

Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

**IV Научно-практическая конференция
«Взаимодействие инфекционных и неинфекционных
заболеваний: влияние на прогноз и качество жизни пациентов»**

15 февраля 2024 года

Москва

Сборник избранных статей



Рецензент: Балыкова Лариса Александровна, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, проф., зав. каф. педиатрии, директор медицинского института ФГБОУ ВО НИ МГУ им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия.

Сборник избранных статей. IV Научно-практическая конференция «Взаимодействие инфекционных и неинфекционных заболеваний: влияние на прогноз и качество жизни пациентов». 15 февраля 2024. М.: Фонд «Кардиопрогресс». 2024. 62 с.

В настоящем сборнике представлено 6 статей экспертов из разных городов РФ, посвященных актуальным проблемам коморбидности различных инфекционных и неинфекционных заболеваний, а также отдельных ССЗ. В частности, рассматриваются анализ заболеваемости инфекционными и хроническими неинфекционными заболеваниями в России, туберкулезная инфекция и сахарный диабет, клещевой боррелиоз как междисциплинарная проблема, микроангиопатия с некротическим поражением стоп и кистей ассоциированная с перенесенным инфекционным заболеванием, коронарная недостаточность при ревматизме и дифференциальная диагностика впервые выявленной декомпенсации сердечной недостаточности.

Издание предназначено для кардиологов, терапевтов, эндокринологов, семейных врачей и клинических ординаторов.

Для цитирования: Сборник избранных статей. IV Научно-практическая конференция «Взаимодействие инфекционных и неинфекционных заболеваний: влияние на прогноз и качество жизни пациентов». 15 февраля 2024. М.: Фонд «Кардиопрогресс». 2024. 62 с.

For citation: A collection of selected articles. IV Scientific and Practical Conference «Interaction of infectious and non-communicable diseases: impact on prognosis and quality of life of patients». February 15, 2024. M.: Cardioprogress Foundation. 2024. 62 p.

©Фонд Кардиопрогресс

Содержание

Предисловие	4
Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Савчук Е.А.	
Анализ заболеваемости инфекционными и хроническими неинфекционными заболеваниями в России.....	5
Арабидзе Г.Г., Шикина Е.А., Земляной А.Б., Казубова Е.А., Уржумова Т.В.	
Тромботическая микроангиопатия с рецидивирующим некротическим поражением стоп и кистей, ассоциированная с перенесенным инфекционным заболеванием.....	11
Маль Г.С., Самко Г.Н., Кузьменко И.А.	
Особенности патогенетических механизмов коронарной недостаточности у больных ревматизмом.....	25
Друк И.В.	
Туберкулезная инфекция и сахарный диабет.....	32
Трякина И.П.	
Клещевой боррелиоз как междисциплинарная проблема.....	42
Хоролец Е.В., Шлык С.В.	
Впервые выявленная декомпенсация сердечной недостаточности. Дифференциальная диагностика.....	52

Предисловие

Уважаемые коллеги!

Начиная с 2020 года, Фонд Кардиопрогресс ежегодно проводит научно-практическую конференцию «Взаимодействие инфекционных и неинфекционных заболеваний». Идея проведения научного мероприятия по коморбидности инфекционных и неинфекционных заболеваний возникла на фоне пандемии коронавирусной инфекции. Первые исследования продемонстрировали, что осложнения и смертельные исходы у лиц с коронавирусной инфекцией зарегистрированы среди лиц пожилого возраста и с наличием хронических заболеваний, таких как ИБС, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и онкологические заболевания. Это обстоятельство позволило более широко проанализировать ситуацию, а именно взаимодействие инфекционных и хронических неинфекционных заболеваний. В литературе опубликованы десятки исследований, посвященные изучению ВИЧ инфекции и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности мозгового инсульта, туберкулеза и системных воспалительных заболеваний, вирусного гепатита и ССЗ, а также внепеченочных онкологических заболеваний, сифилиса и ССЗ. В целом, общие факторы риска, истощение иммунной системы и хронический воспалительный процесс могут играть ключевую роль в развитии коморбидности инфекционных и неинфекционных заболеваний.

В настоящем сборнике представлено 6 статей экспертов из разных городов РФ, посвященные актуальным проблемам коморбидности различных инфекционных и неинфекционных заболеваний, а также отдельных ССЗ. В частности, рассматриваются анализ заболеваемости инфекционными и хроническими неинфекционными заболеваниями в России, туберкулезная инфекция и сахарный диабет, клещевой боррелиоз как междисциплинарная проблема, микроангиопатия с некротическим поражением стоп и кистей ассоциированная с перенесенным инфекционным заболеванием, коронарная недостаточность при ревматизме и дифференциальная диагностика впервые выявленной декомпенсации сердечной недостаточности.

В дальнейшем организаторы конференции планируют расширить тематику публикаций в направлении коморбидности инфекционных и неинфекционных заболеваний от эпидемиологических аспектов до экспериментальных исследований. Издание предназначено для кардиологов, терапевтов, эндокринологов, семейных врачей и клинических ординаторов.

Мамедов Мехман Ниязиевич

д.м.н., профессор, иностранный член АМН РТ

Анализ заболеваемости инфекционными и хроническими неинфекционными заболеваниями в России

Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Савчук Е.А.

ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины Минздрава РФ, Москва,
Россия

Резюме

В обзорно-аналитической статье рассматривается динамика заболеваемости с 2005 по 2022 годы по основным хроническим неинфекционным и инфекционным заболеваниям в Российской Федерации. Было установлено, что за 16 лет частота заболеваемости увеличилась за счет неинфекционных заболеваний. В динамике инфекционные заболевания демонстрируют регресс на 50% по сравнению с 2005 годом. По данным Росстата отмечается прирост заболеваемости до 50% от болезней системы кровообращения и органов дыхания, тогда как заболеваемость новообразованиями различной локализации в динамике существенно не изменилась. Увеличение заболеваемости на 30% наблюдается по заболеваниям эндокринной системы, расстройствам питания и нарушениям обмена веществ.

Заключение. В Российской Федерации за последние 16 лет наблюдается прирост болезней системы кровообращения, органов дыхания и метаболических нарушений. В то же время частота первично зарегистрированных случаев инфекционными заболеваниями в динамике снизилась на 50%. Очевидно, что для реализации масштабной профилактики хронических неинфекционных заболеваний требуется проведение скрининга, коррекция факторов риска на уровне популяции и в группах лиц высокого риска.

Ключевые слова: заболеваемость, хронические неинфекционные заболевания, инфекционные заболевания, динамика.

Список сокращений

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания

ФР — факторы риска

По данным Всемирной организации здравоохранения среди 15 основных причин смертности среди взрослых лиц (стандартизованная по возрасту, на 100 тыс. населения) 9

приходится на долю хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), среди которых первые два места занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом, и 4 новообразования различного генеза. В этом списке также есть 2 инфекционных заболевания (грипп, ВИЧ/СПИД), которые вносят большой вклад в летальный исход среди взрослого населения [1].

Для оценки заболеваемости инфекционными и неинфекционными заболеваниями в России нами проанализированы данные Росстата от 2023 года за период с 2005 года по 2022 годы. Это исследование позволяет оценивать динамику заболеваемости основными ХНИЗ и инфекционными заболеваниями. Заболеваемость зарегистрирована у пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни на 1 000 человек населения [2].

В целом, за 15 лет отмечается прирост заболеваемости в РФ. Если в 2005 году было выявлено 743,7 случаев на 1 тыс. человек населения, то в дальнейшем отмечается ее непрерывное увеличение, и в 2021 году зарегистрировано 889,1 случаев на 1 тыс. человек населения.

За наблюдаемый период анализ динамики заболеваемости инфекционными заболеваниями демонстрирует некий регресс (рис. 1). Если в 2005 году число случаев заболеваемости инфекционными заболеваниями составляло 37,3 случаев, то в 2022 году этот показатель выявил 22,7 случаев, что на 50% меньше по сравнению с показателями 16-летней давности.

Число случаев

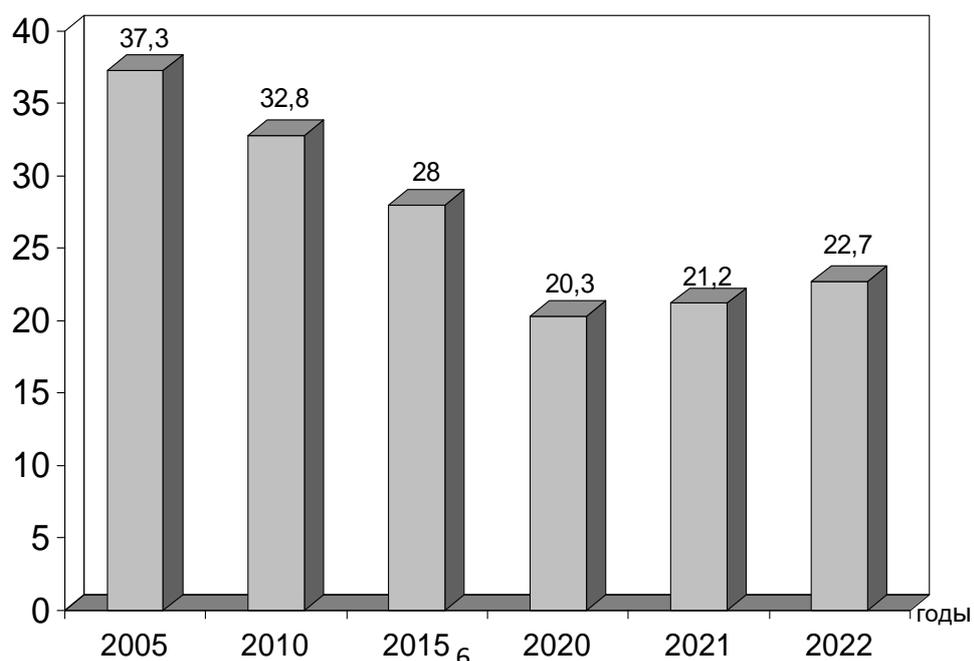


Рис. 1. Динамика заболеваемости некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями на 1 тыс. человек населения в РФ (зарегистрировано заболеваний у пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни)

По неинфекционным заболеваниям наблюдается несколько другая картина (табл. 1). За 16 лет частота заболеваний системы кровообращения увеличилась на 46%, в 2015 году наблюдается такая же высокая частота заболеваемости как в 2022 году.

По данным Росстата заболеваемость новообразованиями различной локализации в динамике существенно не изменилась. Увеличение заболеваемости на 30% наблюдается по болезням эндокринной системы, расстройствам питания и нарушениям обмена веществ.

В 2015 году отмечается пик заболеваемости метаболическими нарушениями, что составило 13,3 случаев на 1000 человек населения. В структуре заболеваемости взрослого населения большое место занимают болезни органов дыхания. По сравнению с другими системами частота заболеваний органов дыхания значительно больше. Также наблюдается линейное увеличение заболеваемости на протяжении 16 лет, и в 2022 году по сравнению с 2005 годом заболеваемость увеличилась на 43%.

Таблица 1

Динамика заболеваемости в РФ на 1 000 человек населения

(зарегистрировано заболеваний у пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни)

Годы	2005	2010	2015	2020	2021	2022
нозологиче						
Болезни системы кровообращения	23,0	26,1	31,0	29,1	30,3	33,6
Новообразования	9,5	10,8	11,4	9,7	10,1	10,9
Болезни органов дыхания	294,4	324,0	336,6	367,4	403,4	422,0
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	9,6	10,2	13,3	10,9	11,3	12,5

Известно, что факторы окружающей среды, социальные, поведенческие и биологические факторы риска (ФР) способствуют развитию широкого спектра заболеваний, в первую очередь ХНИЗ [3-5]. Однако, длительное воздействие ряда ФР в совокупности негативно влияет на иммунную систему организма, что осложняет исходы различных инфекционных заболеваний [6]. Пандемия короновиральной инфекции продемонстрировала, что в группе риска летальных исходов оказались пациенты с наличием хронических заболеваний, таких как ССЗ, онкологические заболевания, сахарный диабет, в том числе и в старших возрастных группах.

В последние годы в литературе появляются новые данные о коморбидности ряда инфекционных и неинфекционных заболеваний. В частности, была изучена связь ВИЧ инфекции и риска развития мозгового инсульта, туберкулеза с синдромом Такаясу и ревматическими заболеваниями, гепатита С с колоректальным раком и раком поджелудочной железы. Также выявлен высокий риск развития ишемического инсульта среди больных сифилисом. Эти данные указывают на необходимость проведения широких клинических и экспериментальных исследований для выявления возможных механизмов сочетания и причинно-следственной связи ряда инфекционных и неинфекционных заболеваний [5].

Эта ситуация отражается и в ожидаемой продолжительности жизни населения определенного возрастного диапазона. Среди лиц, родившихся с 1995 по 2005 годы ожидается сокращение ожидаемой продолжительности жизни среди мужчин в среднем на 5 лет, а среди женщин в среднем на 2 года по сравнению с родившимися до 1990 года и после 2006 года [2].

В сложившейся ситуации стратегия профилактики должна активно внедряться и реализовываться на нескольких этапах. К ним относятся:

- популяционная стратегия – воздействие на факторы образа жизни и окружающей среды, которые увеличивают риск развития ХНИЗ среди всего населения;
- стратегия высокого риска – выявление и снижение уровней факторов риска у людей с повышенным риском развития ХНИЗ;
- вторичная профилактика – предупреждение прогрессирования и осложнений ХНИЗ [7].

Заключение

Таким образом, в Российской Федерации за последние 16 лет наблюдается прирост болезней системы кровообращения, органов дыхания и метаболических

нарушений. Согласно данным Росстата частота заболеваемости онкологических заболеваний различной локализации в совокупности существенно не изменилась. В то же время частота первично зарегистрированных случаев инфекционными заболеваниями в динамике снизилась на 50%. Очевидно, что для реализации масштабной профилактики ХНИЗ требуется проведение скрининга, коррекция факторов риска на уровне популяции и в группах лиц высокого риска.

Список литературы

1. World Health Organization, Global Health Estimates. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death> | Extracted: 22 November 2022
2. Mensah, G, Fuster, V, Murray, C. et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Dec, 82 (25) 2350–2473. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.11.007
3. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(4):3235. Russian (Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):3235). doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
4. Regions of Russia. Socio-economic indicators. Statistical collection / Rosstat. Moscow, 2022. 1122 p. Russian (Регионы России. Социально-экономические показатели. Статистический сборник/ Росстат. М., 2022. 1122 с.)
5. Priorities for primary and secondary prevention of chronic noncommunicable diseases (second edition). Edited by Drapkina O. M. and Mamedov M. N., Moscow 2022, 144 p. Russian (Приоритеты первичной и вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний (второе издание). Под редакцией Драпкиной О. М. и Мамедова М. Н., М., 2022, 144 с.).
6. Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European

Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Journal. 42(34) 7 September, 2021: 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484

7. Maslennikova G.Ya., Oganov R.G., Drapkina O.M. Modern global. regional and national priority strategic directions for the prevention and control of non-communicable diseases. Preventive medicine. 2020; 23 (2): 7-12. Russian (Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г., Драпкина О.М. Современные глобальные. региональные и национальные приоритетные стратегические направления профилактики и контроля неинфекционных заболеваний. Профилактическая медицина. 2020; 23 (2): 7-12). doi: 10.17116/profmed2020230217

Тромботическая микроангиопатия с рецидивирующим некротическим поражением стоп и кистей, ассоциированная с перенесенным инфекционным заболеванием

Арабидзе Г.Г.¹, Шикина Е.А.², Земляной А.Б.², Казубова Е.А.², Уржумова Т.В.²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

²ФКУЗ Главный клинический госпиталь МВД Российской Федерации, Москва, Россия.

