K.

| Лабораторный показатель Laboratory parameter | Дата Date | | | |
|---|--------------|------------|------------|------------|
| | 15.02.2022 | 23.02.2022 | 09.03.2022 | 25.03.2022 |
| С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/l | 43,6 | 54,7 | 145,4 | 7,2 |
| Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l | 128 | 118 | 103 | 119 |
| Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h | 35 | 50 | 55 | 38 |

осмотр на предмет рака шейки матки, выполнен мазок из цервикального канала и микроскопический анализ на атипичные клетки. С помощью трансабдоминального УЗИ малого таза выявлены киста правого яичника и кисты эндоцервикса. При повторном осмотре сотрудница кафедры состояние пациентки оставалось средней тяжести. Сохранялись фебрильная лихорадка и выраженная слабость, осиплость голоса, появились редкий сухой кашель с эпизодами кровохарканья, артралгии кистей, коленных и плечевых суставов, боль в нижней части спины в ночные часы, эпизод ухудшения зрения и покраснения глаз, аускультативно в правом легком ослаблено дыхание в средней и нижней долях и слева в нижних отделах, тоны сердца приглушены, систолический шум низкой интенсивности на верхушке сердца на фоне тахикардии (110 уд/мин). Живот мягкий, печень на 2 см выступает из-под реберной дуги, селезенка и периферические лимфатические узлы не увеличены. Клинический анализ крови: гемоглобин 103 г/л, лейкоциты $12,4 \times 10^9$ /л, тромбоцитоз (677×10^9 /л), СОЭ 49 мм/ч. Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза 100 ЕД/л, СРБ 148,05 мг/л (в норме <10,0), остальные показатели, в том числе уровень креатинина (73,2 мкмоль/л), — без клинически значимых изменений. В анализах мочи появилась гематурия «+++» и лейкоцитурия. Анализ мочи по Нечипоренко: эритроциты 1200/мл (в норме <1000), лейкоциты 7500/мл (в норме <2000). По данным КТ ОГК от 10.03.2022 г. с контрастированием наблюдалась отрицательная динамика с формированием зоны консолидации с неровными контурами, интенсивно накапливающей контрастное вещество, до 68 мм в диаметре, обрыв сегментарного бронха и множественные разнокалиберные очаги с нечеткими контурами, накапливающие контрастный препарат, что соответствовало синдрому «объемного образования средней доли» правого легкого, лимфаденопатия прикорневых лимфатических узлов справа, признаки гидроперикарда. В связи с очаговым поражением средней доли правого легкого в целях исключения онкологического процесса 10.03.2022 г. проведена КТОБП с внутривенным болюсным контрастированием, на которой выявлено: печень увеличена (краниокаудальный размер 230 мм), с ровными четкими контурами, однородная по структуре. Кроме того, по данным УЗИ щитовидной и паращитовидных желез, обнаружены диффузные изменения щитовидной железы в виде повышения эхогенности, уровень тиреотропного гормона в норме. Пациентка повторно проконсультирована торакальным хирургом, рекомендована оценка полости деструкции в динамике. С учетом боли при перкуссии в зоне L2, лихорадки и эпидемиологического анамнеза (больная К. — жительница Узбекистана) требовалось исключить инфекционный, бруцеллезный спондилит — реакция иммуноглобулина G к бруцелле отрицательная, рекомендована МРТ поясничного отдела позвоночника.

Принимая во внимание двустороннюю деструктивную пневмонию, кровохарканье и поражение лор-орга-

нов (отит в дебюте заболевания), экссудативный перикардит, полиартралгии, неэффективность нескольких курсов антибиотикотерапии, назначен анализ на АНЦА, антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор. Ввиду исключения другой природы заболевания ведущей диагностической концепцией стал АНЦА- васкулит с поражением верхних и нижних дыхательных путей, перикарда, печени. Пациентка К. проконсультирована ревматологом и торакальным хирургом 17.03.2022 г., проведена трансторакальная биопсия легких и инициирована пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг/сут в течение 3 дней (табл. 4).

