



РНИМУ имени Н.И. Пирогова

АКТОВАЯ РЕЧЬ

ШОСТАК НАДЕЖДА АЛЕКСАНДРОВНА



**Ревматология:
прошлое, настоящее, будущее**
(о вековой истории кафедры факультетской терапии
имени академика А.И. Нестерова)

Москва 2018

РЕВМАТОЛОГИЯ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

(о вековой истории кафедры)

ЧАСТЬ 1.

Вопросы истории отечественной ревматологии неразрывно связаны с историей РНИМУ им. Н.И. Пирогова и кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова

История развития отечественной ревматологии богата многочисленными фактами и суждениями опытных клиницистов, в которых получили отражение эволюция отечественной медицины в различных ее областях и известное влияние зарубежной науки.

До 30-х годов XIX столетия известны лишь отдельные высказывания российских клиницистов по вопросам этиологии, клиники и диагностики ревматических заболеваний (РЗ), и связи их с другими заболеваниями. Лишь опубликованная в 1836 г. работа Г.И. Сокольского, университетского друга Н.И. Пирогова, «Учение о грудных болезнях» перевернула представление о ревматизме, связав патологию сердца с поражением суставов: «Ревматизм есть весьма замечательная болезнь, ибо большая часть органических пороков сердца происходит от недоглядки и неправильного лечения оной... Я даже думаю, что и самое воспаление сердца есть следствие ревматизма сего органа».



Рис. 1. М.П. Кончаловский

Важной датой рождения ревматологической службы СССР явилось создание в 1925 г. Международного комитета по борьбе с ревматизмом, спустя два года преобразованного в Европейскую антиревматическую лигу (EULAR), которая объединила 40 стран. В организации комитета большую роль сыграли выдающиеся советские учёные — Н.А. Семашко, Г.М. Данишевский, М.П. Кончаловский, В.И. Молчанов, А.И. Нестеров и др. В 1928 г. в РСФСР был создан комитет по изучению и борьбе с ревматизмом, которым в течение 15 лет руководил М.П. Кончаловский (рис. 1).

Первые работы по ревматизму в нашей стране связаны с именем А.А. Киселя,



Рис. 2. А.А. Кисель, 1912 г.

заведующего детской клиникой Московских высших женских курсов (МВЖК) (рис. 2). По инициативе А.А. Киселя в 1928 г. была создана комиссия по изучению «ревматических инфекций», преобразованная в 1932 г. в детскую секцию по борьбе с ревматизмом. В тот период это была единственная педиатрическая организация EULAR!

Клиника факультетской терапии МВЖК была организована в 1909 году (рис. 3). Центральными научными проблемами кафедры являлись вопросы клиники и патогенеза ревматизма, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), роли наследственности внутренних болезней.

Первый руководитель клиники Э.В. Готье, бывший приват-доцент МГУ, построивший здание клиники на собственные средства, был известным терапевтом, описавшим, в частности, «прогрессирующую неподвижность позвоночника» у молодого пациента (болезнь позже была названа в честь отечественного невропатолога В.М. Бехтерева). В 1933 г. сотрудниками кафедры под руководством Э.М. Гельштейна на Всесоюзной конференции, Международном



Рис. 3. Э.В. Готье с преподавателями кафедры и слушательницами МВЖК 1911 г.

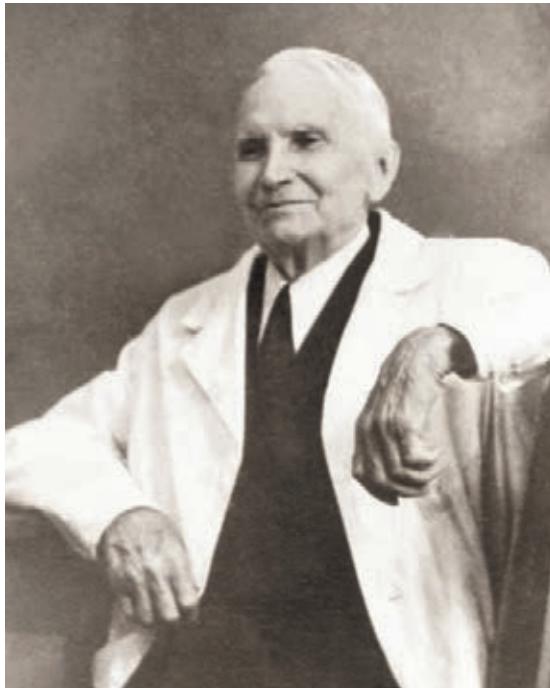


Рис. 4. Анатолий Иннокентьевич Нестеров (1895–1979)

Терапевт, академик и вице-президент АМН СССР,

заслуженный деятель науки РСФСР, Герой Социалистического Труда, лауреат Ленинской премии, председатель Всесоюзного научного общества терапевтов, Всесоюзного ревматологического общества, вице-президент Европейской антиревматической лиги, почётный член 14 зарубежных научных обществ, заведующий факультетской терапевтической клиникой

ревматологическом конгрессе (1934), а также на XIII съезде терапевтов были доложены исследования по ревмокардиту, артриту, фармакотерапии ревматизма.