Резюме

В представленном клиническом случае у пациентки П., 1984 года рождения (36 лет), находившейся на обследовании и лечении в ревматологическом отделении развились тромботическая микроангиопатия, COVID-19 и сепсис-ассоциированная. При обследовании в отделении выявлена наследственная тромбофилия: гетерозиготный полиморфизм в гене коагуляционного фактора 5 (фактор Лейдена). Сетчатое ливедо. Из анамнеза известно, что в октябре 2020г подтвержден диагноз COVID-19, с развитием двустороннего пневмонита по КТ грудной клетки. При осмотре диагностирована сухая гангрена 1,2,4,5 пальцев правой кисти, 2-го пальца левой кисти, 2,3,4,5-х пальцев правой и левой стоп. Некроз кончика носа. Проведено оперативное лечение с ампутацией пораженных пальцев и дистальных отделов стоп с комбинированной аутодермопластикой с хорошим эффектом.

Ключевые слова: COVID-19, тромботическая микроангиопатия, тромбоз, гангрена, коагулопатия.

Список сокращений

COVID-19 — коронавирусная болезнь-19

ПВ — протромбиновое время

ТФ — тканевый фактор

ЭК — эндотелиальные клетки

Коронавирусная болезнь-19 (COVID-19), вызванная тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2), достигла масштабов пандемии

после первого зарегистрированного случая в Ухане, Китай [1]. Число случаев смерти превысило 2 млн во всем мире, при этом только в США в 2020 году было зарегистрировано более 400 000 случаев смерти, и, к сожалению, это число, по всей видимости, только возрастет. Уровень летальности COVID-19 зависит от многих факторов и колеблется от 0,3 смертей на 1000 случаев до 304,9 смертей на 1000 случаев у пациентов в возрасте 5-17 лет и ≥ 85 лет в США, соответственно. У пациентов, госпитализированных в реанимацию, число погибших достигает 40%. COVID-19 очень заразен и распространяется преимущественно воздушно-капельным путем. Клинические проявления разнообразны, начиная от бессимптомной инфекции до полиорганной недостаточности и смерти. Большинство пациентов с симптомами жалуются на гриппоподобное заболевание, состоящее из лихорадки, кашля, заложенности носа, утомляемости и миалгии. У небольшого процента пациентов развиваются более серьезные симптомы, затрагивающие несколько систем и органов. Рефрактерный тромбоз, тромботическая микроангиопатия, инсульт, дыхательная недостаточность, почечная недостаточность, и инфаркт миокарда - хорошо описанные осложнения COVID-19, но возникают у меньшинства пациентов. COVID-19-ассоциированная коагулопатия (САС) является особенностью COVID-19, и может привести к различным тромботическим осложнениям и смерти.

У многих пациентов с тяжелой формой COVID-19 наблюдаются нарушения свертываемости крови, а у значительной части пациентов развиваются венозные и артериальные тромбозы [2,3].

Вирус поражает эндотелий сосудов [4] с развитием протромботического заболевания, поскольку инфекция стимулирует синтез и поверхностную экспрессию тканевого фактора (ТФ) в эндотелиальных клетках (ЭК). ТФ является наиболее мощным прокоагулянтным веществом в нашем организме: он инициирует реакцию протромбинового времени (ПВ) и, *in vivo*, он образует комплекс с фактором VIIa, катализируя протеолитическую активацию фактора X, что в конечном итоге приводит к отложению фибрина в сосудах с низким кровотоком, такие как капилляры и вены. Вирус активирует альтернативную систему комплемента [5], что приводит к отложению комплемента на клетках крови и ЭК, а это приводит к активации лейкоцитов и повреждению ЭК. Активированные лейкоциты связываются и активируют ЭК, а мембран-атакующий комплекс комплемента повреждает ЭК. В обоих случаях ответ ЭК - экспрессия ТФ. Роль системы комплемента в патогенезе инфекции SARS-CoV-2 (то есть COVID-19) предполагалась на основании сходства с клиническими проявлениями и

результатами аутопсии, наблюдаемыми при тромботических микроангиопатиях: пароксизмальной ночной гемоглобинурии, атипичном гемолитическом уремическом синдроме и катастрофическом антифосфолипидном синдроме, в котором альтернативный путь активации играет ключевую роль [6, 7]. Вирус также стимулирует системный воспалительный цитокиновый шторм, который напрямую влияет на ЭК, поскольку воспалительные цитокины, связывающиеся с их рецепторами на ЭК, стимулируют синтез и поверхностную экспрессию ТФ. Обширное повреждение эндотелия сосудов и активация тромбоцитов цитокиновым штормом приводят к дисфункции свертывания крови, тромбозу и тромбоземболии. С другой стороны, чрезмерная активация Т-лимфоцитов ускоряет истощение иммунных клеток, снижает количество лимфоцитов и создает риск сопутствующей инфекции, что, в свою очередь, может усугубить нарушение коагуляции [8].

Клинический случай

19.11.2020 г. в отделение ревматологии ФКУЗ ГКГ МВД России поступила пациентка П., 1984 г. р., с жалобами на почернение пальцев кистей и стоп; боль, онемение и покалывание в кистях, стопах; наличие фиолетовых пятен, рубчиков на коже кистей, стоп; боль, припухание, покраснение и тугоподвижность в пальцах правой кисти; эпизоды субфебрильной температуры тела до 37,2°C.

При активном расспросе выяснилось, что сама считает себя больной с 03.10.2020 г., когда на фоне полного благополучия появилась тошнота, к которой на следующий день присоединился жидкий стул до 5-и раз в сутки без примеси крови и слизи, появилось повышение температуры тела до 39,5°C, снижение АД до 60 мм рт.ст., онемение, покалывание кистей, стоп. Данное состояние связала с отравлением (принимала в пищу рыбные консервы).

04.10.2020 г. доставлена в ОГБУЗ БОКБ им. Святителя Иосифа по месту жительства, где находилась на лечении до 30.10.2020 г. с диагнозом: Пневмококковый сепсис, молниеносное течение. Бактериальный эндокардит с поражением митрального клапана, абсцесс корня аорты, регресс на фоне антибиотикотерапии. Геморрагический васкулит. Некрозы концевых фаланг 1,2,4,5 пальцев правой кисти, фаланги 2-го пальца левой кисти, пальцев ног. Некроз кончика носа. На этапе поступления в стационар, обращали на себя внимание не только картина инфекционно-токсического шока, но и потемнения пальцев кистей, стоп, кончика носа при отсутствии болевого синдрома, сливные геморрагические пятна на переносице, щеках с последующим образованием корок. В клиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз до $36,0 \times 10^9/\text{л}$, по данным ПЦР

крови был выделен *Streptococcus pneumoniae*. Для исключения легочной патологии 17.10.2020 г. выполнено КТ органов грудной клетки, на котором выявлен двусторонний пневмонит (уплотнения по типу «матового стекла» в S6 справа до 12x25 мм, S9 справа 15x12 мм, слева на границе S6-S8 18x11 мм с регрессом на МСКТ от 20.10.2020 г. Также в анамнезе умеренная легочная гипертензия (38-40 мм рт.ст.) по данным ЭхоКГ, миозит (повышение КФК до 1826,3 ЕД/л, миоглобин 1053,2 мкг/л), реактивный гепатит (АСТ 76,8 ЕД/л, АЛТ до 69,4 ЕД/л), остеоартрит проксимальной фаланги 3-го пальца правой кисти. Тромбоцитопения до $20-34 \times 10^9$ /л. Анемия.

На фоне лечения нормализовалась температура тела, улучшились лабораторные показатели, мазок из ротоглотки и носоглотки на COVID-19 от 17.10.2020 г. – отрицательный, но в связи с сохраняющимися некрозами пальцев кистей, стоп была госпитализирована в ревматологическое отделение ФКУЗ ГКГ МВД России для уточнения диагноза, выработки дальнейшей тактики лечения.

При поступлении в ревматологическое отделение состояние средней степени тяжести. Дыхание через нос, свободное. ЧД 16 в 1 мин. Дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритм правильный. ЧСС 78 в 1 мин. АД 100/80 мм рт.ст. Язык – влажный, слегка обложен по спинке белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при поверхностной и глубокой пальпации во всех отделах. Печень у края реберной дуги, ориентиры по Курлову 9X8X7 см, край печени закругленный, безболезненный, поверхность гладкая. Дизурии нет.

При осмотре диагностирован сухой некроз (гангрена) 1,2,4,5-го пальцев правой кисти на уровне ногтевых и средних фаланг, сухая гангрена ногтевой и средней фаланг 2-го пальца левой кисти, сухая гангрена 2-5-го пальцев правой стопы, сухая гангрена 1-5-го пальцев левой стопы с переходом на стопу до уровня основания плюсневых костей. Некрозы сухие, черного цвета, пальцы кистей и стоп мумифицированы, истончены. Температура тела до 36,6°C, гемодинамически стабильна.



При обследовании выявлен повышенный Д-димер 2898 нг/мл от 20.11.2020 г., в анализе крови на антитела к SARS-CoV-2 от 20.11.2020 г.: SARS-CoV-2 IgM (ИФА БЕСТ) положительно, КП=5,4; SARS-CoV-2 IgG (ИФА БЕСТ) положительно, КП-13.5.

На КТ органов грудной клетки от 19.11.2020 г.: в S6 правого легкого парамедиастинально отмечается фокус слабоинтенсивного уплотнения паренхимы по типу матового стекла. На границе S6/S9 левого легкого участок линейного уплотнения паренхимы не более 15 мм.

Проводимое стационарное лечение включало: Омепразол 20 мг х 2 р.д. (утро, вечер); Ацетилсалициловая кислота 50 мг (вечер); Фраксипарин 0,3 п/к х 2 р.д.; Актовегин 400 мг в/в капельно; Октолипен 600 мг в/в капельно; Иломедин 20 мкг/мл 1,0 мл на 250 мл NaCl 0,9% в/в капельно; гипербарическая оксигенация 10 сеансов.

В процессе обследования были исключены менингококковая инфекция, системные заболевания соединительной ткани (системную склеродермию, системную красную волчанку, АФС, системный васкулит, узелковый полиартериит).

Учитывая выраженность тромботических изменений, способствовавших развитию тяжёлых изменений в виде сухой гангрены кистей и стоп, пациентка консультирована гематологом. В молекулярно-генетическом анализе полиморфизма генов свертывающей системы крови от 24.11.2020 г. выявлена мутация в генах коагуляционного фактора 5 (фактора Лейдена) G/A.

В результате обследования сформулирован окончательный диагноз основного заболевания: «Тромботическая ангиопатия, COVID-19, сепсис-ассоциированная. Наследственная тромбофилия: Гетерозиготный полиморфизм в гене коагуляционного фактора 5 (фактор Лейдена). COVID-19 ассоциированная коагулопатия с формированием сетчатого ливедо и акральных некрозов. Перенесенный COVID-19 в октябре 2020 г., разрешение с двусторонним пневмонитом. Перенесенный пневмококковый сепсис. Оклюзивный тромбоз v.basilica справа в анамнезе».

Осложнение основного заболевания: Сухая гангрена 1,2,4,5 пальцев правой кисти, 2-ого пальца левой кисти, 2,3,4,5-х пальцев правой и левой стоп. Некроз кончика носа.

Клинический анализ крови 20.11.2020: лейкоц. $5,74 \cdot 10^9/\text{мл}$ (N 4,0-9,0), эр $3,67 \cdot 10^9/\text{мл}$ (N 3,9-5,3), Hb 109 г/л (N 120-170), Ht 36,6% (N 36-48), тромб. $273 \cdot 10^9/\text{мл}$ (N 150-380), нейтр. 51,2 (N 40-74), п/я 2%, (N 1-5), лимф. 33,1% (N 18-42), моно 10,9% (N 2,0-11,0), эоз 1,4% (N 0,5-5,0), базо 0,4 % (N 0-1,0), СОЭ 31 мм/час.

Ревмопробы 20.11.2020: СРБ 4,33 мг/л (N до 3), ревматоидный фактор < 8,38 МЕ/мл (N до 15), Анти-стрептолизин 0 – 34,3 (N< 200 МЕ/мл), АС ДНКазы В – 92,8 (N< 200 МЕ/мл), Антитела к нативной ДНК – отрицательно;

от 07.12.2020: СРБ 0,376 мг/л.

Коагулограмма 20.11.2020: АЧТВ 29 сек. (26 -40), ПТИ 95 %, МНО 1,0, фибриноген 3,1 г/л (1,75 – 3,5 г/л), тромбиновое время 14 (14 – 21 сек), антитромбин-3 – 78 (75-125%), Д-димер 2898 (N до 555 мкг/л).

Анализ крови на иммуноглобулины 20.11.2020: IgG: 23,1 г/л (N 7,0 – 16,0), IgM – 0,729 (N 0,4 – 2,3), IgA – 7,32 (N 0,7 – 4,0), IgE < 17,8 МЕ/мл (N < 100).

Анализ крови на криоглобулины 24.11.2020: отрицательно.

Иммуноблот 24.11.2020.: SSA/Ro-52 +, Jo-1 отрицательно, Sm отрицательно, RNP/Sm отрицательно, RoSS-A +++, LaSS-B отрицательно, PM-Scl отрицательно, PCNA отрицательно, CENT-B отрицательно, dsDNA отрицательно, Histones отрицательно, Nucleosomes отрицательно, Rib.P-protein отрицательно, AMA-M2 отрицательно, Scl-70 отрицательно.

Анализ крови на АНФ (Нер-2) 24.11.2020: 1:160

Анализ крови на ANCA p,c 24.11.2020: < 1:40

Антиядерные АТ (ANA) колич. 24.11.2020: 4,01 ЕД/мл (N < 1 – отрицательный; 1,0 – 1,2 – серая зона; > 1,2 – положительный).

АТ к 2-х спиральной ДНК колич. 24.01.2020: 7,38 МЕ/мл (N < 25 МЕ/мл).

Анализ крови на Волчаночный антикоагулянт 24.11.2020: 0,76 (N < 1,2 – отрицательно, > 1,2 –положительно).

Ан. крови на АТ к кардиолипину - IgA/IgM/IgG 24.11.2020: 3,69 (N <10 Ед/мл).

