

30 мл/мин назначение ривароксабана, дабигатрана и аписабана не рекомендуется.

— Изменились ли подходы к выбору метода восстановления сердечного ритма у больных с ФП?

— В новых рекомендациях по ведению больных с ФП принципы восстановления синусового ритма претерпели существенные изменения. Согласно новому алгоритму кардиоверсии при ФП (рис. 3) и при наличии гемодинамической нестабильности как и ранее показана неотложная электрическая кардиоверсия. В случае стабильной гемодинамики впервые рекомендован выбор доктором и пациентом либо плановой фармакологической, либо электрической кардиоверсии. Последняя характеризуется большей безопасностью и проводится в условиях палаты интенсивной терапии, при этом восстановление ритма достигается достаточно быстро и исключается возможность трансформации ФП в другой вид нарушения ритма. Кроме того, в указанном руководстве рекомендован такой вариант фармакологического восстановления сердечного ритма, как «таблетка в кармане». Данный метод восстановления синусового ритма подразумевает самостоятельный прием пациентом высокой дозы пропафенона или флекаинида. Однако использование этого метода возможно только при наличии предшествовавшего успешного восстановления ритма в условиях стационара с помощью этих препаратов при отсутствии побочных эффектов.

Алгоритм контроля синусового ритма в новом руководстве по ведению больных с ФП несколько упрощен. При минимальном структурном поражении сердца или его отсутствии у пациентов с АГ без гипертрофии левого желудочка назначается дронадарон, флекаинид, пропафенон и амиодарон в резерве; при наличии гипертрофии левого желудочка препаратом первого выбора является дронадарон; при ишемической болезни сердца — соталол, дронадарон — в резерве; при сердечной недостаточности — только амиодарон (рис. 4).

— Как изменились показания к интервенционным методам лечения ФП?

— В 2012 г. рабочей группой Общества ритма сердца (HRS) совместно с Европейской ассоциацией ритма сердца (EHRA) и Европейским обществом аритмии сердца (ECAS) были изданы новые рекомендации по катетерной абляции и хирургическому лечению пациентов с ФП. В этом руководстве симптомная пароксизмальная форма ФП, рефрактерная к терапии антиаритмиками I и 3 класса, является абсолютным показанием к проведению катетерной абляции; данная процедура считается целесообразной при этой же форме ФП до начала терапии антиаритмическими препаратами I и 3 класса, а также при персистирующей форме ФП. В настоящее время также выработаны показания для сопутствующей хирургической абляции при ФП. В соответствии с ними при симптомной пароксизмальной или персистирующей ФП, рефрактерной к терапии антиаритмиками I и 3 класса, или до начала терапии хирургическая абляция целесообразна у пациентов, имеющих другие показания к хирургическому лечению. Следует отметить, что метод хирургической абляции отличается высокой эффективностью. Изолированное хирургическое лечение ФП показано при симптомной пароксизмальной или персистирующей ФП, рефрактерной к терапии антиаритмиками I и 3 класса, только если пациент настаивает на проведении такой операции (класс рекомендаций II B). Если же антиаритмическая терапия еще не проводилась, то изолированное хирургическое лечение ФП не показано.

Подготовила **Наталья Малютина**



А.И. Дядык, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Узелковый полиартериит

Конференция СНСС (Chapel Hill Consensus Conference) в 1994 г. определила узелковый полиартериит (УП) как «некротизирующее воспаление артерий среднего или мелкого калибра без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров и венул».

Эпидемиология

По определению СНСС, УП — редкое заболевание; его ежегодная частота составляет менее 1 случая на 1 млн населения. Истинная распространенность УП остается неизвестной, что обусловлено трудностями его диагностики и недостаточной начуженностью врачей различного профиля. Однако в регионах, эндемических в отношении гепатита В, частота УП достигает 77 случаев на 1 млн населения.

Этиология и патогенез

Этиология УП остается неизвестной. В большинстве случаев не удается установить триггерный фактор, предрасполагающий к развитию УП.