В 1952 г. кафедру возглавил видный советский терапевт А.И. Нестеров (рис. 4, 5). К научным исследованиям А.И. Нестеров приступил еще в 1922 г. в терапевтической клинике Томского медицинского института (табл. 1). Используя метод капилляроскопии, он изучил и описал капилляро-циркуляторные изменения при некоторых заболеваниях внутренних органов. Дальнейшие углубленные исследования были продолжены им в 1927–1928 гг. в медицинской клинике О. Мюллера в Германии, где описаны феномен капиллярного кровяного давления, изменения проницаемости сосудистой стенки, выявленные с помощью сконструированного А.И. Нестеровым аппарата и разработанной им

Таблица 1. Научный путь академика А.И. Нестерова

Годы	Место работы	Должность
1914–1920	Томский университет	Студент медицинского факультета
1927–1928	Медицинская клиника О. Мюллера в Тюбингене (Германия)	Аспирантура, выполнение научного исследования по капилляроскопии
1935	«Классификация ревматических заболеваний»	Автор монографии
1936–1939	Государственный клинический институт в Сочи, переименованный впоследствии в Институт курортологии и физиотерапии	Директор и заведующий кафедрой ревматологии данного института
1938–1946	Верховный Совет РСФСР	Депутат
1939–1941	Центральный институт курортологии, Москва	Директор и научный руководитель клиники
1941–1943	Новосибирский медицинский институт	Профессор кафедры госпитальной терапии, главный терапевт эвакоспиталей Новосибирской области
1943	Ученый совет Наркомздрава РСФСР	Председатель
1943–1952	Государственный научно-исследовательского института физиотерапии	Директор и научный руководитель клиники
1946	Присвоено звание заслуженного деятеля науки РСФСР	
1947	Избран членом-корреспондентом АМН СССР	
1947–1952	2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова	Зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета
1950	Академик АМН СССР	
1952–1976	2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова	Зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета
1958	При кафедре факультетской терапии 2 МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова на базе Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова был открыт первый кардиоревматологический кабинет	
с 1958 г.	Почетный член Американской ревматологической ассоциации, научных обществ ревматологов Голландии, Швеции, Турции, Чехословакии, Польши, Испании, Португалии, Италии, Болгарии, Румынии, Югославии	
1958–1970	Институт ревматизма в Москве (ныне Институт ревматологии им. В.А. Насоновой)	Директор
1952–1964	Всесоюзный антиревматический комитет	Председатель комитета

Годы	Место работы	Должность
1964	Создана рабочая классификацию и номенклатура ревматизма	Автор
1961, 1966	«Клиника коллагеновых болезней»	Авторы монографии — А.И. Нестеров, Я.А. Сигидин, удостоены премии им. Н.Д. Стражеско АМН СССР
1962	Европейская антиревматическая лига (EULAR)	Вице-президент
1962	Всероссийская конференция ревматологов	Организатор, председатель
1965	«Ревматизм»	Автор монографии
1962–1976	ВОЗ	Эксперт по вопросам профилактики ревматической лихорадки
1963–1974	Всесоюзное общество терапевтов	Председатель
1964–1978	Всесоюзное научное общество ревматологов	Председатель
1965	Президиум Верховного Совета СССР	присудил акад. А.И. Нестерову звание Героя социалистического труда
1969	2-й МОЛГМИ	Создана академгруппа акад. А.И. Нестерова «Ревматизм и болезни суставов», позже преобразованная в НИЛ ревматических заболеваний (работает по настоящее время)
1973	За цикл работ по изучению и организации борьбы с ревматическими заболеваниями А.И. Нестерову совместно с Е.М. Тареевым и А.И. Струковым присуждена Ленинская премия	
1976–1979	2-й МОЛГМИ	Научный консультант, профессор кафедры факультетской терапии

капилляро-мезенхимальной и биологической пробы (проба Нестерова). Результаты исследований капилляров были обобщены в монографии «К учению о кровеносных капиллярах и капилляроскопии как методе их изучения в нормальных и патологических условиях» (Томск, 1931). Необходимо отметить пророческое понимание А.И. Нестеровым роли микроциркуляции при болезнях внутренних органов, которое стало широко развиваться лишь во 2-ой половине XX века его последователями.

В 1935 г. в **монографии А.И. Нестерова «Классификация ревматических заболеваний»** дана интерпретация форм РЗ, во многом созвучная современным представлениям. А.И. Нестеров особо выделил и описал 2 крайние формы хронического прогрессирующего инфекционного полиартрита (впоследствии известного как «ревматоидный артрит»): (1) с острым началом и рецидивами и (2) с медленным началом и



Рис. 5. А.И. Нестеров и коллектив кафедры факультетской терапии 2-го МОЛГМИ в историческом здании ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, 1967 г.

«вязлым» прогрессирующим течением. При этом он отметил, что имеется многочисленная группа смешанных и переходных форм этого артрита. В этой же монографии А.И. Нестеров заявил о том, что этиологическим агентом ревматизма является стрептококк. Следует напомнить, что в то время в научном сообществе господствовала концепция ревматизма вирусной природы, а главными патогенетическими механизмами считались аллергические.

Роль стрептококка в развитии ревматизма, по мнению А.И. Нестерова, заключается в нарушении процессов иммуногенеза в результате функциональных изменений корковых и подкорковых центров головного мозга вследствие рефлекторного действия инфекционно-токсических продуктов с рецепторных полей миндалин. В этой гипотезе инфекционно-неврогенного патогенеза ревматизма главными являются два понятия — **стрептококк и нарушение процессов иммуногенеза**, составляющие до сих пор современную концепцию развития болезни.