Ан. крови на АТ к бета-2-гликопротеину -IgA/IgM/IgG 24.11.2020: 3,95 (N <10 Ед/мл).

Молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов свертывающей системы крови 24.11.2020: выявил мутации в генотипе пациентки гомозиготного (присутствует в каждом из аллелей пары) варианта в гене коагуляционного фактора 12 и гетерозиготных (присутствуют только в одном аллеле пары) вариантов в генах коагуляционного фактора 5 (фактора Ляйдена), ингибитора активатора плазминогена, тромбоцитарного рецептора фибриногена, фибриногена, метионин-синтетазы редуктазы, коагуляционного фактора 12 и коагуляционного фактора 13.

Анализ крови на С3-С4 компоненты комплемента 24.11.2020: С3 компонент комплемента –1,22 г/л (N 0,90-1,80 г/л); С4 компонент комплемента 0,20 г/л (N 0,10-0,40 г/л).

Анализ крови на пресепсин 20.11.2020: < 0,5 нг/мл.

МРТ головного мозга 02.12.2020. МР-картина единичных очагов неясного генеза (последствия перенесенного сепсиса, васкулита, демиелинизации), без признаков нарушения проницаемости гемато-энцефалического барьера.

УЗДГ артерий верхних конечностей 27.11.2020: На уровне поверхностной ладонной дуги, а также на уровне общих ладонных пальцевых артерий и собственных пальцевых артерий на правой и левой в/к кровотоков симметричный, но магистрально-измененный, как в проекции неизмененных пальцев, так и в проекции измененных фаланг – как проявление функционального ангиоспазма (в норме должен быть магистральный). При этом на левой кисти в проекции общих и собственных пальцевых артерий в проекции неизмененных пальцев кровотоков резко снижен, выражено «спазмированного» вида, низкоскоростной, на магистральный, как проявление выраженной спастической реакции (ангиоспазм). На правой кисти кровотоков более скомпенсирован по скоростям (отмечается разница температуры кожи – левая ладонь более прохладная).

УЗДГ аорты и ее ветвей, артерий нижних конечностей 01.12.2020.

Сосуды проходимы, комплекс интима-медиа не изменен. При этом кровотоков по артериям нижних конечностей магистральный до уровня средней трети голени с двух сторон, где кровотоков меняется с магистрального на магистрально-измененный по ПББА и ЗББА, за счет ангиоспазма, вероятно, функционального характера. Ниже, на уровне артерий тыла стоп, в зонах доступных для исследований, в частности на левой нижней конечности, кровотоков резко снижен до 15 мм в секунду, магистрально-измененного характера с резко уменьшенным по диаметру сосудом (левая стопа более выражено изменена в связи с некрозом сухой гангреной стопы). На правой стопе кровотоков в зоне доступной для исследования магистрально-измененный, с хорошими скоростными характеристиками и с ЛСК=40 см в секунду.

УЗДГ вен нижних конечностей 01.12.2020: Сосуды в зонах доступных для визуализации, а также подкожные вены проходимы, сжимаемы, признаков тромботического поражения нет. По сосудам портальной системы и притокам нижней полой вены, а именно, по почечным венам, данных за нарушение венозного кровотока нет.

УЗДГ вен верхних конечностей 27.11.2020: При исследовании глубоких и подкожных вен верхних конечностей данных за тромботическое поражение не получено. Сосуды сжимаемы и проходимы. Ранее тромбированная медиальная подкожная вена в данном исследовании реканализирована.

УЗДГ магистральных артерий головы от 25.11.2020: Заключение: Гемодинамически значимых изменений не выявлено.

Гистологическое исследование некротических тканей пальцев левой и правой кисти, дистальных отделов стоп от 16.12.2020: В исследуемых участках 2 пальца левой кисти, 1,2,4 и 5 пальцев правой кисти морфологическая картина сухой гангрены. В исследуемых участках правой и левой стопы морфологическая картина сухой гангрены.

Выполнены операции:

16.12.2020. Ампутация 1,2,4,5 пальцев правой кисти, 2-ого пальца левой кисти по линии демаркации на уровне головок пястных костей. Дистальная ампутация обеих стоп на уровне среднего отдела.

22.12.2020. Повторная хирургическая обработка некротических ран культей обеих стоп.

	
<p>Рис.4. На 14-е сутки после операции (22.12.20). Вид ран стоп</p>	<p>Рис.5. На 12-е сутки после операции (16.12.20). Вид кистей.</p>

- Комбинированная аутодермопластика ран правой стопы от 21.01.21.
- Комбинированная аутодермопластика раны культи левой стопы от 20.02.21

	
<p>Рис.6. На 14-е сутки после операции 21.01.21. Вид правой стопы.</p>	<p>Рис.7. На 8 -е сутки после операции 20.02.21. Вид левой стопы.</p>

Послеоперационные раны культей пальцев обеих кистей зажили первичным натяжением. Рана культи правой и левой стоп – полное приживление трансплантатов.

Результат лечения. Гнойно-воспалительный процесс купирован. После этапных операций п/о раны культей пальцев кистей зажили первичным натяжением; гранулирующие раны обеих стоп после операций аутодермопластики эпителизовались. Пациентка выписывается в удовлетворительном состоянии для амбулаторного наблюдения хирургом (травматологом-ортопедом), терапевтом, эндокринологом, ЛОР, офтальмологом, стоматологом, дерматологом поликлиники по месту жительства.

Обсуждение

Коагулопатия, ассоциированная с COVID-19, характеризуется легкой тромбоцитопенией, незначительным удлинением протромбинового времени, высоким уровнем D-димера и повышенным уровнем фибриногена, фактора VIII и фактора фон Виллебранда. Уровни D-димера, продукта распада сшитого фибрина, коррелируют с тяжестью заболевания и предсказывают риск тромбоза, потребность в ИВЛ и смертность [9–11]. Неэффективная диагностика или недостаточное лечение гиперкоагуляции могут объяснить высокую частоту смертности от COVID-19. Она может быть связана с потенциально предотвратимыми микрососудистыми и макрососудистыми тромбозами и последующими сердечно-сосудистыми осложнениями, включая повреждение миокарда и инфаркт.

Изначально COVID-19 не связывали с возможностью тромбоза, однако при проведении ультразвуковых исследований почти у 60% пациентов были обнаружены тромбы в сосудах легких. При дальнейших исследованиях была установлена прямая связь между тромбозами и COVID-19 [9]. Это существенно изменило тактику лечения пациентов, больных новой коронавирусной инфекцией. Использование достаточно высоких доз антикоагулянтных препаратов под постоянным контролем уровня свертываемости крови у пациентов показали поистине поразительные результаты. После приема антикоагулянта смертность снизилась с 39,12% до 3,85%. Лечение антикоагулянтными препаратами также оказало положительное влияние на функции почек и печени. Все же повышенная свертываемость крови является в основном проблемой у тяжелых больных, применение антикоагулянтов значительно снижает риск смертности [10, 11].

COVID-19 ассоциированный некроз конечностей — редкое, но тяжелое осложнение. Ливедоидные изменения, являются одними из наименее распространенных кожных проявлений, о которых сообщалось во время пандемии COVID-19. Встречаемость у пациентов с подтвержденным COVID-19 только 6-7,7% которые имели

некрозы различной степени. Наиболее тяжелое осложнение COVID-19 — акральные некротические поражения. Патогенез их развития требует отдельного глубокого изучения. Наиболее вероятная причина, это артериальный и микроциркуляторный коагулопатический тромбоз[12]. В 2020 сходные данные по клиническому наблюдению были опубликованы несколькими авторами в британском журнале [13]. Было сообщено о трех пациентах без предшествующего анамнеза окклюзий периферических артерий, госпитализированных по поводу тяжелой формы COVID-19 с острой ишемией конечностей и бедренно-подколенной окклюзией, связанной с внутриаортальным тромбом. В резецированных сегментах артерии выявлены воспалительные инфильтраты и эндотелиальная пролиферация по всей стенке артерии. В первом случае у 63-летней женщины ангиограмма подтвердила подколенную окклюзию с нарушением кровоснабжения стопы. Ампутация выше колена была выполнена после безуспешного эндоваскулярного лечения с проведением механической чрескожной тромбэктомией подколенной артерии, тромболитической терапии и баллонной ангиопластики. Выявлен окклюзионный тромбоз с эндотелиальной пролиферацией как в тромбах, так и во всех слоях сосудистой стенки, также миофибробластную пролиферацию интимы и отложение коллагена в интимае. Воспалительная инфильтрация полиморфно-ядерных клеток и макрофагов была выявлена также в интимае. В тромбе наблюдались микроабсцессы полиморфноядерных клеток, гистиоцитарные агрегаты с эпителиоидной морфологией и многоядерные гигантские клетки.

Второй случай представлен у женщины 74 лет, поступившей по поводу пневмонии и критических признаков острой ишемии нижних конечностей. КТ-ангиография показала частичный тромбоз грудной аорты, преокклюзионный тромбоз общих подвздошных / гипогастральных артерий и бедренно-подколенную окклюзию с интактной дистальной передней большеберцовой артерией. Проводилась антикоагулянтная терапия в максимальной дозировке низкомолекулярного гепарина (НМГ). Полный лизис тромба подвздошных артерий наблюдался через 3 недели с сохранением окклюзии бедренно-подколенной артерии. Пациентке было проведено беренотибиальное шунтирование аутовеной в связи клиническим ухудшением в виде ишемических язв на правой стопе. Патоморфологическое исследование показало аналогичные данные с развитием организованного окклюзионного тромбоза и очаговой эндотелиальной пролиферацией с инфильтрацией Т-лимфоцитов.

В третьем случае у 72-летней женщины, обратившейся за помощью по поводу лихорадки, одышки и с признаками артериальной ишемии левой конечности, ангио-КТ

показала обширную двустороннюю пневмонию, частичный тромбоз просвета аорты и обширный тромбоз подколенной артерии с интактными дистальными сосудами. Введение полной дозы низкомолекулярного гепарина дало хороший клинический ответ. Операции не потребовались. Во всех представленных случаях отсутствовали лабораторные данные в период течения заболевания, нет данных и, о возможных, наследственных и генетических мутациях, связанных с тромбофилией.

Jose Ignacio Torrealba и соавт. в свое время сообщали о значительно худшем исходе для пациентов с периферическим тромбозом с диагностированными нарушениями гиперкоагуляции [14]. В другом исследовании, опубликованном авторами из Италии [15], представлены данные наблюдения за 20 пациентами (18 мужчинами и 2 женщинами) с острой ишемией конечностей на фоне диагностированной инфекции COVID-19, в возрасте 75 ± 9 лет (от 62 до 95 лет). Оперативное лечение проведено 17 пациентам (85%). Реваскуляризация прошла успешно у 12 из 17 (70,6%) пациентов. Трем пациентам (15%) реваскуляризация не выполнялась. У этих пациентов была тяжелая пневмония, связанная с COVID-19, и вмешательство не проводилось из-за их тяжелого состояния (среднее давление PO_2 47 мм рт. ст.; средний балл SVS 8,3; III стадия по Резерфорду (у 2 пациентов). В целом возможность сохранить конечность было получено у 14 из 15 пациентов (93,3%). Высокая ампутация потребовалась одному пациенту, 81-летнему мужчине, который был переведен данное учреждение через 450 минут после появления симптомов и у которого попытка реваскуляризации оказалась безуспешной. Ни один пациент, получавший внутривенный гепарин, не нуждался в повторном оперативном вмешательстве. Из 20 пациентов восемь (40%) скончались в больнице. Умершие пациенты были значительно старше (81 ± 10 лет против 71 ± 5 лет; $p = 0,008$) выживших. Использование непрерывной послеоперационной системной инфузии гепарина было значимо связано с выживаемостью пациентов (0% против 57,1%; $p = 0,042$).

Авторы полагают, что пациенты с положительным результатом теста на COVID-19 испытывают состояние гиперкоагуляции, которое может увеличить частоту и распространение первичной артериальной окклюзии. По данным авторов успешная реваскуляризация была разочаровывающе низкой у пациентов с COVID-19 по сравнению с ранее описанными наблюдениями [16].

Авторы также оценили, как значительно большее количество пациентов с первичной острой периферической окклюзией по сравнению с тем же периодом 2019 года до COVID-19.

Таким образом, в патогенезе осложнений COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль. Тромбы сосудов легких важно отличать от тромбоемболов, так как тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА) также характерна для COVID-19. Тромбоз легочных артерий иногда прогрессирует до правых отделов сердца, описан тромбоз артерий разных органов с развитием их инфарктов (миокарда, головного мозга, кишечника, почек, селезенки), описана также гангрена конечностей. Это отличает изменения при COVID-19 от ранее наблюдавшихся при гриппе А/Н1N1 и других коронавирусных инфекциях.

Список литературы

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A novel coronavirus from patients with Pneumonia in China, 2019. *N.Engl.J.Med.* 2020; 382: 727-733 DOI: 10.1056/NEJMoa20010171
2. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; published online March 27. DOI:10.1111/jth.14817
3. Thachil J, Wada H, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; published online March 25. DOI:10.1111/jth.14810
4. Al-Samkari H, Leaf RSK, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020006520
5. Jia Yu, Xuan Yuan, Hang Chen, Shruti Chaturvedi, Evan M. Braunstein, and Robert A. Brodsky Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Thrombosis and hemostasis.* 2020; 136(18): 2080-89. doi: 10.1182/blood.2020008248
6. Java A, Apicelli AJ, Liszewski MK. The complement system in COVID-19: friend and foe? *JCI Insight.* 2020;5(15):e140711. doi: 10.1172/jci.insight.140711
7. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681–686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5
8. van der Poll T., van de Veerdonk, Scicluna B.P., Netea M.G. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17: 407-420.

9. Mackman N, Antoniak S, Wolberg AS, Kasthuri R, Key N.S. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-CoV-2 and other pandemic viruses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 Sep;40(9):2033-2044. doi:10.1161/ATVBAHA.120.314514
10. von Meijenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, Annika Lundström, Maria Magnusson, Nigel Mackman, Charlotte Thalin, Ton Lisman. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Adv* 2021;5(3):756–759. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003968
11. von Meijenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, et al. Prothrombotic changes in patients with COVID-19 are associated with disease severity and mortality [published online ahead of print 6 December 2020]. *Res Pract Thromb Haemost.* doi:10.1002/rth2.12462
12. Galván Casas C., Català A., Carretero Hernández G., et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020: 10.1111/bjd.19163. doi: 10.1111/bjd.19163
13. Gonzalez E Cañas, Gimenez A Gaibar, Rodriguez L Lorenzo, Castro J G Rios, Martinez A Toiran, Bella M R Cueto, Bella B Burgos, Espasa M Soley. Acute peripheral arterial thrombosis in COVID-19. Role of endothelial inflammation. *British Journal of Surgery,* 2020; 107 (10): e444-e445. DOI: 10.1002/bjs.11904
14. Jose Ignacio Torrealba , Mohamed Osman , Rebecca Kelso. Hypercoagulability predicts worse outcomes in young patients undergoing lower extremity revascularization. *J.Vasc.Surg.* 2019;70(1):175. doi: 10.1016/j.jvs.2018.09.062
15. Bellosta Raffaello, Luzzani Luca, Natalini Giuseppe, Conti Elena, Bush Ruth L., Piffaretti Gabriele. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J. of Vascular Surgery. COVID-19 and vascular disease.* 2020; 72 (6) :1864-1872. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.04.483
16. Piffaretti G., Angrisano A., Franchin M., Ferrario M., Rivolta N., Bacuzzi A. et al. Risk factors analysis of thromboembolism for acute thromboembolic lower extremity ischemia in native arteries. *J Cardiovasc Surg.* 2018; 59: 810-816. doi: 10.23736/S0021-9509.16.09673-7

Особенности патогенетических механизмов коронарной недостаточности у больных ревматизмом

Маль Г.С.¹, Самко Г.Н.², Кузьменко И.А.²

¹Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

²Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко, Тирасполь,
Молдова

Резюме

В статье рассмотрены особенности патогенеза коронарной недостаточности у больных ревматизмом. Изучены некоторые параметры липидного профиля, активность ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС), коагулограмма, а также особенности работы сердца у больных с признаками коронарной недостаточности (КН) со скрытым течением ревматизма. На основе полученных данных предложены рекомендации.