Результат на АНЦА от 21.03.2022 г.: анти-ПП-3 >200 МЕ/мл, анти-МПО 0,9 ГЭ/мл (геномный эквивалент на миллилитр биоматериала). Получен результат гистологического исследования пункционных биоптатов легкого от 21.03.2022 г. (рис. 1): определяются утолщенные межальвеолярные перегородки с инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками; в просветах альвеол — фибрин, скопления лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов и десквамированных альвеолоцитов (рис. 1, а). При относительно сохранной гистоархитектонике обнаруживается небольшое количество участков деструкции с инфильтрацией лимфоцитами, гранулоцитами, плазматическими клетками и макрофагами с наличием единичных многоядерных гигантских клеток (рис. 1, б).

Таким образом, установлен диагноз «гранулематоз с полиангиитом, ассоциированный с анти-ПП-3, с поражением лор-органов (левосторонний экссудативный средний отит, острый правосторонний тубоотит), легких (инфильтрат с распадом в стадии разрешения); BVAS (индекс оценки активности заболевания) 9/33, по критериям ACR/EULAR (Американской коллегии ревматологов и Европейского альянса ассоциаций ревматологов) — 12 баллов (2022 г.) и 3 из 4 баллов (1990 г.); анемия хронического заболевания легкой степени; дыхательная недостаточность 0 степени». С 21.03.2022 г. больной К. проведена инфузия циклофосфида с выраженным клинико-лабораторным эффектом за последующие 3 дня в виде снижения температуры тела до $37,1^\circ\text{C}$, уменьшения СОЭ (38 мм/ч), СРБ (7,4 мг/л), а также с положительной динамикой КТ-картины (уменьшение площади участков поражения легких) (см. табл. 2). В качестве патогенетической терапии продолжены инфузии циклофосфана (1000 мг) в сочетании с уромитексаном (400 мг 1 раз в 4 нед) и преднизолона (60 мг/сут) с постепенным снижением дозы до 40 мг/сут (см. табл. 4).

Состояние на протяжении 6 последующих месяцев удовлетворительное, жалоб нет. В клиническом анализе крови от 10.06.2022 г. показатели — в пределах референсных значений (СОЭ 2 мм/ч, СРБ 0,64 мг/л, гемоглобин 158 г/л, креатинин сыворотки 68 мкмоль/л), на контрольной МСКТ ОГК от 10.06.2022 г. сохраняется положительная динамика в виде регресса объема консолидации в средней доле правого легкого. Последняя инфузия циклофосфида проведена 04.07.2022 г.

Таблица 4. Режимы лекарственной терапии больной К.

Table 4. Drug regimens in patient K.

| Препарат, доза, курс лечения Drug, dose, course of treatment | Дата Date | | | | | |
|---|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | 24.01.2022 | 17.02.2022 | 28.02.2022 | 03.03.2022 | 17.03.2022 | 21.03.2022 |
| Цефиксим, амоксициллин, азитромицин Cefixime, Amoxicillin, Azithromycin | + | | – | | | |
| Левофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки внутри 14 дней Levofloxacin 500 mg twice a day orally for 14 days | – | + | | | | |
| Амикацин 1000 мг внутривенно 1 раз в сутки 16 дней Amikacin 1000 mg intravenously once daily for 16 days | – | | + | | – | |
| Эртапенем по 1 г 1 раз в сутки внутри- венно 7 дней Ertapenem 1 g once a day intravenously for 7 day. | – | | | + | | |
| Метилпреднизолон 500 мг/сут 3 дня Methylprednisolone 500 mg/day No. 3 | | | | | + | – |
| Бисептол 480 мг 1 раз в сутки 5 дней Biseptol 480 mg once a day 5 days | – | | | | + | – |
| Преднизолон 60 мг/сут <i>per os</i> Prednisolone 60 mg/day <i>per os</i> | | | | | – | + |
| Циклофосфан 1000 мг внутривенно Cyclophosphamide 1000 mg infusion intravenously | | | | – | | + |