Продемонстрирована тесная связь УП с гепатитом В. Примерно у 60% взрослых больных наблюдается антигенемия гепатита В.

Патогенез УП рассматривается как многофакторный. Патологические механизмы сосудистого воспаления при УП базируются в основном на результатах экспериментальных исследований моделей иммунокомплексного воспаления. Как один из вариантов патофизиологии заболевания постулируется иммунокомплексный механизм. При каждом варианте УП в биоптатах, вовлеченных в патологический процесс сосудов, выявляются иммуноглобулины М (IgM) и третья фракция комплемента (С3). В эксперименте показано, что патологический процесс начинается с увеличения сосудистой проницаемости и активации комплемента. При этом иммунные комплексы депонируются вдоль сосудистой стенки, привлекая тромбоциты, что ведет к высвобождению эндотелиальных факторов, нарастанию сосудистой проницаемости и проникновению их в сосудистую стенку. Факторы, высвобождаемые тромбоцитами, способствуют привлечению полиморфноядерных (ПМН) лейкоцитов и дальнейшей активации комплемента. ПМН высвобождают такие энзимы, как коллагеназа и эластаза, усиливающие повреждение сосудистой стенки. Базальная мембрана сосудов деградирует, высвобождая катепсин Д и Е. Лимфоциты и макрофаги участвуют в хронизации воспалительного процесса. В качестве антигена при УП продемонстрирован антиген гепатита В или антигены гемолитического стрептококка.

Антиэндотелиальноклеточные антитела направлены против антигенов,

расположенных на поверхности этих клеток, и предполагаются как патогенетический фактор при васкулитах. Недостаточно изучены целевые аутоантигены, а также место этих аутоантител в патофизиологических механизмах. Антиэндотелиальноклеточные антитела не являются специфичными для УП и выявляются при других первичных, а также вторичных васкулитах.

У больных с УП наблюдаются высокие уровни в сыворотке крови интерферона α и интерлейкина-2, а также умеренно высокие уровни фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 β . При иммуногистохимическом исследовании в пораженных сосудах выявляются воспалительные инфильтраты, содержащие преимущественно макрофаги и Т-лимфоциты (в основном CD8+). Эти данные свидетельствуют о роли Т-клеточного иммунного механизма в развитии УП и его персистенции.

Морфологическая картина

Для УП характерно поражение артерий среднего и мелкого калибра с преимущественной локализацией в мезентериальной циркуляции, почках, сердце, легких, коже, в периферических нервах и центральной нервной системе. Типичная гистологическая картина характеризуется фокальным и сегментарным некротизирующим ангиитом и фибриноидным некрозом в tunica media. В патологический процесс не вовлекаются артериолы, капилляры и венулы. УП не ассоциируется с развитием гломерулонефрита. Гистологическая картина имеет свои особенности на различных стадиях заболевания и в соответствии с критериями А. Arkin классифицируется на четыре стадии:

• I (дегенеративная) — характеризуется выраженным экссудативным воспалением, включая отек интимы и меди, а также субинтимальную депозицию фибрина или гиалиноподобного материала, набухание и дегенерацию гладкомышечных клеток в tunica media и дегенерацию membrana elastica interna.

• II (острого воспаления) — наблюдается некроз меди и депозиция фибрина, которая распространяется на адвентицию, сопровождаясь инфильтрацией ПМН, лейкоцитами, эозинофилами и плазматическими клетками. В последующем фибриноидная дегенерация прогрессирует и распространяется на все слои сосудистой стенки, что может вести к разрывам, деструкции или исчезновению membrana



А.И. Дядык

elastica interna с возможным формированием тромбов. При быстром прогрессировании заболевания формируются аневризмы.

• III (формирования грануляционной ткани) — адвентиция инфильтрируется макрофагами, фибробластами, и формируется грануляционная ткань. В интимае наблюдается миграция миоинтимальных клеток (с фенотипической трансформацией гладкомышечных клеток), а утолщение интимы ведет к сужению просвета сосудов.