Ключевые слова: коронарная недостаточность, ревматизм, патогенез, рекомендации.

Список сокращений

АОС — антиоксидантная система

ГТП — глутатионпероксидаза

КН — коронарная недостаточность

КТ — каталаза

ЛПВП — липопротеиды высокой плотности

ЛПНП — липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности

МД — малоновый диальдегид

ПОЛ — перекисное окисление липидов

СОД — супероксиддисмутаза

ТГ — триглицериды

ОХ — общий холестерин

Введение

Коронарная недостаточность (КН) — клиничко-патофизиологическое состояние, при котором степень коронарного кровообращения не обеспечивает потребности миокарда в достаточном и необходимом количестве кислорода. Чаще всего КН заканчивается локальной ишемией миокарда и является патогенетической компонентой в механизмах развития ишемической болезни сердца, которая возникает при уменьшении или полном прекращении кровотока по сосудам сердца, из-за спазма или/и сужения просвета атеросклеротической бляшкой, субэндотелиального кровоизлияния и продуктивного воспалительного процесса в интиме сосудов [1]. Вместе с тем, ревматизм — «многоликое» заболевание воспалительного генеза, с преимущественной локализацией патологического процесса в сердечной мышце, с вовлечением суставов, сердца и его оболочек, поэтому изучение особенностей патогенеза клинических проявлений хронической коронарной недостаточности с одновременным течением латентного ревматизма остается весьма актуальным [2, 3]. Кроме того, у этой категории больных, прогноз заболевания часто отягощен и связано это, прежде всего, с морфологически изменённым клапанным аппаратом сердца, нарушения в области сердечной мышцы и кардиомиоцитах. Вместе с тем, степень тяжести сердечной недостаточности определяется не только органными и морфофункциональными нарушениями, но и выраженностью клинической симптоматики, таких как: одышка при физической нагрузке, в горизонтальном положении и в покое, слабость и усталость, головокружение, тошнота, отсутствие аппетита, асцит, отек конечностей. В патогенетических механизмах данной патологии «солирует» каскад нейрогуморальных, иммунных и гемодинамических реакций, формирующих «порочный круг», при котором каждое звено таких «причинно-следственных уз», вносит свою лепту, а именно: взаимодействует друг с другом, а также способствует прогрессированию заболевания и возникновению полиморбидностей [4]. Скрытое течение ревматизма усложняет диагностику и часто приводит к несвоевременной постановке заключительного диагноза или диагноз сложно определить. В связи с этим, увы, пациенты не получают своевременную патогенетическую терапию, что способствует прогрессированию изменений в клапанном аппарате сердца, в сердечной мышце, и в коронарных артериях [5]. Кроме того, появляющаяся ишемия и впоследствии миокардит выступают как фактор, инициирующий со временем атерогенез [6–8], обостряя ситуацию и добавляя сложностей в диагностике и в определении тактики и стратегии лечения. Кроме того, у больных после 50 лет и старше при ревматизме выявлены липидно-метаболические условия для развития и прогрессирования ИБС, а ревматизм по

результатам коронарографии у такой категории больных констатируется в 40–70 % случаев [9–11]. Согласно современным взглядам, в основе полного повреждения компонентов клеточных структур, в том числе кардиомиоцитов, лежит активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), фосфолипаз, а также изменения химических свойств мембран клеток [12, 13]. Чрезмерная активность процессов ПОЛ приводит к коронарогенным поражениям структур миокарда токсичными окислительно-модифицированными субстанциями, что обуславливает развитие атеросклероза коронарных сосудов [14–17].

Цель работы — изучить некоторые параметры липидного профиля, активность ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС), коагулограмму, а также особенности работы сердца у больных с признаками КН со скрытым течением ревматизма.

Материалы и методы. Больные среднего возраста, согласно ВОЗ, были поделены на две группы. В 1 группе было 35 больных с КН в возрасте от 45 до 58 лет (средний возраст - $(54,00 \pm 0,32)$ года) болели ревматизмом. Во 2 группе было 18 больных с КН аналогичного возраста (средний возраст составлял $(52,0 \pm 0,5)$ года) – без ревматизма. Все пациенты проходили обследование и получали лечение в ревмокардиологическом отделении «ГУ РКБ», г. Тирасполь (Приднестровье). Продолжительность заболевания ревматизмом у пациентов 1 группы в среднем составила от 5 до 10 лет. Активность ревматического процесса - 1 стадия. Определяли активность ПОЛ, антиоксидантное состояние, липидограмму. Мониторировали электрокардиограмму в 12 отведениях, в течении суток. В крови больных определяли содержание общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ). Оценивали состояние антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза – СОД, глутатионпероксидаза – ГТП) и перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид – МД, каталаза – КТ). Состояние коагулограммы определяли стандартно: по показателям фибриногена, протромбинового индекса, толерантности к гепарину и тромботеста. Статистическая обработка реализовывалась с помощью стандартных методов по критериям Стьюдента.

Обсуждение. У обследованных больных с КН и ревматизмом по сравнению с больными только КН отмечались более выраженные изменения липидного обмена. Увеличивалось содержание ЛПНП, ЛПОНП, ОХ, ТГ. (табл. 1). Сделан вывод, что у больных 1 группы изменения липидного обмена более выражены по сравнению с теми же показателями больных 2 группы. Факторами этого явления является нехватка ненасыщенных жирных кислот, что ослабляет сопротивляемость организма не только против ревматизма и КН, но

и инфекционных болезней и ионизирующего излучения, и других патогенных факторов окружающей среды.

Таблица 1

Липидный обмен у больных с КН и ревматизмом, ($M \pm m$, ($p \leq 0,05$))

Липидограмма	Больные с КН и ревматизмом	Больные с КН
ОХ, ммоль/л	6,27 ± 0,14	4,23 ± 0,16
ЛПВП	1,25 ± 0,10	1,07 ± 0,01
ЛПНП	4,78 ± 0,03	2,99 ± 0,01
ЛПОНП	1,24 ± 0,11	0,87 ± 0,05
ТГ, ммоль/л	3,88 ± 0,05	0,19 ± 0,02

При исследовании антиоксидантной системы и ПОЛ выявлен рост супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, малонового диальдегида. что свидетельствует о повышении антиоксидантной защиты и об активации ПОЛ и является у этой категории больных защитной реакцией организма. При этом уровень каталазы был значительно снижен у больных с КН и с ревматизмом, а значит следует полагать о несостоятельности этого звена защиты (табл. 2).

Таблица 2

Показатели АОС и ПОЛ у больных с КН, ($M \pm m$, ($p \leq 0,05$))

АОС ПОЛ	Больные с КН и ревматизмом	Больные с КН
СОД	1,43 ± 0,03	1,03 ± 0,02
ГТП	2,45 ± 0,02	2,06 ± 0,01
МД	1,38 ± 0,04	0,79 ± 0,02
КТ	0,12 ± 0,01	1,08 ± 0,01

В показателях коагулограммы толерантность плазмы к гепарину меньше 4 минут у 22 (62 %) больных с КН и ревматизмом ($p < 0,05$). Фибриноген от 6 до 10 г/л определили у 20 (57 %) больных 1 группы. И 5 (27 %) у больных из 2 группы ($p < 0,05$).

В данных холтеровского мониторинга следующая картина.

В 1 группе больных эпизоды нестабильности сегмента ST ($p < 0,05$) обнаружены у 25 (71 %). Аритмии в виде экстрасистол и синусовой тахикардии диагностированы у 17 (48 %) больных ($p < 0,05$). Во 2 группе больных эпизоды нестабильности сегмента ST ($p <$

0,05) обнаружены у 6 (33 %) больных ($p < 0,05$). Аритмии в виде экстрасистол и синусовой тахикардии диагностированы у 3 (16 %) больных ($p < 0,05$)

Заключение

Полученные данные указывают на то, что у больных с КН и ревматизмом изменения липидного обмена более существенные, чем у больных с КН, что форсирует развитие атеросклероза. Кроме того, процесс повреждения коронарных артерий приумножается выраженной активацией ПОЛ. У больных с КН и ревматизмом исследуемой возрастной группы чаще обнаруживаются сбои сердечного ритма в виде экстрасистол и эпизодов синусовой тахикардии. Данный факт требует пристального внимания и понимания патогенетических механизмов ишемического повреждения миокарда, и своевременного проведения комплексной терапии с включением противоаритмических препаратов, коронаролитиков.

Список литературы

1. Gurkalova I. P. Pathogenetic mechanisms of chronic heart disease and concomitant pathology / I. P. Gurkalova, L. V. Zakatova, I. A. Kuzmenko. — Text: Materials of the International Scientific and Practical Conference “XVI Readings named after. V.V. Podvysotsky.” Odessa. 2017. P. 38. Russian (Гуркалова И. П. Патогенетические механизмы хронической болезни сердца и сопутствующей патологии / И. П. Гуркалова, Л. В. Закатова, И. А. Кузьменко. — Текст : Материалы Международной научно-практической конференции «XVI чтения им. В. В. Подвысоцкого». Одесса. 2017. С. 38.
2. Vdovichenko K. K., Garbuz L. I., Vlasov V. V., Nasushnaya I. V. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. Bulletin of the Transnistrian University. Series: Theoretical and clinical medicine. Pharmacology. 2022. 2 (71): 31-39. Russian (Вдовиченко К. К., Гарбуз Л.И., Власов В.В., Насушная И.В. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите. Вестник Приднестровского университета. Серия: Теоретическая и клиническая медицина. Фармакология. 2022. 2 (71): 31-39).
3. Vdovichenko K.K., Garbuz L.I., Vlasov V.V., Nasushnaya I.V. Relationship between psoriatic arthritis, metabolic disorders and cardiovascular diseases. Bulletin of the Transnistrian University. Series: Theoretical and clinical medicine. Pharmacology. 2023. 2 (74):47-52. Russian (Вдовиченко К.К., Гарбуз Л. И., Власов В. В., Насушная И. В. Связь между псориатическим артритом, метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Вестник Приднестровского университета. Серия: Теоретическая и клиническая медицина. Фармакология. 2023. 2 (74):47-52).

4. Soboleva M.K., Voropai L.A., Kurygina S.V. Causes of acquired heart defects. *Scientific and practical rheumatology*. 2021. 3. 108 pp. Russian (Соболева М.К., Воропай Л.А., Курьгина С.В. Причины приобретенных пороков сердца. *Научно-практическая ревматология*. 2021. 3. 108 с).
5. Dyachkov V.A., Rubanenko O.A., Shchukin Yu.V. Acquired heart defects: clinical picture, diagnosis. *Cardiology: news, opinion, training*. 2019. 7(3): 26-36. Russian (Дьячков В. А., Рубаненко О.А., Щукин Ю.В. Приобретенные пороки сердца: клиническая картина, диагностика. *Кардиология: новости, мнение, обучение*. 2019. 7(3): 26-36.
6. Arabidze G. G., Tebloev K. I. Atherosclerosis and risk factors: clinical significance of apolipoproteins in the development of coronary artery disease. M.: Litera, 2008. 240 p. Russian (Арабидзе Г.Г., Теблов К.И. Атеросклероз и факторы риска: клиническое значение аполипопротеинов в развитии ИБС. М.: Литера, 2008. 240 с).
7. Deb A., Caplice N.M. Lipoprotein (a): new insights into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. *Clinical Cardiology*. 2004. 27: 258-264.
8. Garelnabi M., Mahini H., Wilson T. Quercetin intake with exercise modulates lipoprotein metabolism and reduces atherosclerosis plaque formation. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2014. 11: 11-22.
9. Hong L., Daugherty A. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins. *Current Opinion in Lipidology*. 2013. 24(1):107-109.
10. Ioanna G.B., Heiner K.B. Lipoprotein (a): a current perspectives. *Current Vascular Pharmacology*. 2011. 9(6):682-692.
11. Tsimikas S., Witztum J. The role of oxidized phospholipids in mediating lipoprotein atherogenicity. *Current Opinion in Lipidology*. 2008. 19(4):369-377.
12. Zakirova N.E., Oganov R.G., Zakirova A.N.. Endothelial dysfunction in coronary heart disease. 2008. 4: 23-27. Russian (Закирова Н.Э., Оганов Р.Г., Закирова А.Н. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2008. 4: 23-27).
13. Yogiatzi G., Tousoulis D., Stefandis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol*. 2009. 50:402-409.
14. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. Free radicals and antioxidants in normal physiological function and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007. 39:44-84.
15. Teerlink J.R. Endothelins: pathophysiology and treatment implication in chronic hear failure. *Current Heart Failure Reports*. 2005. 2: 19-197.

16. Mal G.S., Samko G.N. Methods of treating patients with coronary heart disease. Scientific and practical conference: "Science news: natural and technical sciences." М.: "Empire". 2023. pp. 108-110. Russian (Маль Г.С, Самко Г.Н.. Способы лечения пациентов с ишемической болезнью сердца. Научно-практическая конференция: «Новости науки: естественные и технические науки». М.: «Империя». 2023. С. 108-110).

17. Mal G.S., Samko G.N. Modern views on the diagnosis and treatment of coronary heart disease. International scientific journal "Bulletin of Science". 2024. 1 (70): 304-307. Russian (Маль Г.С., Самко Г.Н. Современные взгляды на диагностику и лечения ишемической болезни сердца. Международный научный журнал «Вестник науки». 2024. 1 (70): 304-307). <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-vzglyady-na-diagnostiku-i-lecheniya-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa>

Туберкулезная инфекция и сахарный диабет

Друк И.В.

ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия.