Обсуждение

Невысокая распространенность системных васкулитов в популяции обуславливает слабую настороженность в отношении данной патологии, редкую выявляемость на ранних стадиях и достаточно позднюю диагностику в манифестном периоде. Средняя продолжительность постановки диагноза АНЦА-васкулита в России, Европе и других странах составляет год [16–19]. Кроме того, проявления васкулитов формируют известные «клинические маски», ассоциированные с более значимым поражением того или иного органа, что требует времени на исключение/подтверждение изолированного заболевания органов и систем [3] с использованием многочисленных лабораторных и инструментальных методов исследования. В рамках дифференциально-диагностического поиска у пациентки исключался следующий спектр нозологий: инфекционный эндокардит, сепсис, туберкулез, первично-множественный или центральный рак легких, осложненный параканкрозной пневмонией, метастатическое поражение легких, инфекционный, бруцеллезный спондилит. В приведенном случае особого внимания заслуживает прогрессирующий очаг консолидации легочной ткани в средней

доле правого легкого, так называемый синдром средней доли. Данный рентгенологический синдром предполагает исключение сужения среднедолевого бронха вследствие экзофитного центрального рака легкого или сдавления увеличенными лимфатическими узлами неспецифической, онкологической и туберкулезной природы [20]. Пациентке проведено 10 видов лабораторной диагностики (в том числе дорогостоящей, с эндоскопическим пособием), 5 исследований МСКТ ОГК за 5 нед, 1 МСКТ органов брюшной полости, в том числе с контрастированием, 5 консультаций узких специалистов: торакального хирурга (3), фтизиатра, терапевта, гинеколога, клинического фармаколога (3) и, наконец, ревматолога. С помощью иммунодиагностики исключены системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка). Выявленные АНЦА и морфологическая верификация позволили подтвердить диагноз системного васкулита.

В соответствии с обновленными критериями ACR/EULAR 2022 г. (табл. 5) для постановки диагноза необходимо 5 и более баллов из 10 пунктов, а по критериям ACR/EULAR 1990 г. (табл. 6) – наличие 2 и более критериев из 4 представленных [21].

Таблица 5. Критерии классификации гранулематоза с полиангиитом Американской коллегии ревматологии и Европейского альянса ассоциаций ревматологов 2022 г. (цит. по [21])

Table 5. Classification criteria for granulomatosis with polyangiitis of the American College of Rheumatology/European Alliance of Rheumatology Associations 2022 (quoted by [21])

| Клинические критерии Clinical Criteria | Баллы Points |
|--|-----------------|
| Назальные симптомы: кровянистые выделения, язвы, корочки, застой, закупорка носовых ходов или дефект/перфорация носовой перегородки Nasal symptoms: spotting, ulcers, crusts, congestion, blockage of the nasal passages, or defect/perforation of the nasal septum | +3 |
| Поражение хрящевых структур (воспаление хрящей носа или уха, хриплый голос или стридор, поражение эндобронхиальных хрящей или седловидная деформация носа) Cartilage lesions (inflammation of the cartilages of the nose or ear, hoarse voice or stridor, endobronchial cartilage lesions or saddle nose deformity) | +2 |
| Кондуктивная или сенсоневральная тугоухость Conductive and sensorineural hearing loss | +1 |
| Лабораторные критерии, данные визуализации и биопсии Laboratory criteria, imaging and biopsy findings | |
| Положительный тест на цитоплазматический тип антинейтрофильных цитоплазматических антител или антитела к протеиназе-3 Positive test for cytoplasmic type of antineutrophil cytoplasmic antibodies or antibodies to proteinase-3 | +5 |
| Узловые, объемные образования в легких или полости на РГ-снимках органов грудной клетки Nodules, masses in the lungs or cavities on chest x-ray | +2 |
| Гранулема, экстравазкулярное гранулематозное воспаление или гигантские клетки в биопсии Granuloma, extravascular granulomatous inflammation, or giant cells on biopsy | +2 |
| Воспаление, уплотнение или выпот в носовых/околоносовых пазухах, или мастоидит на снимках Inflammation, induration, or effusion in the nasal/paranasal sinuses, or mastoiditis on imaging | +1 |
| Пауциммунный гломерулонефрит по данным биопсии Pauci Immune glomerulonephritis on biopsy | +1 |
| Положительный тест на перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела или антитела к миелопероксидазе Positive test for perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies or anti-myeloperoxidase antibodies | -1 |
| Содержание эозинофилов в крови более $1 \times 10^9/л$ The content of eosinophils in the blood over $1 \times 10^9/l$ | -4 |

Таблица 6. Критерии классификации гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) Американской коллегии ревматологии и Европейского альянса ассоциаций ревматологов 1990 г.