Основное направление научных исследований на кафедре факультетской терапии и в созданной им «Академгруппе академика А.И. Нестерова» сформулировано следующим образом: роль иммунных, биохимических и генетических факторов в развитии РЗ. Особое внимание уделялось иммунологическим исследованиям. Задолго до триумфа иммунологического подхода к изучению болезней на основании полученных результатов А.И. Нестеров предложил рассматривать ревматизм не как клинико-анатомическую, а как клинико-иммунологическую проблему. Это определение он использовал позднее и при описании других «коллагеновых»

болезней. А.И. Нестеров впервые в мире предложил определение активности воспаления по трем его степеням, что до сих пор имеет значение для выбора тактики при всех РЗ. Опираясь на собственные данные и используя результаты исследований выдающегося патанатома В.Т. Талалаева, А.И. Нестеров утверждал, что ревматический процесс протекает циклически, чередуясь атаками и ремиссией, что впоследствии было доказано для большинства РЗ. Ему приходилось настойчиво убеждать в том, что рецидивирование ревматического процесса, как и его первичная атака, обусловлено только воздействием стрептококковой инфекции, устранивая или предупреждая которую, можно избежать рецидивов и снизить частоту формирования пороков сердца.

В 1964 г. А.И. Нестеров разработал рабочую классификацию и номенклатуру ревматизма, сыгравшую важную роль в понимании сущности болезни. А.И. Нестеров способствовал внедрению диагностических критериев ревматизма (РЛ), разработанных Американской ассоциацией сердца. При этом он отметил приоритет А.А. Киселя, выделившего 5 абсолютных признаков ревматизма (1939), названных американским педиатром Джонсом (1944) абсолютными критериями. Разработанные Киселем, Джонсом и Нестеровым критерии ревматической лихорадки (РЛ) в течение нескольких десятилетий с успехом использовались врачами как критерии Киселя-Джонса-Нестерова, они и до сих пор не утратили своего значения.

С 1953 г. в руководимой А.И. Нестеровым клинике факультетской терапии впервые в нашей стране начали применяться глюокортикостероиды (ГКС) для лечения ревматизма и ревматоидного артрита (РА), что знаменовало новый этап в лечении РЗ. Профессор Ф. Хенч, лауреат Нобелевской премии, открывший эру использования ГКС, высоко ценил работы А.И. Нестерова и в свой график пребывания в СССР включил визит в ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова к академику А.И. Нестерову.

Большой заслугой А.И. Нестерова и сотрудников кафедры является разработка научных и организационных основ профилактики ревматизма и внедрение ее в масштабах всей страны. Активное лечение стрептококковой носоглоточной инфекции пенициллинами способно предупредить возникновение ревматизма, а предупреждение стрептококковой инфекции (СИ) практически исключает риск рецидивов. В 1958 г. на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова по инициативе акад. А.И. Нестерова и сотрудников кафедры были заложены основы ревматологической службы СССР, где в первом ревматологическом кабинете (К.М. Коган — первый главный ревматолог г. Москвы) стала активно осуществляться диспансеризация больных ревматизмом и ревматическими пороками сердца (РПС). Стоит отметить, что ревматологическая служба была первой специализированной службой в СССР.

Предложение А.И. Нестерова по созданию кардиоревматологической службы, внедрению бесплатной бициллинопрофилактики, комплекс мер, направленных на снижение стрептококкового окружения и повышение со- противляемости к СИ, стало внедряться в масштабе всей страны. **В 1964 г. А.И. Нестеров выступил с сенсационным заявлением о ликвидации в течение 25–30 лет в нашей стране ревматизма как массового заболевания (рис. 6).** Прогноз оказался верным.

Кроме ревматизма (РЛ), А.И. Нестеров уделял большое внимание заболеваниям суставов. Ему принадлежит описание различных клинических форм РА (в то время инфекционный неспецифический полиартрит) с выделением септической формы. Совместно с М.Г. Астапенко им разработана рабочая классификация РА. В 1962 г. А.И. Нестеров описал особую форму артрита, названного впоследствии реактивным. Развитие этого артрита он рассматривал как проявление токсико-аллергической реакции на дистантный очаг инфекции. Он уделял также внимание изучению анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева) (О.М. Буткевич и соавт.), сочетанных форм ревматизма и РА (Н.А. Шостак), болезни Кашина–Бека, ИЭ и др.

Благодаря огромным целенаправленным усилиям А.И. Нестерова, при активном содействии многих специалистов, ревматология в нашей стране в XX столетии оформилась в самостоятельную специальность. Учитывая большой вклад А.И. Нестерова в развитие ревматологии, с полным основанием его можно назвать главой отечественной ревматологии XX столетия (рис. 7). Ученники А.И. Нестерова возглавили ревматологическую

Ревматизм будет побежден!

Участники Всесоюзной ревматологической конференции, состоявшейся в Москве под научным руководством Академии медицинских наук СССР, всенародно обсудили проблему ревматизма. Особое внимание было уделено профилактике и изучению лечения ревматизма, определению этиологии ревматизма, выявлению факторов, способствующих развитию ревматизма. В работе конференции приняли участие известные ревматологи Болгарии, Венгрии, ГДР, Чехословакии, Польши, США, Англии, Франции, Канады, Швейцарии и других государств.

Несмотря на то, что вопрос о ревматизме до сих пор является предметом научных споров. В это воинствование в азовско-нидерландской войне, А.И. Струкаль, большая роль принадлежит антигенам немецкого стрептококка и продуктам, расходящимся сдвигательной пылью — аутотоксинам.

Продукты антигена, выделенные проф. ф. Харви (США), являются ревматогенами, показавшие способность крьптохозу. Он считает, что криптобактерии и его содержимое являются патогенетическими факторами воспаления горла ревматического. Проф. В.Д. Тимаков и Г.Ж. Касиев говорят о патогенетическом значении I-форм стрептококка при ревматических заболеваниях. Эти формы часто обнаруживаются в гемоспиртузах больных ревматизмом и миодистрофии.