Список сокращений

ДИ — доверительный интервал

ИЛ — интерлейкин

ЛТБИ — латентная туберкулезная инфекция

МЛУ — множественная лекарственная устойчивость

ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПССП — пероральные сахароснижающие препараты

СД — сахарный диабет

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

ТБ — туберкулез

ФРСД — Федеральный регистр сахарного диабета

ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких

Резюме

СД повышает риск развития туберкулезной инфекции, приводит к увеличению тяжести заболевания и смертности, что может быть опосредовано развитием диабетических микрососудистых осложнений (микроангиопатия, нейропатия), диабет-ассоциированными изменениями врожденных и адаптивных иммунных реакций. Возможные преимущества некоторых ПССП в отношении влияния на риск возникновения и неблагоприятного течения ТБ требуют дальнейшего изучения. Метформин, помимо гипогликемизирующего действия, имеет несколько значимых терапевтических эффектов, включая усиление аутофагии, уменьшение избыточного воспаления, усиление функции иммунных клеток, что положительно сказывается на течении ТБ и эффективности специфической терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет, туберкулез, противотуберкулезная терапия, сахароснижающие препараты.

Ассоциация туберкулеза и диабета была признана Авиценой еще в 1000 году нашей эры, когда он отметил, что туберкулез (phthisis, по-гречески, чахотка) часто ассоциируется с диабетом [1]. Как туберкулез (ТБ), так и сахарный диабет (СД) являются основными

глобальными проблемами общественного здравоохранения. С начала двадцатого века отмечена связь между СД и туберкулезом, что описано в литературе как сопутствующие эпидемии. Распространенность диабета растет наиболее быстрыми темпами в странах с низким и средним уровнем дохода, где туберкулез является серьезной проблемой общественного здравоохранения. Учитывая двойное бремя этих двух заболеваний, ВОЗ и Международный союз по борьбе с туберкулезом и болезнями легких запустили механизм сотрудничества, в котором подчеркивается необходимость создания механизма сотрудничества между национальными программами борьбы с туберкулезом и организациями по борьбе с диабетом, расширения двустороннего скрининга туберкулеза и СД [2].

Во всем мире СД страдают 537 млн взрослых человек, что составляет 10,5% населения или более 1 из 10 взрослого населения мира [3]. По данным Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД) общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023 г. составила 4 962 762 (3,31% населения РФ), из них: СД 1 типа — 5,58% (277,1 тыс.), СД 2 типа — 92,33% (4,58 млн), другие типы СД — 2,08% (103 тыс.) [4]. Обращает внимание, что текущие данные распространенности СД попрежнему уступают соответствующему показателю, определенному по результатам первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования среди взрослого населения России (возраст 20-79 лет), которое показало, что распространенность только СД 2 типа составляет 5,4% (у 54% пациентов заболевание было выявлено впервые), а распространенность преддиабета – 19,3% [5].

В 2021 г. ВОЗ сообщила о 10 600 000 случаев туберкулеза и 1,5 млн смертей (+3,9%), связанных с туберкулезом. По данным ВОЗ (The WHO Global Tuberculosis Report, 2022) заболеваемость ТБ в Российской Федерации составляет 39 случаев на 100 000 населения, заболеваемость резистентными (в том числе множественная лекарственная резистентность) формами ТБ составляет 21 случай на 100 000 населения. Основными факторами риска ТБ являются злоупотребление алкоголем, ВИЧ, курение, недоедание, СД [6].

Помимо традиционных факторов риска, которые включают бедность, недоедание, перенаселенность, подавление иммунитета, включая ВИЧ / СПИД, диабет все чаще признается в качестве независимого фактора риска развития туберкулеза, и эти два фактора часто сосуществуют. По данным Li M. с соавт. (2021) глобальная распространенность СД среди пациентов с ТБ составляет 13,73% (95% доверительный интервал (ДИ) 12,51–14,95) с достаточно большой вариабельностью между

популяциями. Показатели распространенности составили 19,32% (95% ДИ 13,18–25,46) в регионе Северной и Южной Америки, 17,31% (95% ДИ 12,48–22,14) в Европейском регионе, 14,62% (95% ДИ 12,05–17,18) в Юго-Восточной Азии, 13,59% (95% ДИ 7,24–19,95) в регионе западной части Тихого океана, 9,61% (95% ДИ 4,55– 14,68) в регионе восточного Средиземноморья и 9,30% (95% ДИ 2,83-15,76) в африканском регионе [7]. Согласно отечественным данным, по результатам аутопсий доля сочетания ТБ и СД составила 3,3% среди умерших больных с ТБ органов дыхания [8].

Повышенный риск развития ТБ среди пациентов с СД является многофакторным, при этом связь ТБ и СД может быть двусторонней (табл.1).

Таблица 1

**Патофизиологические механизмы, лежащие в основе взаимодействия ТБ и СД
[9–11]**

СД, иммунитет, осложнения	ТБ, реакция на инфекцию
Иммунные изменения	Инсулинорезистентность/стрессовая
↓ цитокинов Th1	гипергликемия
↓ TNF-альфа и TNF-бета	↑ интерлейкина-1 (ИЛ-1) и ИЛ-6
↓ ИЛ-1 и ИЛ-6	↑ TNF-альфа
↓ дисфункция макрофагов	ТБ-панкреатит, гипофункция островков,
↓ хемотаксис моноцитов	↓ИМТ
↓ количество нейтрофилов	Снижение эффективности
↓ цилиарная функция	противодиабетических препаратов
Диабетическая легочная микроангиопатия	
Диабетическая автономная нейропатия	

При этом последние годы большое внимание исследователей привлечено к развитию микроангиопатии в сосудистом русле легких. Легкое имеет сложную альвеолярно-капиллярную сеть, которая может быть мишенью для диабетического повреждения. Недавние исследования показали, что высокий уровень глюкозы в крови может вызывать интерстициальные фиброзные изменения и альвеолярную микроангиопатию. Гипергликемия приводит к интерстициальному фиброзу и альвеолярно-капиллярной микроангиопатии, она связана как с рестриктивным, так и с обструктивным нарушением функции легких, включая уменьшение объема

форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ), диффузионной способности легких (DLco) и эластической отдачи легких [9].

У пациентов с СД выявляется микроангиопатия альвеолярных капилляров и легочных артериол, хроническое низкоинтенсивное воспаление тканей, вегетативную нейропатию с поражающую дыхательных мышц, потерю эластичности легочной ткани, вторичную по отношению к гликозилированию коллагенов легочной паренхимы [10].

СД может менять течение и исходы ТБ, приводя к большей частоте и выраженности лихорадки и кровохарканья, более выраженным поражениям легочной паренхимы с большей частотой локализации процесса в нижних отделах легких, снижению скорости конверсии мокроты, большей вероятности неэффективности терапии и смерти [12]. В работе Комиссаровой О.Г. и соавт. в группе пациентов с СД и ТБ продемонстрировано как сходство, так и различия течения ТБ и клинических характеристик пациентов с СД 1 и 2 типа (табл. 2).

Таблица 2

Клинические характеристики пациентов с ТБ легких и СД 1 и СД 2 типа, цитируется по [13]

СД 1 типа	СД 2 типа
<ul style="list-style-type: none"> • туберкулез с МЛУ чаще наблюдался у мужчин • возраст до 40 лет • чаще ТБ виде инфильтративного туберкулеза легких • с наличием распада в легочной ткани размером < 2 см в диаметре • с бактериовыделением в 100% • с резко выраженной интоксикацией 	<ul style="list-style-type: none"> • туберкулез с МЛУ чаще наблюдался у мужчин • возраст старше 40 лет • чаще ТБ в виде фиброзно-кавернозного туберкулеза • с наличием распада в легочной ткани размером > 2 см в диаметре • с бактериовыделением в 100% • с умеренно выраженной интоксикацией

Установлено, что СД 2 типа (СД 2) увеличивает риск и латентного (ОР 2,3; 95% ДИ 1,2-4,5) и активного ТБ (в 3 раза). СД 2 увеличивает тяжесть ТБ, вероятность неэффективности лечения и риск рецидива. СД 2 связан с ранней смертностью во время лечения ТБ (ОР 4,36; 95% ДИ: 1,62–11,76) и в целом, с более чем в 2 раза повышенным

риском смерти (в 2,16 раза). СД 2 увеличивает риск туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) (ОШ 1,97; 95% ДИ 1,518-2,45). Исследования на основе секвенирование всего генома продемонстрировали, что СД2 связан с мутациями, поддерживающими устойчивость к изониазиду и этионамиду (Rv1482c-fabG1) и фторхинолону (gyrA) 1 [14-16]. По данным многочисленных зарубежных и отечественных исследований для СД характерен первичный ТБ легких с лекарственной резистентностью и МЛУ возбудителя. Множественная ЛУ-ТБ определяется как туберкулез, устойчивый, по крайней мере, как к рифампицину, так и к изониазиду. Диагностика и лечение МЛУ-ТБ является постоянной глобальной проблемой общественного здравоохранения. Исследования показали, что в мире показатели заболеваемости МЛУ у вновь диагностированных и ранее лечившихся больных туберкулезом составляют 3,6% и 17% [17]. Тем не менее, у пациентов с СД лекарственная устойчивость является основной проблемой при лечении ТБ. Факторами риска формирования МЛУ у пациентов с СД являются возраст <65 лет, уровень HbA1c (>7%), лечение туберкулеза в анамнезе [17, 18].

Важным фактором, влияющим на приверженность пациентов рекомендованному лечению и, следовательно, его результаты, является переносимость лекарственной терапии. С целью изучения частоты и характера нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных ТБ легких при наличии и отсутствии СД, Комиссаровой О.Г. с соавт. обследована группа 396 больных ТБ легких, у 203 пациентов, включенных в исследование, имелся СД. Наиболее частой нежелательной реакцией среди пациентов с ТБ с СД и без такового была гепатотоксичность, реже регистрировались аллергические, нейротоксические реакции, артралгии, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, ототоксичность, нефротоксичность, ретинопатии и нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Сравнительный анализ частоты встречаемости у пациентов нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты показал, что в группе пациентов с СД таковые возникли у 146/203 (71,9%), в группе ТБ – у 62/193 (32,1%) больных ($p < 0,01$). Анализ сроков появления нежелательных реакций показал, что в обеих группах они наиболее часто возникали у больных через 1 мес. противотуберкулезной терапии (группа ТБ + СД – 39,7% и группа ТБ – 48,4%). Через 2 мес. лечения частота возникновения НР снижалась (20,5 и 19,3% соответственно). В обеих группах чаще наблюдались гепатотоксические реакции, но в группе пациентов с СД они были статистически достоверно чаще, чем в группе ТБ (55,2 и 27,4% соответственно; $p < 0,01$). Также статистически значимо чаще СД регистрировались

аллергические реакции (20,7 и 6,2% соответственно; $p < 0,01$) и нейротоксические реакции (13,3 и 5,1% соответственно; $p < 0,01$).

СД 2 типа является неинфекционным заболеванием, которое может ослаблять иммунитет и приводить к повышенной восприимчивости к различным инфекционным заболеваниям. Несмотря на многочисленные исследования взаимосвязи между СД и активным туберкулезом, данные о связи между СД и латентной туберкулезной инфекцией (ЛТБИ) остаются ограниченными. Латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) считается состояние, при котором человек инфицирован микобактериями туберкулеза (*M.tuberculosis*) без каких-либо признаков или симптомов активного туберкулеза. В 2019 г. согласно метаанализу текущий уровень распространенности ЛТИ составил 24,8% - 21,2%, что составляет одну четвертую часть населения мира. Пожизненный риск реактивации туберкулеза вследствие ЛТИ у человека зависит от возраста на момент инфицирования и наличия любого другого состояния здоровья, связанного с прогрессированием туберкулеза. Иммунологические данные свидетельствуют о том, что ЛТИ при наличии СД приводит к нарушению выработки защитных цитокинов и полифункциональных Т-клеточных реакций, что объясняет потенциальный иммунологический механизм, который может приводить к повышенному риску активного туберкулеза. Хотя общая частота реактивации ЛТИ составляет около 10%, риск реактивации в несколько раз выше у пациентов с ослабленным иммунитетом, а также у пациентов с СД [16].

За последние десятилетия появились доклинические и клинические данные о потенциальном благоприятном воздействии некоторых пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) на течение ТБ. В этом контексте наиболее изученным препаратом является метформин. Потенциал его влияния на течение инфекционного процесса определяется обнаруженными эффектами, выходящими за пределы снижения и контроля уровня глюкозы крови. Хотя все механизмы, лежащие в основе благотворного терапевтического действия метформина до конца не известны, установлено, что на уровне клетки он ингибирует митохондриальный комплекс 1, активирует АМР-активируемую протеинкиназу (АМРК) и снижает передачу сигналов рапамицина-мишени млекопитающих (mTOR). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что метформин увеличивает аутофагию, фагоцитоз и выработку митохондриями активных форм кислорода, ограничивая избыточное воспаление и разрушение тканей. Метформин усиливает клеточно-опосредованные иммунные реакции за счет поддержания метаболического гомеостаза CD8⁺ Т-клеток и улучшения иммунологической памяти. В

эксперименте на мышинных моделях продемонстрировано, что метформин может снижать тяжесть ТБ [21]. Анализ опубликованных данных позволяет предполагать, что метформин может предотвращать возникновение ТБ, активацию процесса у пациентов с ЛТИ, влиять на течение активного ТБ через усиление иммунных реакций и улучшение результатов терапии [22].

По данным систематического обзора Yu X. с соавт. (2019), в котором были проанализированы около 7 000 случаев из 12 обсервационных исследований, метформин может снизить риск развития туберкулеза при СД (OR 0,38; 95% ДИ 0,21-0,66). Во время противотуберкулезного лечения прием метформина достоверно связан с меньшей смертностью от туберкулеза (ОШ 0,47; 95% ДИ от 0,27 до 0,83) и более высокой вероятностью конверсии культуры мокроты через 2 месяца после старта терапии среди пациентов с СД (ОШ 2,72; 95% ДИ от 1,11 до 6,69). В тоже время применение метформина у пациентов с СД не было связано с более низким риском развития ЛТИ (ОШ 0,73; 95% ДИ от 0,30 до 1,79) и не снизило вероятность рецидива ТБ (ОШ 0,55; 95% ДИ от 0,04 до 8,25) [23]. Zhang M., He J.Q. в 2020 г. опубликовали систематический обзор и мета-анализ 17 обсервационных исследований, выявив, что применение метформина было связано со значительно более низкой заболеваемостью активным туберкулезом и смертностью среди лиц с СД (OR 0,51; 95% ДИ 0,38–0,69, $p < 0,001$) и больных СД, инфицированных ТБ (OR 0,34; 95% ДИ 0,20–0,57, $p < 0,001$), соответственно [24].