Table 6. Classification criteria of granulomatosis with polyangiitis (for Wegener's granulomatosis) of the American College of Rheumatology and European Alliance of Rheumatology Associations 1990

| Клинический критерий Clinical criteria | Определение Definition |
|---|--|
| Воспаление носа и полости рта Inflammation of the nose and mouth | Язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа Ulcers in the mouth, purulent or bloody discharge from the nose |
| Изменения в легких Changes in the lungs | Узлы, инфильтраты или полости в легком при рентгенологическом исследовании Nodules, infiltrates, or cavities in the lung in x-ray examination |
| Изменения мочи Urine changes | Микрогематурия (более 5 эритроцитов в поле зрения) или скопления эритроцитов в осадке мочи Microhematuria (over 5 red blood cells per field of view) or accumulation of red blood cells in the urine sediment |
| Биопсия Biopsy | Гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном пространстве Granulomatous inflammation in the wall of an artery or in the perivascular space |

Примечание: наличие у больного 2 и более любых критериев позволяет поставить диагноз с чувствительностью 88 % и специфичностью 92 %.

Note: if a patient has two or more of any criteria, a diagnosis can be made with a sensitivity of 88 % and a specificity of 92 %.

В приведенном клиническом случае у пациентки наблюдалось поражение хрящей: воспаление хрящей носа или уха, хриплый голос (+2 балла), проводниковое снижение слуха (+1 балл), положительный анализ на цитоплазматический АНЦА или анти-ПП-3 (+5 баллов), наличие узелков, инфильтратов и полостей в легких, по данным рентгенографии (+2 балла), наличие гранулем, экстравазкулярного воспаления или гигантских клеток в биоптате (+2 балла) – итого 12 баллов. В соответствии с критериями ACR/EULAR 1990 г. – 3 из 4 баллов – это патологические данные лучевой диагностики грудной клетки, транзиторная микрогематурия и гранулематозный характер воспаления легочной ткани, по данным биопсии легких.

Таким образом, благодаря участию специалистов разного профиля одного многопрофильного стационара, проведению малых и значимых инвазивных диагностических манипуляций (бронхоскопия, катетеризация слуховой трубы, трансторакальная биопсия), участию врача-патоморфолога с оценкой биоптата, стало возможным, несмотря на тяжелое состояние пациентки, в короткие сроки исключить распространенные

заболевания лор-органов и легких и идентифицировать системный васкулит у молодой женщины, установив корректный диагноз в течение 1,5 мес со дня госпитализации и 2,0 мес от манифестации заболевания.

Заключение

Воспаление лор-органов наряду с мультифокальным поражением легких является одной из визитных карточек ГПА, однако эти состояния редко рассматриваются как проявление одного патогенетического про-