Участники Всесоюзной ревматологической конференции. Справа налево: председатель Всесоюзного института А.И. Нестеров, президент Института ревматологии А.И. Нестеров, профессор А.И. Струкаль, профессор А.И. Струкаль, профессор Г.Ж. Касиев (США); президент Международной лиги по борьбе с физиологическим профессором Г.Харви (США); директор Института ревматологии А.И. Тимаков (СССР); директор Европейской лиги по борьбе с ревматизмом Л.Левин (Чехословакия).
Фото: А. Терехова.

Рис. 6. А.И. Нестеров на Всесоюзной ревматологической конференции, 1964 г.



Рис. 7. Монографии А.И. Нестерова

службу во многих регионах СССР (Ярославль, Иваново, Волгоград, Иркутск, Новосибирск, Ленинград, Узбекистан, Казахстан, Грузия, Армения, Молдавия, Киргизия, Прибалтика и др.). По инициативе акад. А.И. Нестерова был создан Институт ревматизма (ныне — НИИР им. В.А. Насоновой), директором которого он был с 1958 г. В дальнейшем институт возглавила академик В.А. Насонова (рис. 8), с которой связана профессиональная жизнь целого поколения врачей нашей страны. Именно Валентине Александровне, чтившей своих великих учителей, принадлежит огромная роль в дальнейшем развитии и совершенствовании ревматологической службы в России и разработке новых научных направлений. Часть научных работ нашей кафедры состоялась в последующем благодаря совместным исследованиям с Институтом Ревматологии под руководством академика Евгения Львовича Насонова, президента Ассоциации Ревматологов России. И это плодотворное сотрудничество продолжается.

Академик А.И. Нестеров определил следующие главные направления в развитии ревматологии в нашей стране:

1. Совершенствование диагностики РЗ.
2. Изучение роли иммунного ответа и генетических нарушений в развитии РЗ.
3. Ревматизм (острая ревматическая лихорадка) и приобретенные пороки сердца. Роль стрептококка и другой инфекции в развитии РЗ.
4. Воспалительные заболевания суставов.



Рис. 8. Аудитория Готье, 2010 г.

Слева направо: академик РАМН В.А. Насонова,
профессор Н.А. Шостак, академик РАМН Г.И. Сторожаков

5. Болезнь Бехтерева (ныне — анкилозирующий спондилит).
6. Затяжной септический эндокардит (ныне — инфекционный эндокардит).
7. Коллагеновые болезни (ныне — системные заболевания соединительной ткани).

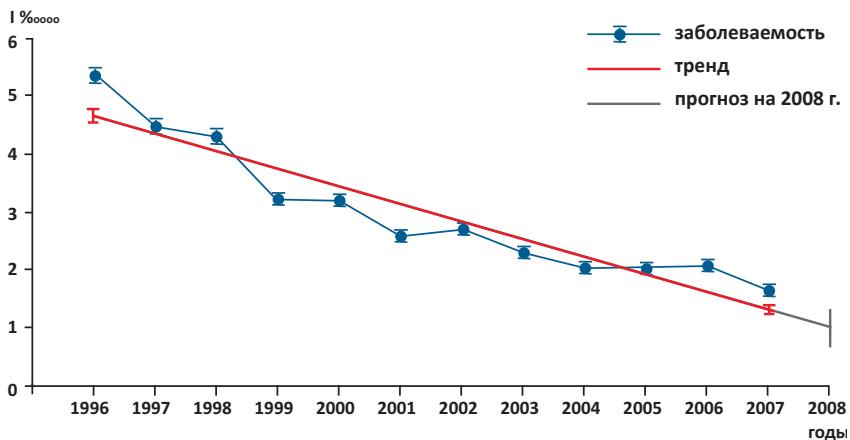


Рис. 9. Заболеваемость ОРЛ в РФ
(1996–2007 гг.)

ЧАСТЬ 2.

Изучение вопросов ревматической лихорадки и приобретенных пороков сердца, хронической сердечной недостаточности.
Роль стрептококка и другой инфекции в развитии поражения миокарда

Ревматическая лихорадка и ревматические пороки сердца

По выражению J. Rotta:

«Пока существует человечество, на планете не исчезнет стрептококк, человек — резервуар для стрептококка»

Анализ статистических показателей во второй половине XX века демонстрировал снижение заболеваемости острой ревматической лихорадкой (ОРЛ), что привело к уменьшению актуальности этой проблемы. Однако эпидемиологические исследования (Брико Н.И., 2005, Аксенова А.В., 2013), подтверждающие снижение числа случаев первичных атак ОРЛ не смогли констатировать столь же достоверного снижения заболеваемости РПС (рис. 9, 10).

Открытие аллоантитгена В-лимфоцитов, определяемого с помощью monoclonalных антител (МАТ) D8/17 у подавляющего большинства больных РПС, поставило вопрос о существовании генетического маркера, определяющего генетическую предрасположенность к заболеванию (Zabriski et al., 1975).