В мета-анализе Merregildo-Rodriguez E.D. с соавт. (2022) также показано, что метформин снижает риск развития активного туберкулеза на 40% (OR 0,60; 95% ДИ 0,47–0,77) у пациентов с впервые и ранее диагностированным СД. Данный мета-анализ особенно интересен тем, что авторы включили только те исследования, в которых контролировались другие потенциальные влияющие факторы, в частности, прием статинов, которые могут снижать риск активного ТБ у пациентов с СД. Мета-анализ так же показал, что относительный риск активного ТБ для метформина в низких дозах составил 0,93; (95% ДИ 0,80–1,07), для средних доз, – 0,55 (95% ДИ (0,49, 0,62)), для высоких доз - 0,48 (95% ДИ 0,26-0,87). При этом метформин не влиял на конверсию культуры мокроты (RR 0,70; 95% IC 0,20–2,47) [25]. В этом же мета-анализе иДПП-4 увеличивали риск активного ТБ на 43% (OR 1,43; 95% ДИ 1,02–2,02), препараты сульфонилмочевины (OR 1,14; 95% ДИ 0,82–1,60), глиниды (OR 1,12; 95% ДИ 0,80–1,58), глитазоны (OR 1,06; 95% OR 0,69, 1,63), ингибиторы альфа-глюкозидаз (RR 0,84; 95% IC 0,54–1,31) не обнаружили влияния на развитие ТБ [25].

Список литературы

1. Morton R. Phthisiolgia: Or a Treatise of Consumptions. London, UK: Smith and Walford; 1694.
2. Stop TB Department, World Health Organization, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Collaborative framework for care and control of tuberculosis and diabetes. Geneva: WHO, The Union; 2011. WHO/HTM/TB/2011.15
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183: 109119.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. and others. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes.* 2023;26(2):104–123. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. *Сахарный диабет.* 2023;26(2):104–123). doi: 10.14341/DM13035
5. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes.* 2016;19(2):104-112. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104-112).
6. https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22RU%22&iso2=%22RU%22. Дата обращения 12.02.23
7. Li M, Chen T, Hua Z, et al. Global, regional, and national prevalence of diabetes mellitus in patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2021 Oct 30;13(1):127. doi: 10.1186/s13098-021-00743-3
8. Belosokhov M.V., Kazachkov E.L. pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus (according to autopsy protocols). *Tuberculosis and lung diseases. Russian* (Белосохов М.В., Казачков Е.Л. туберкулез легких у больных сахарным диабетом (по протоколам аутопсий). *Туберкулез и болезни легких.* 2018;96(4):58-62). Doi: 10.21292/2075-1230-2018-96-4-58-62
9. Khateeb J, Fuchs E, Khamaisi M. Diabetes and Lung Disease: A Neglected Relationship. *Rev Diabet Stud.* 2019 Feb 25;15:1-15. doi: 10.1900/RDS.2019.15.1

10. Yorke E, Atiase Y, Akpalu J, et al. The Bidirectional Relationship between Tuberculosis and Diabetes. *Tuberc Res Treat.* 2017;2017:1702578. doi: 10.1155/2017/1702578
11. Zhang L, Jiang F, Xie Y, et al. Diabetic endothelial microangiopathy and pulmonary dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Mar 21;14:1073878. doi: 10.3389/fendo.2023.1073878
12. Foe-Essomba JR, Kenmoe S, Tchatchouang S, et al. Diabetes mellitus and tuberculosis, a systematic review and meta-analysis with sensitivity analysis for studies comparable for confounders. *PLoS One.* 2021 Dec 10;16(12):e0261246. doi: 10.1371/journal.pone.0261246
13. Komissarova O.G. Konyaeva O.O., Berezhnaya O.O. and others. The effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis with multiple and extensively drug-resistant pathogens in combination with different types of diabetes mellitus. *Phthisiat. and pulmonol.* 2016; 1:42–4. Russian (Комиссарова О.Г. Коняева О.О., Бережная О.О. и др. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с разными типами сахарного диабета. *Фтизиат. и пульмонол.* 2016; 1: 42–4).
14. Ssekamate P, Sande OJ, van Crevel R, Biraro IA. Immunologic, metabolic and genetic impact of diabetes on tuberculosis susceptibility. *Front Immunol.* 2023 Jan 23;14:1122255. doi: 10.3389/fimmu.2023.1122255
15. Gautam S, Shrestha N, Mahato S, et al. Diabetes among tuberculosis patients and its impact on tuberculosis treatment in South Asia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Jan 22;11(1):2113. doi: 10.1038/s41598-021-81057-2
16. Kumar NP, Babu S. Impact of diabetes mellitus on immunity to latent tuberculosis infection. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2023 Jan 26;4:1095467. doi: 10.3389/fcdhc.2023.1095467
17. Li S, Liang Y, Hu X. Risk factors for multidrug resistance in tuberculosis patients with diabetes mellitus. *BMC Infect Dis.* 2022 Nov 11;22(1):835. doi: 10.1186/s12879-022-07831-3
18. Lyu M, Wang D, Zhao J, et al. A novel risk factor for predicting anti-tuberculosis drug resistance in patients with tuberculosis complicated with type 2 diabetes mellitus. *Int J Infect Dis.* 2020 Aug;97:69-77. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.080
19. Komissarova O. G., Abdullaev R. Yu., Aleshina S. V. Frequency and nature of adverse reactions to anti-tuberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus. *Tuberculosis and lung diseases.* 2020. 98(2): 10-14. Russian (Комиссарова О. Г.,

Абдуллаев Р. Ю., Алешина С. В. Частота и характер нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты у больных туберкулезом легких и сахарным диабетом. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2020. 98(2): 10-14).

20. Meregildo-Rodriguez ED, Asmat-Rubio MG, Zavaleta-Alaya P, Vásquez-Tirado GA. Effect of Oral Antidiabetic Drugs on Tuberculosis Risk and Treatment Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2022 Oct 31;7(11):343. doi: 10.3390/tropicalmed7110343

21. Sutter A, Landis D, Nugent K. Metformin has immunomodulatory effects which support its potential use as adjunctive therapy in tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2024 Jan;71(1):89-95. doi: 10.1016/j.ijtb.2023.05.011

22. Sutter A, Landis D, Nugent K. The potential role for metformin in the prevention and treatment of tuberculosis. *J Thorac Dis*. 2022 Jun;14(6):1758-1765. doi: 10.21037/jtd-22-39

23. Yu X, Li L, Xia L, et al. Impact of metformin on the risk and treatment outcomes of tuberculosis in diabetics: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2019 Oct 17;19(1):859. doi: 10.1186/s12879-019-4548-4

24. Zhang M., He J.Q. Impacts of metformin on tuberculosis incidence and clinical outcomes in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2020;76:149–159. doi: 10.1007/s00228-019-02786-y

25. Meregildo-Rodriguez ED, Asmat-Rubio MG, Zavaleta-Alaya P, Vásquez-Tirado GA. Effect of Oral Antidiabetic Drugs on Tuberculosis Risk and Treatment Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2022 Oct 31;7(11):343. doi: 10.3390/tropicalmed7110343

Клещевой боррелиоз как междисциплинарная проблема

Трякина И.П.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия.

Резюме

Актуальность проблемы клещевого боррелиоза обусловлена полиморфизмом клинических проявлений как в острую фазу заболевания, так и в хроническую, распространением зараженных боррелиями клещей не только в лесах, но и в городах, ростом заболеваемости во всех регионах страны, недостаточной осведомленностью специалистов по клинико-диагностическим аспектам этой проблемы.

В обзорной статье показаны клинические проявления боррелиоза, лабораторная диагностика, основные принципы лечения заболевания.

Ключевые слова: клещевой боррелиоз острые и хронические формы, клиническая и лабораторная диагностика.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИБ — иммуноблотинг

ИФА — иммуноферментный анализ

ЧМН — черепно-мозговые нервы

Введение

Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) – природно-очаговое инфекционное заболевание, вызываемое спирохетой, передающееся при укусе зараженными клещами, склонно к хронизации процесса, характеризующееся поражением кожи, нервной и сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата.

Клинические проявления раннего периода заболевания хорошо изучены - это мигрирующая эритема, серозный менингит, парезы черепно-мозговых нервов (ЧМН). Клиника хронического (персистирующего) боррелиоза отличается выраженным полиморфизмом и достаточно трудна для диагностики врачами специалистами.

Длительный воспалительный процесс, нарушения в системе иммунитета могут приводить к значительным изменениям в органах и системах, что способствует инвалидизации и снижению качества жизни.

Возбудителями Лайм-боррелиоза являются грамотрицательные бактерии, относящиеся к порядку Spirochaetales, роду Borrelia. В настоящее время по отличиям в нуклеотидных последовательностях ДНК выделяют около 20 геновидов. В России широко распространены два геновида – *B. garinii* и *B. afzelii*. В их белковой структуре выделяют более ста пептидов: поверхностные, белки жгутиков, внутренних структур [1].

Основные переносчики боррелий — клещи рода Ixodes. Резервуаром возбудителя и «прокормителями» клещей служат многие виды млекопитающих: мыши, кроты, зайцы, крупные дикие и домашние животные и птицы.

Клещи не имеют органа зрения, но обладают хорошим обонянием, что позволяет определить жертву за несколько метров. Продолжительность питания самок до нескольких суток, самцы прикрепляются к телу многократно, но время прикрепления значительно меньше. Только «сытые» самки клещей способны сделать кладку яиц и обеспечить развитие потомства.

Одним из показателей степени эпидемической опасности территории служит уровень зараженности иксодовых клещей боррелиями. В среднем зараженность клещей боррелиями в регионах страны составляет 25%. Клещи активны с ранней весны до поздней осени[1].

В последнее время некоторые авторы описывают боррелиоз как городскую проблему, зараженные клещи обнаруживаются в городских парках, скверах.

Стадии развития заболевания

Выделяют три стадии развития болезни после укуса инфицированного клеща. Стадия локальная с развитием патологического процесса в месте внедрения боррелий и ответной реакции местного иммунитета. Вторая стадия – диссеминации боррелий по организму. Третья – стадия органных нарушений, как результат длительного патогенного воздействия возбудителя на органы и системы.

Интересен тот факт, что треть пациентов не указывают на укус клеща, инфицирование прошло незаметно, а острая инфекция протекала инapparантно.

Стадия локальной инфекции характеризуется образованием эритемы — покраснения кожи в виде кольца. Сначала появляется красное пятнышко в месте укуса клеща. Со

временем - от нескольких дней до нескольких недель - эритема увеличивается в размерах, доходя иногда до 30-45 см, приобретая контур в виде кольца.

В этой фазе боррелии интенсивно размножаются, проникают в сосуды, диссеминируют в коже, поступают во внутренние органы. Иницируемый фагоцитоз является незавершенным, специфические антитела образуются поздно - после 3-6 недель. Механизмы, с помощью которых боррелии выживают в организме человека, активно изучаются. Появление в результате мутаций новых генетических вариантов боррелий помогают ускользнуть от иммунного ответа.

В течение нескольких недель или месяцев эритема бледнеет, становится еле заметной, с небольшой пигментацией и шелушением кожи. При расположении боррелиозной эритемы на коже спины она может остаться незамеченной.

В стадию диссеминации боррелии попадают в различные органы и ткани, что приводит к гуморальному и клеточному иммунному ответу: повышается продукция интерлейкинов, что приводит к повышению секреции простагландинов, коллагеназ, ФНО, формируются аутоантитела, циркулирующие иммунные комплексы. При гистологическом исследовании обнаруживают выраженную инфильтрацию пораженных тканей лимфоцитами и плазматическими клетками.

В эту стадию можно наблюдать воспалительные изменения суставов. В нервных стволах поражается миелиновая оболочка, аксон, что приводит к развитию двигательных невропатий. В сердечной мышце формируются очаги воспаления, приводящие к развитию миокардита и кардиосклеротических изменений.

Отмечен тот факт, что каждая стадия боррелиоза может протекать с симптомами поражения суставов, нервной системы, сердца, кожи и других органов [1].

Лабораторная диагностика

Для лабораторной диагностики применяют серологические тесты — иммуноферментный анализ (ИФА), иммунный чип (иммунный блот), позволяющий определять антитела к разным видам белковых структур боррелий. Следует отметить, что специфические антитела могут появляться достаточно поздно — через 3-8 недель после присасывания клеща, что объясняется коротким периодом спирохетемии и особенностями иммунного ответа.

Метод ПЦР для выявления нуклеотидных последовательностей ДНК боррелий в ликворе, синовиальной жидкости применяется редко ввиду низкой чувствительности и специфичности [2].

Инкубационный период составляет от одного до двадцати дней, в среднем 3-10 дней. Боррелиоз может манифестировать в любой стадии – эритемой или сразу стадией персистенции.

Острый период заболевания после укуса клеща может протекать субклинически или инаппарантно. Поэтому пациенты не замечают начала заболевания, тем более, что не отмечается сам факт укуса клеща. Интересен тот факт, что треть пациентов с подтвержденным диагнозом не указывали на укус клеща, инфицирование прошло незаметно, а острая инфекция протекала инаппарантно [3].

Эритемы в острую стадию заболевания чаще кольцевидные, увеличивающиеся в размере со временем. При приеме антибиотика эритема быстро гаснет и исчезает. При отсутствии лечения эритема значительно увеличивается в размере, со временем бледнеет, кожа начинает шелушиться, и через 1-2-3 месяца эритема исчезает.

В локализованную стадию как правило температура остается нормальной, и редко отмечается увеличение регионарных лимфатических узлов. Наряду с появлением эритемы на коже могут формироваться лимфоцитомы – небольшие плотные лимфоидные инфильтраты на мочке уха или околоушной зоне.

При диссеминации боррелий можно наблюдать множественные эритемы на разных участках кожи [3].

В качестве примера приводим клиническое наблюдение: пациент Т. 48 лет, обратился с жалобами на слабость, перебои в сердце. При осмотре на коже грудной клетки обнаружены три кольцевидные эритемы размером до 30 см, при ЭКГ-исследовании выявлены экстрасистолы. Пациент был госпитализирован, диагноз боррелиоза подтвердился выявление антител методом ИФА, проведено лечение цефтриаксоном с клиническим эффектом. В наблюдаемом случае у пациента развилась диссеминированная стадия с поражением кожи и сердца.

При поражении суставов в процесс чаще вовлекаются коленные суставы, но могут воспаляться суставы плечевые, пальцев рук. Пациенты отмечают боль в суставах, небольшую отечность, нарушения движения. Боррелиозные артриты – вялотекущие, с периодами ухудшения и ремиссии.

Клинический пример пациента, у которого боррелиоз протекал с поражением сустава: у пациента С. 54 лет развился вялотекущий артрит голеностопного сустава.

Показатели СРБ, ревматоидного фактора были в норме, аутоантитела (АНФ) не обнаружены. Амбулаторно пациент принимал противовоспалительные препараты, витамины, физиолечение. Через 8 месяцев наблюдения у артролога явления артрита не были купированы и пациент был обследован на боррелиозную инфекцию. Выявленные антитела методом ИФА и иммуноблотинга (ИБ) позволили предположить диагноз боррелиоза, было назначено лечение доксициклином, второй курс амоксициллином. При наблюдении пациента через три, шесть месяцев отмечено, что явления артрита голеностопного сустава полностью купированы.