цесса, тем самым задерживая постановку диагноза. В данной клинической ситуации одномоментное привлечение специалистов разного профиля, выполнение большого количества лабораторных и инструментальных исследований, отсутствие задержки в гистологической верификации позволили в короткие сроки исключить распространенные в популяции заболевания данных органов и заподозрить системный васкулит, установив корректный диагноз в течение 5 нед госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kronbichler A., Lee K.H., Denicolò S. et al. Immunopathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Int J Mol Sci* 2020;21(19):7319. DOI: 10.3390/ijms21197319
- Щекина С.А., Балькова Л.А., Селезнева Н.М. Гранулематоз с полиангиитом. *Клиническая медицина* 2020;98(5):378–82. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-5-378-382
- Shchekina S.A., Balykova L.A., Selezneva N.M. Granulomatosis with polyangiitis. *Klinicheskaya medicina = Clinical Medicine (Russian Journal)* 2020;98(5):378–82. (In Russ.) DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-5-378-382
- Бекетова Т.В., Попов И.Ю., Бабак В.В. Обзор рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, представленных в 2021 г. Американской коллегией ревматологов и Фондом васкулитов. *Научно-практическая ревматология* 2021;59(6):684–92. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-684-692
- Beketova T.V., Popov I.Yu., Babak V.V. Review of guideline for the management of ANCA-associated vasculitis, presented in 2021 by the American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2021;59(6):684–92. (In Russ.) DOI: 10.47360/1995-4484-2021-684-692
- Jameson J.L., Fauci A., Kasper D. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Twentieth edition. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 2018.
- Sarraf P., Sneller M.C. Pathogenesis of Wegener's granulomatosis: current concepts. *Expert Rev Mol Med* 2005;7(8):1–19. DOI: 10.1017/S146239940500921X
- Falk R.J., Terrell R.S., Charles L.A., Jennette J.C. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(11):4115–9. DOI: 10.1073/pnas.87.11.4115
- Boomsma M.M., Stegeman C.A., van der Leij M.J. et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):2025–33. DOI: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<2025::AID-ANR13>3.0.CO;2-O
- Kerr G.S., Fleisher T.A., Hallahan C.W. et al. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1993;36(3):365–71. DOI: 10.1002/art.1780360312
- Pezzato E., Donà M., Sartor L. et al. Proteinase-3 directly activates MMP-2 and degrades gelatin and Matrigel; differential inhibition by (–)epigallocatechin-3-gallate. *J Leukoc Biol* 2003;74(1):88–94. DOI: 10.1189/jlb.0203086
- David A., Kacher Y., Specks U., Aviram I. Interaction of proteinase 3 with CD11b/CD18 (beta2 integrin) on the cell membrane of human neutrophils. *J Leukoc Biol* 2003;74(4):551–7. DOI: 10.1189/jlb.1202624
- Ballieux B.E., Zondervan K.T., Kievit P. et al. Binding of proteinase 3 and myeloperoxidase to endothelial cells: ANCA-mediated endothelial damage through ADCC? *Clin Exp Immunol* 1994;97(1):52–60. DOI: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06579.x
- Robache-Gallea S., Morand V., Bruneau J.M. et al. *In vitro* processing of human tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem* 1995;270(40):23688–92. DOI: 10.1074/jbc.270.40.23688
- Leid R.W., Ballieux B.E., van der Heijden I. et al. Cleavage and inactivation of human C1 inhibitor by the human leukocyte proteinase, proteinase 3. *Eur J Immunol* 1993;23(11):2939–44. DOI: 10.1002/eji.1830231132
- Fang F.C. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nat Rev Microbiol* 2004;2(10):820–32. DOI: 10.1038/nrmicro1004
- Dolman K.M., van de Wiel B.A., Kam C.M. et al. Determination of proteinase 3-alpha 1-antitrypsin complexes in inflammatory fluids. *FEBS Lett* 1992;314(2):117–21. DOI: 10.1016/0014-5793(92)80955-g
- Зубкова Л.Л., Балданова И.Р., Борхонова И.В., Эрдынеева Э.Б. Гранулематоз Вегенера (случай из практики). *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация* 2009;1(12):99–101.
- Zubkov L.L., Baldanova I.R., Borhonova I.V., Erdineeva E.B. Wegener's granulomatosis (case studies). *Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta = Herald of the Buryat State University. Medicine and Pharmacy* 2009;1(12):99–101. (In Russ.)
- Мочалина В.В., Иванникова А.С., Разгоняева Е.А. Гранулематоз Вегенера у подростка. *Российский педиатрический журнал* 2019;22(5):294.
- Mochalina V.V., Ivannikova A.S., Razgonyayeva E.A. Wegener's granulomatosis in a teenager. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian pediatric journal* 2019;22(5):294. (In Russ.)
- Месова А.М., Сагымбаева Г.К., Кажиекберова А.Т. и др. Гранулематоз Вегенера. *Вестник Казахского национального медицинского университета* 2016;1(1):77–9.
- Messova A.M., Sagymbayeva G.K., Kazhyekberova A.T. et al. Wegener's granulomatosis. *Vestnik Kazahskogo Nacionalnogo Medicinskogo Universiteta = Herald of the Kazakh National Medical University* 2016;1(1):77–9. (In Russ.)
- Скрябина Е.Н., Сафонова В.Н., Агарева Т.А. Редкий случай эндокардита Леффлера как проявление эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017;13(4):823–8.
- Skryabina E.N., Safonova V.N., Agareva T.A. A rare case of Loeffler endocarditis associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017;13(4):823–8. (In Russ.)
- Дифференциальная диагностика и лечение очаговых и диссеминированных заболеваний легких / Сост. Л.А. Панченкова, Е.Ю. Майчук, А.И. Маргьнов, Х.А. Хамидова; под ред. Л.А. Панченковой / МГМСУ. М.: РИО МГМСУ, 2018.