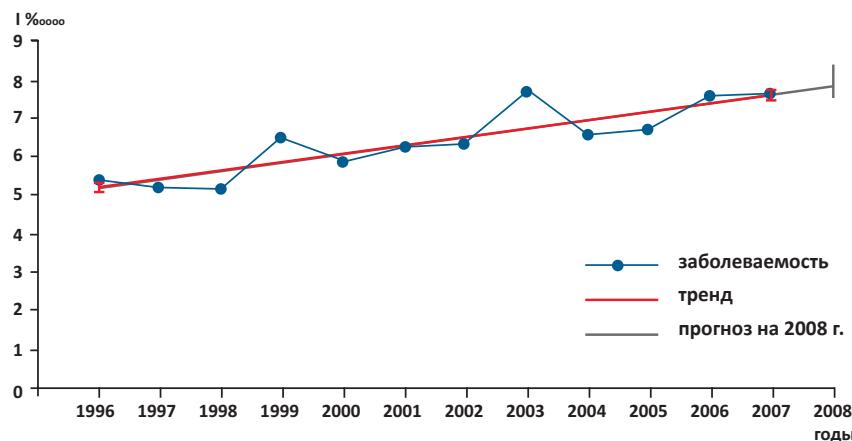


Рис. 10. Заболеваемость ревматическими пороками сердца в РФ (1996–2007 гг.)

Сотрудниками кафедры впервые в мировой практике представлено исследование В-клеточного антигена с помощью МАТ Д 8/17 в самой многочисленной группе по сравнению с зарубежными сериями больных РЛ, РПС и их родственников, что позволило получить объективные и достоверные данные о характере данного феномена (Анохин В.Н., Шостак Н.А., Казакова Т.В., Золкина И.В., Морозова Е.И., Абельдяев Д.В. и др.). Впервые сформулировано положение о константном характере носительства маркера у взрослых, не зависящем от клинической формы РЛ, давности и степени активности процесса. На основании полученных данных о высоких показателях силы ассоциации маркера с РЛ и величины относительного риска впервые доказано, что носительство маркера Д8/17 является фактором риска РЛ.

Возобновлению интереса к вопросам РЛ послужили «вспышки» заболеваний в экономически развитых странах в конце XX века. Оказалось, что клиническая картина ревмокардита в 54,4% случаев протекает в легкой, маломанифестной форме (Аксенова А.В., 2013). С этого же момента в зарубежной медицинской печати стали появляться описания «постстрептококкового артрита» (ПСА). За последние два десятилетия описано уже несколько сотен случаев этой болезни, хотя до сих пор нет единого мнения о ее нозологической природе (в отличие от РЛ не формируются пороки сердца).

Проведенное клинико-инструментальное обследование больных артритами, ассоциированными со стрептококковой инфекцией (СИ), с учетом данных проспективного наблюдения (в среднем — $31,2 \pm 19,6$ мес.) позволило у 43,3% больных исключить ревматическую природу артрита и

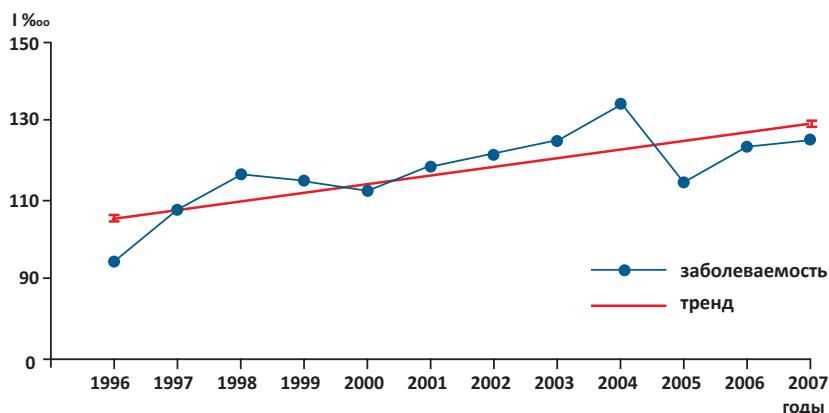


Рис. 11. Распространенность патологии ротоглотки в г. Москве (1996–2007 гг.)

установить другие заболевания: постстрептококковый артрит (10%), ранний РА (10%), серонегативный спондилоартрит и другие.

Описана моносиндромная артритическая форма РЛ:

- а) наличие типичной клиники ревматического артрита (29,4%);
- б) пролонгированный стойкий (более 6 недель), плохо поддающийся лечению нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) артрит (23,5%);
- в) моноартикулярный тип поражения при первой атаке (29,4%);
- д) рецидивирующий артрит (14,7%) (Шостак Н.А., Абельяев Д.В., 2005, Аксенова А.В., 2013).

Большое внимание кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова уделялось изучению СИ. В докторской диссертации А.В. Аксеновой выявлен подъем распространенности СИ верхних дыхательных путей в г. Москве и РФ (рис. 11, 12), что сопровождалось повышением показателей распространенности РЛ в г. Москве, особенно в 2003–2007 гг., и свидетельствовало о сохраняющейся неблагоприятной эпидемиологической ситуации.

По результатам 20-го Лансфилдского международного симпозиума по стрептококку и стрептококковым заболеваниям (20th Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases, 2017) был сделан вывод, что ведущая роль в патологии человека по-прежнему принадлежит БГСА (рис. 13).

К числу наиболее информативных на сегодняшний день методов, подходов и технологий генотипирования СИ относят:

- emm-генотипирование штаммов-изолятов СГА по данным секвенирования нуклеотидных последовательностей emm-генов, кодирующих вариабельные фрагменты типовых М-белков стрептококка;

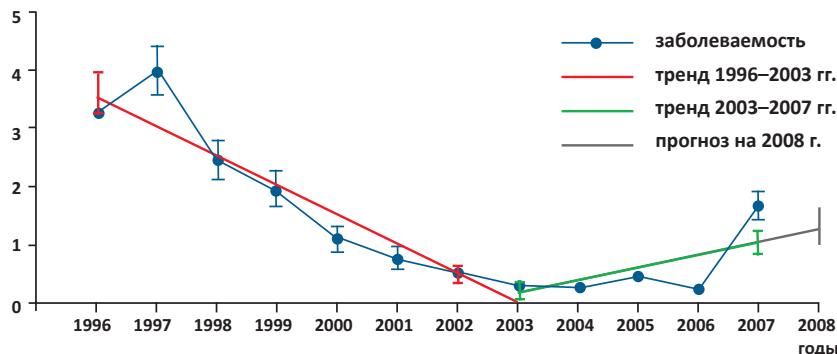


Рис. 12. Распространенность ОРЛ в г. Москве (1996–2007 гг.)