В острую стадию боррелиоза может развиваться серозный менингит, который проявляется небольшими головными болями, рвоты не бывает, менингеальные знаки нечеткие. Количество лимфоцитов при проведении люмбальной пункции не превышает 100-200 клеток в 1 мкл. Дифференциальную диагностику серозного менингита, который развился у пациентов в летний период времени, следует проводить с менингитом энтеровирусной, паротитной, боррелиозной этиологии [4].

При поражении нервной системы серозный менингит может сочетаться с поражением ЧМН. Чаще всего развивается парез лицевого нерва, реже отводящего, языкоглоточного. Без лечения боррелиозный парез лицевого нерва может закончиться развитием контрактуры [4].

Для иллюстрации выше сказанного приводим клиническое наблюдение: у пациентки В. 47 лет, в ноябре остро развился парез лицевого нерва слева на фоне повышения температуры тела. Исследование КТ позволило исключить органическое заболевание головного мозга. Проведенный курс лечения преднизолоном, витаминами, нейромидином оказался неэффективным. При обследовании выявлены высокие уровни антител к боррелиям в ИФА и ИБ. Назначено лечение доксициклином продолжительностью три недели. За это время явления пареза лицевого нерва полностью регрессировали. При сборе эпиданамнеза укуса клеща пациентка не отмечала, но регулярно посещала дачу.

Парез лицевого нерва, иногда при сочетании с серозным менингитом и радикулопатией называется «синдром Баннварта» по имени немецкого автора, который наблюдал больных с такими клиническими проявлениями и впервые дал их описание в 1941 году.

При вовлечении в процесс нервной системы помимо парезов ЧМН могут развиваться невропатии и невриты периферических нервов. Так, специалисты Кировской академии наблюдали пациента 22 лет, у которого после укуса клеща развился изолированный неврит локтевого нерва. Обследование на боррелиоз и выявление специфических антител помогли установить причину неврита – боррелиозный неврит [4].

Поражение нервной системы при боррелиозе демонстрирует наше наблюдение. У пациентки А. 30 лет, появилась слабость в ногах, затем присоединились небольшие боли в мышцах ног, нарушилась походка. Наблюдалась неврологами, после проведенного дообследования (КТ головного и спинного мозга, МРТ с контрастированием, игольчатая электромиография, изучения спектра аутоантител) был выставлен диагноз – полинейропатия неясного генеза. Проведенный курс глюкокортикоидов был не эффективным.

При обследовании на боррелиоз выявлены высокие уровни антител в ИФА и обнаружены более шести видов антител к разным пептидам в иммунном блоте. Пациентке был проведен курс лечения цефтриаксоном на протяжении 4-х недель. Явления полинейропатии полностью регрессировали. Пациентку наблюдали в течение года, состояние оставалось удовлетворительным, жалоб не предъявляла.

По данным невролога Н.С. Барановой боррелиоз с поражением периферической и центральной нервной системы в 40% случаев носит хронический характер. В большинстве случаев наблюдаемые ею больные не отмечали появления мигрирующей эритемы и не отмечали укуса клещами. Н.С. Баранова выявляла различные проявления нейроборрелиоза: невриты, нейропатии, энцефалопатии, серозный менингит, редко диагностировала энцефаломиелит. Причем, энцефаломиелит при боррелиозе по клиническим проявлениям и картине на томограммах сложно отличить от рассеянного склероза [4].

По ее данным в 25% наблюдаемых случаев отмечался повышенный цитоз в ликворе при спинномозговой пункции за счет лимфоцитов. В крови выявлялись специфические антитела, в ликворе – интратекальные антитела. В большинстве случаев лечение пациентов с применением антибиотиков было эффективным.

Следует проводить тщательную дифференциальную диагностику при развитии хронических форм нейроборрелиоза с такими заболеваниями, как рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, боковой амиотрофический склероз, болезнь Паркинсона, остеохондроз позвоночника, реже с инсультами, ретроульбарным невритом [5].

Литературных сведений как часто поражается сердечно-сосудистая система при боррелиозе нет. Вместе с тем, авторы, наблюдавшие пациентов с боррелиозом и поражением сердца, выявляли нарушения сердечного ритма, нарушения проводимости, что фиксировалось при проведении ЭКГ, явления миокардита. К настоящему времени описаны три летальных исхода от развившейся полной атриовентрикулярной блокады у

молодых людей после присасывания клеща, профилактическое лечение они не получали. Диагноз боррелиоза с поражением сердца был подтвержден посмертно [6].

Коллеги из Кировской медицинской академии опубликовали наблюдение за пациенткой 48 лет, у которой после укуса клеща через год развился артрит коленного сустава. А через два года после укуса клеща появились сердечные жалобы, что потребовало госпитализацию. При обследовании в кардиологическом отделении обнаружены проявления вялотекущего миокардита, нарушение сердечного ритма в виде брадикардии, экстрасистолии. Для выяснения этиологии заболевания было проведено обследование на боррелиоз. Обнаружены специфические антитела в серологических тестах, назначена и проведена антибактериальная терапия.

Таким образом, у пациентки после укуса инфицированным клещом развился артрит коленного сустава и поражение сердца. Проведенная антибактериальная терапия была успешной [6].

По данным Ю.В. Лобзина (2012) при скрининговом обследовании в 8% случаев пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы имели антитела к боррелиям в серологических тестах, что потребовало проведения дополнительных исследований для исключения боррелиоза.

При боррелиозе в патологический процесс могут вовлекаться ткани глаза, что приводит к развитию эписклерита и конъюнктивита.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение: пациентка Н. 57 лет наблюдалась окулистом по поводу вялотекущего эписклерита, проводимое лечение имело кратковременный эффект. Выявление антител к боррелиям явилось основанием провести курс антибактериальной терапии доксициклином, затем амоксициллином. Воспалительные явления в глазу регрессировали.

В журнале Lancet (2019 г.) было опубликовано наблюдение за ребенком шести лет, которого беспокоили боль, зуд покраснение кожи верхнего века одного глаза. Лечение у специалистов на протяжении 4 лет не имело эффекта. Была предложена и выполнена биопсия кожи верхнего века. В биопсийном материале обнаружены живые боррелии – *Borelia burgdorferi*, проведен курс лечения цефтриаксоном с клиническим эффектом.

Американский невролог Hildenbrand (2019) представил несколько клинических наблюдений в журнале по заболеваниям нервной системы, когда у пациентов после укуса инфицированным клещом, развивалась энцефалопатия с микро неврологической симптоматикой и отсутствием изменений при КТ. Выявление антител к боррелиям в

крови и ликворе давало основание к диагнозу «энцефалопатия боррелиозной этиологии» и назначению курса антибактериальной терапии [7].

Немецкие патологоанатомы обнаружили боррелии в жидкости желудочков головного мозга при вскрытии пожилой пациентки, умершей от сердечно-сосудистого заболевания.

Диагноз хронического боррелиоза иногда выставляют без должного обследования и проведения дифференциальной диагностики. Особенно это касается пациентов с хроническим поражением ЦНС. Так, в 2018 году было проведено «Ванкуверское исследование», для рецензии были отобраны одна тысяча историй болезни, где был выставлен диагноз хронического боррелиоза. При изучении историй болезни и проведенного дообследования пациентов было выявлено, что хронический боррелиоз был правильно установлен только в 40% случаев. У остальных пациентов выявили ВИЧ-инфекцию, сифилис, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, опухоли. Ошибкой послужила неправильная интерпретация положительных серологических тестов, а также неполновесная дифференциальная диагностика [7].

Принципы лечения больных

Лечение пациентов с острым и хроническим боррелиозом проводят антибиотиками. Боррелии чувствительны к препаратам тетрациклинового ряда, пенициллинам, макролиды являются антибиотиками резерва. В научно-исследовательских работах отмечено, что выращенные культуры боррелий на питательных средах не приобретали резистентности, и оставались чувствительными к перечисленным классам антибиотиков. Если провести параллель со спирохетой *pallidum*, то данный вид спирохет в течении 50 лет остается чувствительным к пенициллиновым препаратам [8].

Продолжительность курсов применения антибиотиков от 2-х до 4-х недель. Некоторые зарубежные авторы предлагают более длительные курсы антибактериальной терапии, мотивируя это тем, что боррелии, возможно, могут превращаться в L-формы и ускользать от воздействия лечебных препаратов. Эта идея сейчас требует изучения и подтверждения.

Критериев эффективности проведенного лечения боррелиоза в настоящее время нет. Специфические антитела в серологических реакциях могут оставаться на достаточно высоком уровне долго и очень постепенно в течение нескольких лет уменьшаться и исчезать. Причем, отмечено в работах отечественных и в зарубежных

авторов, что у некоторых пациентов после укуса инфицированным клещом формируются только антитела класса М. А антитела класса G не выявляются. Этот феномен пока не нашел объяснения, видимо, имеет место особенности иммунного ответа у отдельных индивидуумов.

Американские исследователи разрабатывают вакцину от боррелиоза, которая проходит клиническое испытание на добровольцах. Основным компонентом вакцины – два поверхностных белка боррелий.

Профилактику клещевого боррелиоза рекомендуется проводить после удаления клеща. Учитывая, что острая стадия боррелиоза может протекать субклинически, инapparантно, и она не будет выявлена, целесообразно начать прием доксициклина по 200 мг в сутки в течение 3-5 дней. Практика показывает, что профилактический прием антибактериальных препаратов предотвращает генерализацию инфекции. Детям и беременным следует применить амоксициллин [8].

Заключение

Таким образом, клещевой боррелиоз может протекать в острой и хронической форме, вовлекая в патологический процесс многие органы и системы, поэтому врачи всех специальностей должны быть осведомлены об этой проблеме.

Список литературы

1. Belov B.S., Ananyeva L.P. Lyme disease: modern approaches to prevention, diagnosis and treatment (based on the materials of international recommendations 2020). Scientific and practical rheumatology. 2021. 59(5): 547-554. Russian (Белов Б.С., Ананьева Л.П. Болезнь Лайма: современные подходы к профилактике, диагностике и лечению (по материалам международных рекомендаций 2020 г.). Научно-практическая ревматология. 2021. 59(5): 547-554).
2. Marchenko M.V. Lyme disease: clinic, diagnosis, treatment. Current medicine. 2018. С. 393–397. Russian (Марченко М.В. Болезнь Лайма: клиника, диагностика, лечение. Актуальная медицина. 2018. С. 393–397).
3. Clinical recommendations (treatment protocol) for the care of children with Lyme disease. Edited by Yu.A. Lobzin. 2015. Russian (Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания помощи детям больным болезнью Лайма. Под ред. Ю.А. Лобзина. 2015).

4. Baranova N.S. Damage to the nervous system in Lyme borreliosis. Therapy. 2021. 7(5): 51-59. Russian (Баранова Н.С. Поражение нервной системы при Лайм-боррелиозе. Терапия. 2021. 7(5): 51-59).
5. Romanova M.M. Neuroborreliosis (Lyme disease) – epidemiology, diagnosis, treatment. The universe of the brain. 2020. 2(47): 56-59. Russian (Романова М.М. Нейроборрелиоз (Болезнь Лайма) – эпидемиология, диагностика, лечение. Вселенная мозга. 2020. 2(47): 56-59).
6. Yankovskaya Ya.D., Chernobrovkina T.Ya. The current state of the problem of ixodic tick-borne borrelioses. Archive of Internal Medicine. 2015. 6: 66-70. Russian (Янковская Я.Д., Чернобровкина Т.Я. Современное состояние проблемы иксодовых клещевых боррелиозов. Архив внутренней медицины. 2015. 6: 66-70).
7. Mygland A.Skarpaass. Chronic polyneuropathy and Lyme diseases. Eur.Neurol. 2018-11: 1213-1215.
8. Guidelines "Diagnosis, treatment and prevention of tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis". Edited by K.V. Zhdanov. 2018. Russian (Методические указания «Диагностика, лечение и профилактика клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза». Под редакцией К.В. Жданова. 2018).

Впервые выявленная декомпенсация сердечной недостаточности. Дифференциальная диагностика

Хоролец Е.В., Шлык С.В.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава
России, Ростов-на-Дону, Россия.

Резюме

В статье рассматриваются основные причины декомпенсации сердечной недостаточности. Представлены гендерные и возрастные особенности сердечной недостаточности по данным Российских эпидемиологических исследований. Диагностический алгоритм действий при подозрении на сердечную недостаточность в реальной клинической практике. Дифференциальная диагностика основных причин декомпенсации сердечной недостаточности.

Заключение. Впервые выявленная декомпенсация сердечной недостаточности имеет многофакторную природу. Гендерные, возрастные особенности сердечной недостаточности вносят свой вклад в клиническую картину. Дифференциальная диагностика причин сердечной недостаточности определяет патогенетическую терапию

Ключевые слова: сердечная недостаточность, дифференциальная диагностика.

Список сокращений

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия

ИБС — ишемическая болезнь сердца

КМП — кардиомиопатия

ЛЖ — левый желудочек

ЖЭ — желудочковая экстрасистолия

МВ-КФК — МВ-фракция креатининфосфокиназы

МРТ — магнитно-резонансная томография

ОИМ — острый инфаркт миокарда

ОКС — острый коронарный синдром

СН — сердечная недостаточность

СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СРБ — С-реактивный белок

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ФК — функциональный класс

ФП — фибрилляция предсердия

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ — электрокардиограмма

ЭхоКГ — эхокардиография

Сердечная недостаточность (СН) – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем, сопровождающийся недостаточной перфузией органов и систем и проявляющийся характерными симптомами (одышка, повышенная утомляемость, отечность голеней и стоп) и признаками (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки) [1].

Острая декомпенсация сердечной недостаточности — быстрое нарастание тяжести клинических проявлений (одышки, выраженности артериальной гипоксемии, возникновение артериальной гипотонии), ставшее причиной срочного обращения за медицинской помощью и экстренной госпитализации у пациента, уже страдающего хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2].

Особенности ХСН по данным Российских эпидемиологических исследований:

- распространенность ХСН в общей популяции – 7 %;
- в возрасте 20-29 лет - 0,3%, старше 60 лет – 65%, у лиц старше 90 лет -70 %;
- средний возраст пациентов ХСН 64,0±11,9 лет (1998 г) до 69,9±12,2 лет (2014 г);
- соотношение числа женщин и мужчин составляет 3:1;
- клинически выраженная ХСН – 4,5%;
- функциональный класс (ФК) ХСН: ХСН I ФК - 23%, II ФК - 47%, III ФК - 25% и IV ФК - 5% (госпитальный этап ЭПОХА-ХСН).

В таблице 1 представлены гендерные особенности СН.