• IV (рубцевания или разрешения тканевых гранул) — наблюдается фиброзирующее утолщение интимы, фиброз меди и гранулематозное рубцевание адвентиции. Также может выявляться организация тромбов и реканализация. Эти изменения характерны для конечной стадии воспаления.

Для реальной диагностики УП важно выбрать локализацию проведения биопсии. При «слепой» биопсии мышц нередко отсутствуют присущие УП гистологические изменения. У больных с периферической нейропатией высокоинформативно изучение биоптата седалищного нерва. При поражении яичек высокоинформативно изучение их морфологической картины.

При поражении кожи в ее биоптатах выявляется гистологическая картина, включающая некротизирующий васкулит с трансмуральным воспалением артерий малого и среднего калибра.

Заслуживают внимания следующие диагностические критерии УП, предложенные японскими ревматологами.

I. Большие клинические признаки:

- 1) лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$ продолжительностью ≥ 2 нед) и потеря массы тела (≥ 6 кг в течение ≤ 6 мес);
- 2) артериальная гипертензия (АГ);
- 3) быстрая прогрессирующая почечная недостаточность, инфаркты почек;
- 4) церебральные геморрагии, церебральные инфаркты;
- 5) инфаркты миокарда, ИБС, перикардиты, сердечная недостаточность;
- 6) плевриты;
- 7) гастроинтестинальные геморрагии, интестинальные инфаркты;
- 8) множественные мононевриты (mononeuritis multiplex);
- 9) подкожные узелки, кожные язвы, гангрены, пурпура;
- 10) полиартралгии/полиартриты.

II. Морфологические параметры:

• фибриноидный некроз в артериях среднего и мелкого калибра.

III. Ангиографические параметры:

• множественные микроаневризмы, стенозы и окклюзии в ветвях абдоминальной аорты.

IV. Диагностика:

1. Определенный диагноз — при наличии ≥ 2 больших клинических признаков и гистологических признаков.
2. Возможный диагноз:
 - а) при наличии ≥ 2 клинических признаков и ангиографических признаков;
 - б) при наличии ≥ 6 больших клинических признаков, включая первый признак.

Продолжение на стр. 53.

Таблица. Классификационные критерии УП Американской коллегии ревматологов (1990)	
Снижение массы тела на 4 кг и более с момента начала заболевания, не связанное с диетическим режимом и другими факторами	Потеря массы тела
Сетчатое ливедо, представленное на коже конечностей и туловища	Livedoreticularis
Боль или напряжение в яичках, не связанные с инфекцией, травмой или другими причинами	Боль в яичках или их напряжение
Диффузные миалгии (за исключением плечевого и тазового поясов) или слабость и/или напряжение мышц ног	Миалгии, слабость в ногах или их напряжение
Развитие мононейропатии, множественной мононейропатии или полинейропатии	Мононейропатия или полинейропатия
Повышенные уровни мочевины и креатинина крови	Повышенные уровни мочевины и креатинина крови
Наличие поверхностного антигена гепатита В или антител в сыворотке	Вирус гепатита В (ВГВ)
Артериографические изменения, характеризующиеся аневризмами и/или окклюзиями висцеральных артерий, не обусловленные артериосклерозом, фибромускулярной дисплазией или другими воспалительными причинами	Артериографические изменения
Гистологические изменения, демонстрирующие наличие ПМН и/или моноядерных лейкоцитов в стенках артерий	Биопсия мелких и средних артерий

Примечание: вероятность УП рассматривается при наличии по меньшей мере трех критериев. Чувствительность критериев — 82,2%, специфичность — 86,6%.

А.И. Дядик, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Узелковый полиартериит

Продолжение. Начало на стр. 19.

Лабораторные параметры:

- 1) лейкоцитоз ($\geq 10\ 000/\text{мл}$);
- 2) тромбоцитоз ($\geq 400\ 000/\text{мл}$);
- 3) повышенная СОЭ;
- 4) высокие уровни ЦРБ;

VI. Заболевания, с которыми следует дифференцировать УП:

- 1) микроскопический полиангиит;
- 2) гранулематоз Вегенера;
- 3) аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарга-Стросса);
- 4) болезнь Кавасаки;
- 5) системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.).