- MLST-тиปирование штаммов патогенов по результатам сравнительного секвенирования аллельных участков ряда «house-keeping» маркерных генов конкретного вида;
- дифференцировка генетически модифицированных вариантов патогенов по ДНК умеренных фагов (профагов) и трансдуцируемых (или конвертируемых) ими генов;
- дифференцировка штаммов патогенов по ДНК мигрирующих генетических элементов (плазмид, транспозонов, IS-элементов, островов патогенности) и ассоциированных с ними генов;
- геномный полиморфизм штаммов, например, по данным электрофореза рестрикционных фрагментов ДНК в пульсирующем электрическом поле (PFGE);
- различные варианты полимеразной цепной реакции (PCR) на маркерные гены и их аллели.



Рис. 13. Классификация стрептококковых и постстрептококковых заболеваний (МЗ РФ, 2013)

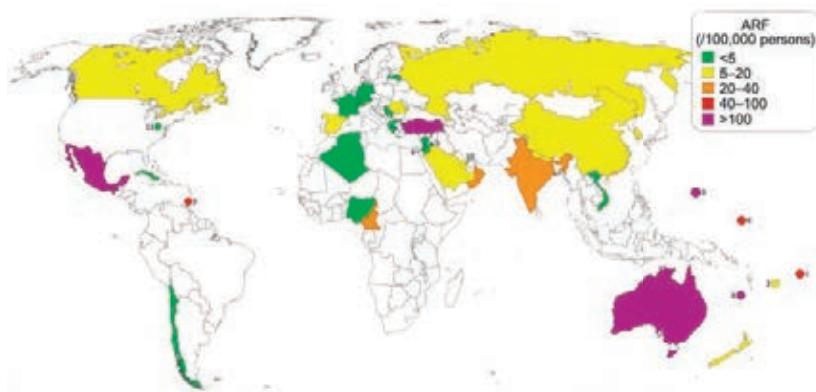


Рис 14. Заболеваемость ОРЛ в мире
(Seckelerr M.D., Hoke T.R. *Clin Epidemiol* 2011;3:67–84)

Учитывая гетерогенность глобального бремени ОРЛ, единый комплекс диагностических критериев уже не приемлем для всех популяций в различных географических регионах (рис. 14).

Всемирной федерацией сердца, Американской ассоциацией сердца, а также Ассоциацией ревматологов России привлечено внимание к целесообразности вариабельного применения диагностических критериев в популяциях с низким и высоким риском ОРЛ (табл. 2).

Привлекается внимание к дифференциальной диагностике ревматического вальвулита во всех современных документах, касающихся изучения роли БГСА, диагностики ревматической болезни сердца, выявления латентного кардита, диагностике кальцинированного аортального стеноза, инфекционного эндокардита и др.

Большая серия работ по ревмокардиту и РПС среди сотрудников кафедры представлена исследованиями В.Н. Анохина, Г.И. Сторожакова, А.А. Лаврова, Н.А. Шостак, Л.М. Ермолиной, Е.И. Полубенцевой, Е.Б. Клейменовой, О.А. Кисляк, Н.Ю. Карповой, А.В. Аксеновой, Д.Ю. Андрияшкиной, И.В. Новикова, А.А. Клименко и др.

Сотрудники кафедры факультетской терапии (Г.И. Сторожаков, Е.И. Полубенцева, Н.В. Малышева, Г.С. Верещагина, О.А. Кисляк и др.) стояли у истоков широкого внедрения в клиническую практику страны одного из самых перспективных диагностических методов — ультразвуковой диагностики сердца (ЭхоКГ). В докторской диссертации Г.И. Сторожакова «Диагностика и клинические варианты течения митральных пороков сердца различной этиологии» (1985) впервые подробно охарактеризован с клинико-анатомических, прогностических и лечебных позиций пролапс митрального клапана, были разработаны критерии диагностики вальвулита, разрыва сухожильных хорд при ОРЛ и ИЭ, показания к хирургическому

Таблица 2. Пересмотренные критерии Джонса для диагностики ревматической лихорадки (Американская ассоциация сердца, 2015)

А. ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ БГСА-ИНФЕКЦИИ ГЛОТКИ ДЛЯ ВСЕХ ГРУПП БОЛЬНЫХ	
Первичная ОРЛ	2 больших критерия или 1 большой плюс 2 малых критерия
Повторная ОРЛ (при наличии в анамнезе верифицированной ОРЛ или имеющейся хронической ревматической болезни сердца)	2 больших критерия или 1 большой плюс 2 малых критерия или 3 малых критерия
В. БОЛЬШИЕ КРИТЕРИИ	
Популяции низкого риска	Популяции умеренного или высокого риска
Кардит клинический и/или субклинический	
Артрит	
Полиартрит	Моноартрит или полиартрит Полиартралгия
Хорея	
Кольцевидная эритема	
Ревматические узелки	
С. МАЛЫЕ КРИТЕРИИ	
Популяции низкого риска	Популяции умеренного или высокого риска
Полиартралгия	Моноартралгия
Лихорадка ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)	Лихорадка ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)
СОЭ $\geq 60 \text{ мм/ч}$ и/или С-РБ $\geq 3,0 \text{ мг/дл}$	СОЭ $\geq 30 \text{ мм/ч}$ и/или С-РБ $\geq 3,0 \text{ мг/дл}$
Удлинение интервала PR на ЭКГ с учетом возрастных изменений (если кардит является большим критерием)	

лечению, описаны симптомы и эхокардиографические признаки различных вариантов кардиомиопатий (О.А. Кисляк), изучены гемодинамические характеристики у больных с протезами клапанов.