Гендерные особенности сердечной недостаточности

Показатель	Женщины	Мужчины
Возраст	Старше 60 лет	Моложе, учитывая этиологию ХСН
Этиология ХСН	Артериальная гипертензия Нарушение ритма, фибрилляция предсердий	Ишемическая болезнь сердца Миокардит
Особенности клинических проявлений	Одышка Депрессия Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса	Декомпенсация ХСН Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
Сопутствующие заболевания	Сахарный диабет Анемии Патология желудочно-кишечного тракта Заболевания суставов	Патология дыхательной системы Сочетание нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии
Качество жизни	Ниже	Лучше
Прогноз	Лучше	Хуже, учитывая тяжесть и этиологию заболевания

Необходимо отметить, что ХСН чаще страдают женщины в пожилом возрасте на фоне коморбидной и мультиморбидной патологий с лучшим прогнозом. Мужчины с клиническими признаками ХСН более молодого возраста при наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и имеют более неблагоприятный прогноз заболевания.

Этиология ХСН разнообразна, зависит от наличия социальных, гендерных, возрастных особенностей, наличия коморбидной и мультиморбиной патологии, отягощенной наследственности, сочетаний факторов риска ССЗ, неотложных состояний терапевтических и хирургических пациентов. Необходимо комплексное обследование пациента: сбор жалоб, анамнеза, объективных данных, лабораторных и инструментальных методов исследования (рис. 1) [1, 2].

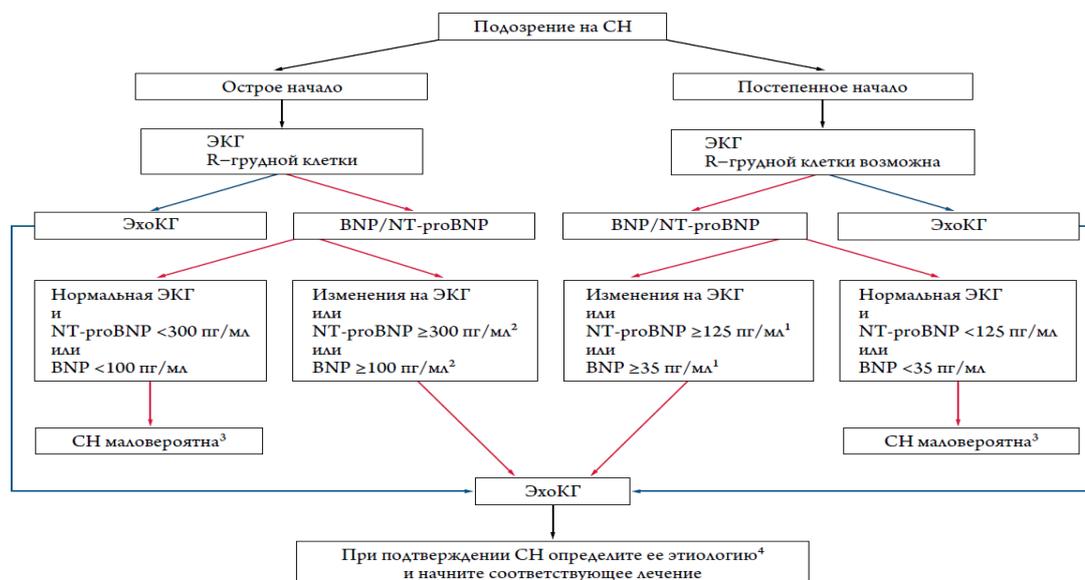


Рис. 1. Диагностический алгоритм при подозрении на сердечную недостаточность

Примечание. ¹ — выбраны точки разделения, для исключения СН, что позволяет свести к минимуму вероятность ложноотрицательных результатов и избежать ненужные ЭхоКГ исследований.

² — при остром начале симптомов повышение натрийуретических гормонов, кроме СН, может быть связано с острым коронарным синдромом (ОКС), аритмиями, тромбоэмболиями, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ натрийуретических гормонов может снизиться, у пациентов сердечной недостаточностью со сохранной фракцией выброса (СНсФВ) может отсутствовать значимое повышение этих гормонов), почечной недостаточностью, сепсисом. При постепенном начале симптомов повышение натрийуретических гормонов может быть связано с пожилым возрастом (старше 75 лет), наджелудочковыми аритмиями, гипертрофией ЛЖ, ХОБЛ и хронической почечной недостаточностью.

³ — на фоне лечения содержание. ЭКГ, ЭхоКГ, СН.

Некардиальные причины декомпенсации СН:

- инфекции;
- неприверженность к медикаментозной терапии;
- несоблюдение водно-солевого режима;
- злоупотребление алкоголем;
- прием лекарственных препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероидов, препаратов с отрицательным инотропным или кардиотоксичным эффектом.

Сердечно-сосудистые причины декомпенсации СН:

1. Поражения миокарда
 - Ишемическая болезнь сердца (ИБС).
 - Артериальная гипертензия.
 - Кардиомиопатии. Семейные: гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная, аритмогенная дисплазия правого желудочка.

Приобретённые состояния: миокардиты, иммунное, инфекционное, токсическое (алкоголь, химиотерапия, наркотические препараты). Эндокринные изменения, нарушение питания: феохромоцитома, сахарный диабет, гипертиреоз. Перипортальные, инфильтративные изменения миокарда.

2. Клапанные пороки сердца.
3. Болезни перикарда.
4. Болезни эндокарда.
5. Врожденные пороки сердца.
6. Аритмии.
7. Нарушение проводимости.
8. Высокая нагрузка на миокард (тиреотоксикоз, анемия, сепсис, болезнь Педжета).
9. Перегрузка объемом (почечная недостаточность, ятрогенная) [1].

Необходимо провести дифференциальную диагностику этиологии СН: кардиальные и некардиальные причины. При оценке сердечно-сосудистой системы исключают некоронарогенные и коронарогенные заболевания. На рисунке 2 данные некоронарогенных заболеваний: кардиомиопатии, миокардиты, миокардиодистрофии [3].



Рис. 2. Некоронагенные заболевания

Термин «кардиомиопатия» (КМП) предложен W. Brigden в 1957г для обозначения заболеваний миокарда неизвестной природы, не связанных с воспалением, ИБС, артериальной гипертонией, течением с развитием СН и неблагоприятного прогноза, характеризующихся кардиомегалией, изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ),

прогрессирующим ухудшением наблюдаемой клинической картины. В настоящее время активно изучаются причины развития КМП, но в реальной клинической практике не всегда представляется возможным установить точный этиологический фактор [4].

При подозрении на КМП выполняется диагностический поиск: анамнез системных заболеваний, токсических агентов (химиотерапия, алкоголь, наркотики), а также оценка отягощенности наследственности – сердечных или нервно-мышечных заболеваний, а также внезапной сердечной смерти у членов семьи в молодом возрасте (<50 лет).

Лабораторная диагностика: оценка сердечных и мышечных ферментов, функции печени и почек, гемоглобина, лейкоцитов, натрийуретических пептидов, уровня железа и маркеров системных аутоиммунных заболеваний (вчСРБ, антиядерные антитела, растворимый рецептор интерлейкин-2), уровня тиреоидных гормонов.

Инструментальная диагностика:

- ЭКГ, ЭхоКГ — выявления аритмий и оценки структуры и функции сердца, сопутствующих аномалий.
- Инвазивная коронарография или компьютерная томография коронарная ангиография.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) МРТ-изображение с секвенированием T1 и T2 и LGE для визуализации структурных изменений, накопления, инфильтрации, воспаления, фиброза и рубцевания.
- Генетическое консультирование и генетическое тестирование в зависимости от возраста, семейного анамнеза, сердечного фенотипа.
- 24 или 48-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ для выявления предсердных и желудочковых аритмий.

Острый коронарный синдром / острый инфаркт миокарда. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является наиболее распространенным пусковым фактором в развитии ХСН в остром периоде и у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Увеличение количество пациентов наблюдается за счет выживаемости больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Современная концепция ведения пациентов с ОКС позволяет своевременно выполнить реваскуляризацию миокарда и улучшить прогноз пациентов. Поздняя обращаемость пациентов с ОКС за медицинской помощью ухудшает дальнейший прогноз за счет увеличения риска развития ранних и поздних осложнений ОИМ. У таких пациентов чаще формируется дисфункция миокарда левого желудочка, нарушение ритма, увеличивается зона некроза миокарда, аневризма левого желудочка, а также другие

осложнения, способствующие развитию дилатации полостей сердца и увеличению риска развития СН. Данные ЭКГ позволяют выявить распространенность, глубину поражения миокарда, выявить нарушения ритма и проводимости. ЭхоКГ позволяет выявить зоны поражения миокарда, наличие систолической и диастолической дисфункции, оценить размеры, объемы полостей сердца, фракцию выброса левого желудочка, давление в полостях и легочной артерии, механические осложнения, наличие жидкости в перикарде не только в момент госпитализации пациентов, но и оценивать вышеописанные параметры в динамике, на этапах стационарного и амбулаторного лечения.

Миокардит — поражение миокарда воспалительной природы, инфекционной, токсической, аллергической, аутоиммунной или неясной этиологии. Клинические симптомы: от бессимптомного течения, легкой одышки и невыраженных болей в грудной клетке, проходящих самостоятельно, до сердечной недостаточности, кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной сердечной смерти.

Клинические формы миокардита: молниеносная (неблагоприятный исход или выздоровление), подострая (высокая частота трансформации с дилатацией полостей сердца и низкой фракцией выброса), хронически активные (рестриктивные нарушения сердца), хронически персистирующие (благоприятный прогноз). Миокардиты имеют инфекционные и неинфекционные причины, а также проявляются клинически под различными масками: ОКС, декомпенсацией СН, нарушения ритма и проводимости, при дифтерии, при стрептококковой инфекции, ревматический миокардит. Диагностика включает лабораторные и инструментальные методы исследования: ЭКГ, магниторезонансная томография, радионуклидную диагностику (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, сцинтиграфия с использованием таллия хлорида ^{199}Tl или радиофармацевтических препаратов таллия-201 (Tl) и технеция [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] сестамиби, тетrafosмином, сцинтиграфия с галлия [^{67}Ga] цитратом имеет относительно большую чувствительность). Позитронно-эмиссионная томография с применением флуорезоксиглюкозы [^{18}F] имеет высокую чувствительность в диагностике острой фазы саркоидоза. Эндомиокардиальная биопсия миокарда соответствует уровню «золотого стандарта» диагностики миокардита [5].

В таблице 2 приведена дифференциальная диагностика дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), ОКС, миокардита.

**Дифференциальная диагностика дилатационной кардиомиопатии,
острого коронарного синдрома, миокардита**

Патология	Этиология	Клиническая картина	Лабораторные данные	ЭКГ	ЭхоКГ
ДКМП	Идиопатическая Миокардит Злоупотребление психоактивными веществами Заболевание соединительной ткани Дефицит питательных веществ Инфильтративные заболевания Токсины	Смещение верхушечного толчка Дилатация правого желудочка Акцент 2 тона на аорте Ритм галопа Растяжение яремных вен Периферические отеки	Выявление причины (например, тесты функции щитовидной железы, токсикологический скрининг и генетическое консультирование) Оценка сердечных осложнений данного заболевания	Гипертрофия миокарда ЛЖ ФП или ЖЭ Задержка проводимости, блокада АВ-узла или блокада левой ветви пучка Гиса	Дилатация желудочков и предсердий Увеличение массы миокарда левого желудочка нарушения движения Глобальное снижение систолической функции Очаговые стенок
КС	Атеросклероз Коронарный тромбоз Разрыв бляшки	Боль в груди Одышка Учащенное сердцебиение Тошнота, рвота и потливость	Повышенный уровень тропонина в крови (через 6 часов после начала приступа) Повышенный уровень КФК-МВ в крови	Изменения в сегменте ST Изменения в зубце Т Патологические зубцы Q	Нарушения движения сегментарной стенки: локализация и степень ишемии Диагностика механических

					осложнений Стратификация осложнений ИМ
Миокардит	Бактериальные инфекции Болезнь Лайма Лекарства Вирусные инфекции	Острая боль в груди Отек ног Одышка при физической нагрузке Ортопноэ Учащенное сердцебиение Обморок Системные симптомы, такие как лихорадка и боль в суставах	МВ-КФК Сердечный тропонин I (сTnI) или T (сTnT) Повышенный СРБ и СОЭ Серологические маркеры, такие как Fas, Fas-лиганд, аутоантитела к интерлейкину-10 или антимиозину Титры вирусных антител или аутоантител (для установления причины)	Синусовая тахикардия Диффузные инверсии зубца T Подъем сегмента ST Низкое напряжение QRS комплекса Аритмии, эктопические сокращения предсердий и желудочков	Нарушения движения стенки Систолическая дисфункция Диастолическая дисфункция Изменения текстуры изображения на эхокардиограмме Перикардиальный выпот Функциональная регургитация

Компьютерно-томографическая коронарография показана пациентам с: СН с низкой или промежуточной вероятностью ИБС, неинформативностью неинвазивных методов выявления ИБС, для выявления стенозирующего поражения коронарных артерий.

МРТ сердца и магистральных сосудов позволяет оценить морфологию сердца, внутрисердечную гемодинамику, функции желудочков, скорость и объем кровотока по крупным сосудам, структуру миокарда.

МРТ с использованием контрастных препаратов – при выполнении данного исследования можно детально оценить структуру миокарда, дефекты перфузии, зоны микрососудистой обструкции, выявить участки некроза и/или фиброза. Накопление контрастного препарата происходит в участках миокарда именно теми кардиомиоцитами, мембрана которых повреждена. Данное исследование целесообразно проводить пациентам с кардиомегалией и неустановленной причиной СН для дифференциального диагноза между ишемической и неишемической причинами заболевания, а также пациентам с ХСНсФВ и гипертрофией миокарда левого желудочка для выявления амилоидоза, других инфильтративных заболеваний сердца (болезнь Фабри, гемохроматоз) [1, 2, 5].

Заключение

Таким образом, первые выявленная декомпенсация СН может иметь многофакторную природу, иметь гендерные, возрастные и другие особенности. Установить причину развития СН в реальной клинической практике – не простая задача. Необходима дифференциальная диагностика с использованием лабораторных и инструментальных исследований, проведение генетического исследования и выполнение инвазивной диагностики.

Список литературы

1. Clinical recommendations. Chronic heart failure. 2020. Russian (Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020). https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1?ysclid=lv540z0wyr36890904.
2. ESC recommendations for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2023; 28 (1): 5168. Russian (Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (1): 5168). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5168
3. Blagova O.V., Nezavisimaya A.V. Classification of non-coronary heart diseases: our view on the problem. Russian Journal of Cardiology. 2017; 2: 7-21. Russian (Благова О.В., Недоступ А.В. Классификация некоронарогенных заболеваний сердца: наш взгляд на проблему. Российский кардиологический журнал. 2017; 2: 7-21). doi: 10.15829/1560-4071-2017-2-7-21

4. Brigden W. Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet*. 1957; 273 (7007): P. 1179-84. doi: 10.1016/s0140-6736(57)90159-9.

5. Smirnova M.D., Ageev F.T. Chronic heart failure as a complication of myocardial infarction: features of therapy. *Russian Medical Journal. Medical review*. 2019; 3 (10(1): 40-44. Russian (Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность как осложнение инфаркта миокарда: особенности терапии. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2019; 3 (10(1): 40-44).