Differential diagnosis and treatment of focal and disseminated lung diseases 2018 / Comp. L.A. Panchenkova, E.Y. Maychuk, A.I. Martynov, H.A. Khamidova; ed. by L.A. Panchenkova / MGMSU. M.: RIO MGMSU, 2018.

21. Robson J.C., Grayson P.C., Ponte C. et al. 2022 American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(3):393–9. DOI: 10.1002/art.41986

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

А.В. Новикова: анализ литературы, консультирование пациента в клинике, написание текста;

Н.Г. Правдюк: консультирование пациента в клинике, научное редактирование рукописи;

Е.И. Шмидт: курация пациента в клинике, научное редактирование рукописи;

А.П. Ракша: анализ и описание гистологического материала для публикации;

М.Р. Мазра: анализ литературы, написание текста;

А.Р. Юняев: анализ литературы, написание текста;

Ю.С. Жулина: анализ литературы, написание текста.

Authors' contributions

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

A.V. Novikova: analysis of the literature, counseling the patient in the clinic, writing the text;

N.G. Pravdyuk: counseling the patient in the clinic, scientific editing of the manuscript;

E.I. Schmidt: patient care in the clinic, scientific editing of the manuscript;

A.P. Raksha: analysis and description of histological material for publication;

M.R. Mazra: literature analysis, text writing;

A.R. Yunyaev: literature analysis, text writing;

J.S. Zhulina: literature analysis, text writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Новикова А.В. / Novikova A.V.: <https://orcid.org/0000-0002-8104-9791>

Правдюк Н.Г. / Pravdyuk N.G.: <https://orcid.org/0000-0002-9710-699X>

Шмидт Е.И. / Schmidt E.I.: <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>

Мазра М.Р. / Mazra M.R.: <https://orcid.org/0000-0001-8064-2406>

Юняев А.Р. / Yunyaev A.R.: <https://orcid.org/0000-0002-6777-3652>

Жулина Ю.С. / Zhulina J.S.: <https://orcid.org/0000-0001-9046-2193>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Сведения об источниках финансирования. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Information about the sources of financing. Transparency of financial activities: none of the authors shows a clear interest in the presented materials or methods.

Информация о получении согласия пациентки на публикацию. Пациентка подписала информированное согласие на использование ее данных в публикации.

Information about obtaining the consent of the patient for publication. The patient signed an informed consent for the use of her data in the publication.

Статья поступила: 01.11.2022. Принята в печать: 30.12.2022.

Article submitted: 01.11.2022. Accepted for publication: 30.12.2022.

РЕЦЕНЗЕНТЫ ЖУРНАЛА «КЛИНИЦИСТ» В 2022 ГОДУ

| | |
|---|---|
| Ахмеджанов Набир Мигдатович (Москва) | Мешков Алексей Николаевич (Москва) |
| Бабадаева Наталья Марковна (Москва) | Мурадянц Анаида Арсентьевна (Москва) |
| Громова Маргарита Александровна (Москва) | Мясоедова Светлана Евгеньевна (Иваново) |
| Демидова Татьяна Юльевна (Москва) | Смитиенко Илья Олегович (Москва) |
| Жиляев Евгений Валерьевич (Москва) | Таскина Елена Александровна (Москва) |
| Игнатьева Виктория Игоревна (Москва) | Теплова Людмила Валерьевна (Москва) |
| Клименко Алеся Александровна (Москва) | Удовиченко Анна Евгеньевна (Москва) |
| Константинова Екатерина Владимировна (Москва) | Филиппов Евгений Владимирович (Рязань) |
| Котова Дарья Павловна (Москва) | Чипигина Наталия Семеновна (Москва) |

Редакция журнала «Клиницист» сердечно благодарит глубокоуважаемых рецензентов за плодотворную работу, позволившую значительно улучшить качество статей. Надеемся на продолжение сотрудничества.

Желаем успехов, интересных творческих планов.



*С уважением,
главный редактор,
заслуженный врач РФ,
проф. Н.А. Шостак*