Кальцинированный аортальный стеноз

Конец XX — начало XXI века для ревматологии характеризовался значительным снижением РПС и нарастанием исследований по кальцинированному поражению сердца.

Возникла принципиально новая демографическая ситуация с ростом абсолютной численности и доли лиц старшей возрастной группы, ее дальнейшим увеличением. Так, по данным ВОЗ, к 2020 г. число людей старше

65 лет составит 690 миллионов, а к 2050 достигнет 1 миллиарда 500 миллионов человек. В РФ доля пожилых лиц в общей популяции превышает 13%. В настоящее время внимание исследователей привлечено к заболеваниям пожилого возраста. Аортальные пороки сердца занимают третье место после ИБС и гипертонической болезни по частоте среди сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых. Самой частой формой аортального стеноза является кальцинированный аортальный стеноз (КАС). По прогнозам, в ближайшие 50 лет в развитых странах старение человеческой популяции приведет к увеличению частоты КАС в возрасте > 75 лет в 2 раза. Наличие тяжелого КАС влечет за собой увеличение риска инфаркта миокарда и внезапной смерти на 50% в сравнении с общей популяцией.

История изучения КАС насчитывает уже более 300 лет. В 1679 г. Bonet описал у внезапно умершего парижского портного окостеневшие обособленные створки аортального клапана. В 2002 г. на кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова была создана группа по изучению КАС (Н.А. Шостак, Н.Ю. Карпова, И.В. Егоров, М.А. Рашид, Д.А. Пискунов, М.Е. Ядров, А.Ю. Быкова и др.).

Была выявлена высокая частота нераспознанных аортальных пороков сердца, что обусловлено, как недооценкой распространенности данного порока в популяции, так и множеством ассоциированных клинических состояний: артериальной гипертензии (89%), хронических форм ИБС, нарушений ритма и проводимости и др. По нашим данным, среди лиц пожилого возраста КАС регистрировался у 79%, тогда как ревматический аортальный стеноз — у 21%.



Рис. 15. 100-летний юбилей кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, аудитория Готье, 2009 г.

В президиуме слева направо — проф. Н.А. Шостак, академик РАМН Г.И. Сторожаков, чл-корр. РАМН Г.В. Порядин, главный ревматолог г. Москвы К.М. Коган, гл. врач ГКБ № 55 проф. О.Н. Румянцев

Описаны особенности клинической картины пациентов с КАС: высокая распространенность атипичного болевого синдрома в сердце (57%), высокая частота головокружений, которые наряду с приступами необъяснимой слабости, нередко являются у пожилых эквивалентами синкопальных состояний (Карпова Н.Ю. и соавт.). Впервые у пациентов пожилого возраста с КАС отмечена отрицательная динамика показателей частотного спектра вариабельности сердечного ритма, что предполагает его особую роль в возникновении дисбаланса вегетативных влияний на сердце.

Наличие костной ткани в толще иссеченных кальцинированных клапанов аорты в ходе оперативных вмешательств у части пациентов поставило вопрос о нарушении кальциево-минерального обмена в этой группе пациентов. Впервые в стране в этой группе больных нами изучены показатели минеральной плотности кости (МПК) и выявлены их нарушения у 70% пациентов КАС, что достоверно выше, чем у больных без КАС сходного возраста и пола. Это позволило рекомендовать больным КАС проведение денситометрии и определение показаний к антиosteопротетической терапии для снижения риска возникновения инвалидизирующих переломов. Как кальциноз аортальных клапанов, так и нарушения МПК являлись частью активного процесса, сопровождавшегося снижением



Рис. 16. Проблема кальцификации тканей (2016 г.)

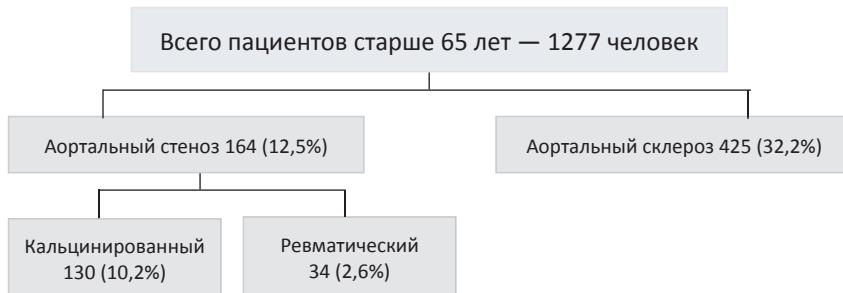


Рис 17. Изучение особенностей поражения клапанного аппарата сердца у лиц старше 65 лет (Карпова Н.Ю. и соавт.)

уровня общего кальция, повышением концентрации щелочной фосфатазы. При этом нарастание выраженности кальциноза в клапанах сопровождалось прогрессирующим снижением МПК, что отражает взаимосвязь указанных процессов.