Примечания

1. Гистологически УП классифицируется на четыре стадии: I стадия (дегенеративная), II стадия (острая воспалительная стадия), III стадия (гранулематозное воспаление), IV стадия (стадия рубцевания).

2. Клинически у больных с I и II стадиями имеют место симптомы тяжелого воспаления системных сосудов; в III и IV стадиях наблюдаются симптомы, обусловленные ишемией пораженных органов.

3. Дифференциальная диагностика УП с указанными выше заболеваниями должна осуществляться на основании характерных больших клинических признаков, ангиографических и лабораторных параметров.

Клинические проявления

Клинические проявления УП характеризуются широким спектром и определяются стадией заболевания, его активностью, преимущественным вовлечением в патологический процесс различных органов и систем и особенностями их поражения.

Системные (конституциональные) проявления УП включают:

- лихорадку, варьирующую у различных больных от высоких ($38-39^\circ\text{C}$) до субфебрильных цифр и носящую ремиттирующий или интермиттирующий характер, в некоторых случаях сопровождающуюся ознобом;

- потерю массы тела, выраженность которой варьирует от нескольких до 20 кг в зависимости от тяжести заболевания и своевременности постановки диагноза;

- АГ, развивающуюся у 20-30% больных и в части случаев носящую злокачественный характер. Развитие АГ у больных с лихорадкой, потерей массы тела, артритами/артралгиями позволяет реально предположить наличие УП.

Артриты/артралгии, мышечные симптомы

Мононевриты или *mononeuritis multiplex* (распространенная нейропатия с вовлечением крупных моторных и сенсорных нервов) наблюдаются более чем у 50% пациентов, локализируются преимущественно в конечностях и проявляются нарушением чувствительности, парестезиями, гиперестезиями, мышечной слабостью (вплоть до развития необратимых параличей). При этом потеря функции нервов может происходить остро или исподволь. Наиболее часто поражаются малоберцовый, срединный, локтевой, икроножный нервы.

Поражение кожи

Поражение кожи различного характера наблюдается более чем в 50% случаев и чаще локализуется в конечностях (преимущественно в нижних). Обычными проявлениями являются подкожные узелки, узловатая эритема, пурпура и *livedo reticularis*, а также возможно развитие язв.

У небольшой части больных с УП патологический процесс лимитирован кожей с характерными морфологическими признаками. Этот вариант заболевания, именуемый кожным УП, протекает без лихорадки,

потери массы тела и вовлечения в патологический процесс внутренних органов, периферической и центральной нервной системы. Морфологически для таких пациентов характерен некротизирующий васкулит с трансмуральным воспалением артерий малого и среднего калибра. Клинически наблюдаются подкожные узелки, подверженные некрозу. Болезненные язвы развиваются более чем в 50% случаев. Чаще поражается кожа конечностей (преимущественно нижних), а также ягодиц, туловища, реже — шеи и головы. Часто выявляется *livedo reticularis*.

Поражение почек

Поражение почек, одно из серьезных клинических проявлений УП, наблюдается более чем у 50% больных, что обусловлено вовлечением в патологический процесс почечных артерий различного калибра (от почечных до интерлобулярных). Развитие гломерулярных повреждений нехарактерно для УП. Анализ мочи могут быть нормальными или характеризоваться минимальной протеинурией и/или гематурией. У части больных возможно появление внезапных болей во фланках живота, вызванных инфарктами почки или спонтанными разрывами интракренальных аневризм. При длительном течении заболевания возможно развитие почечной недостаточности вплоть до терминальной стадии. При ангиографических исследованиях выявляются множественные стенозы и микроаневризмы разветвлений почечных артерий.

Поражение сердца

Характеризуется васкулитом коронарных артерий или их разветвлений, что может осложняться инфарктами миокарда. У лиц с некорректируемой АГ наблюдается высокий риск развития сердечной недостаточности (преимущественно левожелудочковой). Поражение эндокарда не присуще УП, а перикардиты развиваются редко и обычно протекают бессимптомно.

Поражение легочной артерии и ее ветвей нехарактерно для УП.

На аутопсиях у части больных выявляются васкулиты ветвей легочной артерии, протекающие без клинических проявлений.

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ)

Поражение ЖКТ — одно из частых и серьезных проявлений УП. В патологический процесс может вовлекаться желчный пузырь, аппендикс, поджелудочная железа. Среди клинических проявлений преобладают абдоминальная боль, перфорации, кровотечения.

Другие клинические проявления

Одним из частых проявлений УП являются орхиты (обычно односторонние), обусловленные ишемией тестикулярных артерий.

Кроме того, у больных УП возможно развитие среднего отита, синуситов, увеитов, иритов, эписклеритов и ретинальных геморрагий.

Лабораторные и инструментальные характеристики

Анализ крови

При УП отсутствуют специфические аутоантитела и другие серологические маркеры. У части больных ($\leq 20\%$ случаев) выявляются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА). В Европе и Северной Америке наблюдается высокая ассоциация УП с поверхностным антигеном гепатита В (HBsAg).

У большинства больных в активной фазе имеет место нейтрофильный лейкоцитоз, нормохромная нормоцитарная анемия и

тромбоцитоз, высокие уровни СОЭ и ЦРБ, гипергаммаглобулинемия и гипоальбуминемия.

Анализ мочи

В общеклиническом анализе мочи у больных с поражением почек и АГ в части случаев наблюдается минимальная протеинурия и/или гематурия.

Морфологическая картина

В биоптатах пораженных органов (мышц, периферических нервов, почек и др.) в артериях малого и среднего калибра выявляется фибриноидный некроз.

Лучевые методы исследования

При ангиографических исследованиях у больных с УП выявляются маленькие аневризмы, стенозы и окклюзии в сочетании с воспалением в артериях малого и среднего калибра. Эти изменения наблюдаются преимущественно в ветвях абдоминальной аорты, почечных артерий, мезентериальных артериях, печеночных артериях и их ветвях. Патологические структурные изменения в артериях также могут диагностироваться при проведении МРТ и ультразвуковых исследований.

Лечебная тактика

Стратегические лечебные подходы у больных с УП принципиально не отличаются от таковых при АНЦА-ассоциированных васкулитах, таких как микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера, синдром Чарга-Стросса.

Вызывает интерес один из вариантов лечебного режима при УП, предлагаемый японскими ревматологами в рекомендациях 2011 г., посвященных ведению больных с васкулитами (Guidelines for Management of Vasculitis Syndrome). Ниже представлены основные положения этих рекомендаций в адаптированном варианте.

Лечебный режим включает индукционную терапию (терапию первого шага) с целью достижения клинической ремиссии заболевания и поддерживающую терапию с целью сохранения ремиссии и предотвращения обострений. В обеих лечебных фазах показано использование глюкокортикоидов. При недостаточной эффективности глюкокортикоидной терапии (ГКТ) следует дополнительно назначать препараты цитотоксического действия (ПЦТД). Больным УП, ассоциированным с гепатитом В, показаны противовирусная терапия и плазмаферез дополнительно к иммуносупрессивной терапии.

I. Индукционная терапия (терапия первого шага)

1. Глюкокортикоиды: преднизолон перорально 0,5-1,0 мг/кг массы тела в сутки (40-60 мг/сут) или эквивалентные дозы других глюкокортикоидов в зависимости от активности заболевания и тяжести вовлечения жизненно важных органов и систем. Больным с тяжелым поражением почек и/или головного мозга, и/или ЖКТ, и/или периферической нервной системы следует начинать ГКТ методом «пульсов», т. е. внутривенным введением сверхвысоких дозировок метилпреднизолона (500-1000 мг в течение 2-3 ч + 500 мг 5% глюкозы) в течение трех последовательных дней. В последующем преднизолон применяется перорально в дозе 0,5-0,8 мг/кг/сут, при необходимости — пульс-терапия.

2. Больным с недостаточной эффективностью ГКТ следует назначать циклофосфамид перорально в дозе 0,5-2,0 мг/кг/сут или внутривенно методом «пульсов» в дозе 10-15 мг/кг/сут (500-600 мг/сут) + 500 мл физраствора или 5% раствора глюкозы в течение 2-3 ч каждые 4 нед (около шести сеансов).

При лечении данным препаратом следует строго контролировать уровни лейкоцитов крови (недопустимо их снижение до 3 тыс. в мм³ и менее). В связи с тем что циклофосфамид и его метаболиты экскретируются преимущественно почками, дозировки

должны корректироваться с функциональным состоянием почек и возрастом пациентов. Эффективность циклофосфамида, применяемого перорально, не уступает таковой при внутривенном введении препарата, но в последнем случае ниже риск, частота и тяжесть побочных эффектов.

Другие представители ПЦТД азатиоприн и метотрексат, также экскретируемые почками, могут использоваться в качестве индукционной терапии. Дозировки азатиоприна должны корректироваться с состоянием почечной функции, а применение метотрексата при почечной недостаточности малопримемлемо.

3. Больным с тяжелым поражением таких жизненно важных органов и систем, как почки, легкие, ЖКТ, поджелудочная железа, головной мозг, показана пульс-терапия метилпреднизолоном и плазмаферезом.

4. Больным с активным гепатитом В показана противовирусная терапия и проведение плазмафереза с целью удаления иммунных комплексов.

Поддерживающая терапия

После достижения ремиссии следует медленно снижать первоначальную дозу преднизолона под строгим контролем активности заболевания до поддерживающей дозы 5-10 мг/сут. Продолжительность применения глюкокортикоидов и ПЦТД в поддерживающих дозировках при сохранении ремиссии обычно не должна превышать двух лет при отсутствии обострений. Лечение циклофосфамидом должно быть лимитировано 3-6 мес. После достижения ремиссии под влиянием индукционной терапии этот препарат следует заменить на азатиоприн.

Контроль инфекционных осложнений

У больных с УП, получающих иммуносупрессивную терапию, отмечается высокий риск развития оппортунистических инфекций, в частности пневмоцистной пневмонии, цитомегаловирусной или грибковой инфекции, заметно ухудшающих прогноз и снижающих выживаемость. Важна своевременная диагностика этих инфекций и проведение адекватной терапии.

В 2008 г. опубликованы рекомендации Европейской лиги борьбы с ревматизмом (EULAR — Recommendation for the management of primary small and medium vessel vasculitis, Рекомендации по ведению больных с системными васкулитами сосудов малого и среднего калибра), которые не имеют принципиальных отличий от вышеприведенных японских рекомендаций. Отдельно в них рекомендована комбинация противовирусной терапии с плазмаферезом и глюкокортикоидами больным УП, ассоциированным с гепатитом В. Лечение таких пациентов следует осуществлять совместно с инфекционистами и гастроэнтерологами.

Как и в случае с АНЦА-ассоциированными васкулитами, рекомендовано проведение исследования мочи на наличие гематурии, которая может быть результатом токсического эффекта циклофосфамида на мочевую пузырь с развитием геморрагического цистита или рака мочевого пузыря.

Прогноз

Прогноз при УП во многом определяется своевременностью постановки диагноза и проведения адекватной терапии. При естественном течении заболевания он рассматривается как неблагоприятный и характеризуется высокой летальностью, обусловленной церебральными или гастроинтестинальными геморрагиями, инфарктами миокарда, почечной или сердечной недостаточностью, интеркуррентными инфекциями. Своевременная индукционная иммуносупрессивная терапия, включающая глюкокортикоиды с алкилирующими цитостатиками, позволяет повысить 5-летнюю выживаемость больных до 80%. Неблагоприятное влияние на прогноз оказывают обострения заболевания, частота которых достигает 40%.