Полученные результаты позволили описать особенности поражения осевого скелета у обследованных больных с аортальным стенозом (Н.А. Шостак, Н.Ю. Карпова, М.А. Рашид).

Перспективным направлением в настоящее время является изучение причин кальцификации клапанного аппарата сердца с учетом медикогенетических и иммуногенетических исследований (рис. 16).

Первые международные публикации по молекулярным исследованиям в диагностике ранней кардиоваскулярной кальцификации появившиеся в 2007 г., обращали внимание на раннюю стадию КАС в виде аортального склероза. Показано, что распространенность аортального склероза



Рис. 18. Больная Н., 90 лет. Микропрепарат левой коронарной створки аортального клапана
Признаки оссификации, склероз, гиалиноз створки.
Окраска гематоксилин–эозином. Увеличение 400

составляет 9% у пациентов в среднем возрасте 54 года и уже 42% в возрасте 81 года, а у 1,8–1,9% происходило прогрессирование склероза в КАС за 1 год, что совпадает с данными Карповой Н.Ю. и соавт. (рис. 17).

Уже в 2008 г. впервые сотрудниками кафедры (Карпова Н.Ю., Шостак Н.А. и др.) был подробно описан аортальный склероз, характеризующийся наличием центральных очагов утолщения, уплотнения створок АК в пожилом возрасте без вовлечения комиссур, отсутствие характерных клинических симптомов и признаков обструкции выходного тракта ЛЖ по результатам анализа показателей ЭхоКГ-исследования. В то же время зарубежными учеными (AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease, 2014) лишь спустя 6 лет определено его место, как ранней стадии КАС (стадии A) (рис. 18). Отмечены две характерные особенности данной стадии — максимальное число острых сердечно-сосудистых случаев (57%), а также атерогенный характер липидного спектра. Описанный нами феномен субклинического воспаления — повышение уровней С-реактивного протеина (83%), ФНО-альфа (51%), интерлейкина-6 (23%), интерлейкина-1 бета (20%) — ассоциировался с клиническими и инструментальными проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Полученные результаты открыли новый этап изучения особенностей трансформации и кальцификации клеток как аортального, так и митрального клапанов в изучении кальцинирующей болезни сердца



Рис. 19. Трансформация и кальцификация интерстициальных клеток аортального клапана (Furukawa, 2014)

(OxValve, 2016). Механическое раздражение (гемодинамический удар), воспаление и инфильтрация липидами клеток, проблема дифференцировки миофибробластов, роль повышения экспрессии гена сортилина, ассоциирующегося с усилением кальцификации гладкомышечных клеток (рис. 19). Вот только некоторые перспективные направления в изучении КАС.

Дифференциальный диагноз ревматического эндокардита.

Инфекционный эндокардит – вклад кафедры.

Первое описание ИЭ в России

В 1884 г. (за год до описания ИЭ Вильямом Ослером в англоязычной литературе) московский клиницист А.П. Ланговой (рис. 20), будущий заведующий кафедрой факультетской терапии 2-го Московского медицинского института, которому на то время было 28 лет, описал ИЭ, развившийся у четырех больных, в том числе у одной больной с врожденным пороком сердца, указывая на возможность отсутствия связи эндокардита с ревматизмом.

По инициативе акад. А.И. Нестерова изучение ИЭ было продолжено. В 70–90-х годах XX столетия в диагностику ИЭ была внедрена ЭхоКГ, разрабатывались вопросы диагностики и лечения ИЭ, показания к хирургическому лечению ИЭ совместно с сотрудниками НЦССХ им. А.Н. Бакулева.

В эти годы большой вклад в изучение ИЭ внесли работы О.М. Буткевича, Г.И. Сторожакова, Т.Л. Виноградовой, Т.Б. Касатовой, Г.С. Верещагиной, которые одними из первых в СССР внедрили ЭхоКГ-исследование в диагностику ИЭ, разработали критерии ранней диагностики ИЭ, усовершенствовали схемы лечения ИЭ антибиотиками. Т.Б. Касатовой были изучены клинико-инструментальные характеристики эндокардита и сопутствующего поражения миокарда в сопоставлении с морфологическими данными. Ю.И. Новиковым и Н.С. Чипигиной была проведена критическая оценка общепринятой в то время тактики лечения ИЭ кортикостероидами, что способствовало сужению показаний к их применению при ИЭ и их использования лишь в случаях тяжелого иммуннокомплексного поражения почек при условии контроля инфекции, а также неотложных состояний (септический шок, аллергические реакции).

В.Т. Тимофеевым выявлены особенности



Рис. 20. А.П. Ланговой, 1912 г.

иммунного ответа при ИЭ, выявлено формирование иммунных комплексов практически в 100% больных. Показано, что высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов при ИЭ коррелировал с развитием васкулитов и гломерулонефрита при ИЭ. Чипигиной Н.С. выявлены нарушения фагоцитоза, которые могут иметь значение в патогенезе нарушений противоинфекционной защиты при ИЭ.

2000–2010-е годы характеризовались изучением этиологии и эпидемиологии ИЭ, исходов и отдаленного прогноза у больных ИЭ, внесердечных проявлений, тромбо-геморрагических осложнений и оценкой роли системных нарушений свертывания крови и фибринолиза в патогенезе ИЭ, совершенствованием диагностики ИЭ, изучением особых форм ИЭ — у наркоманов, пожилых больных, у больных с онкологическими заболеваниями.

На кафедре создана база данных, включающая 390 случаев ИЭ. Анализ этих наблюдений (Н.С. Чипигина) показал, что диагноз ИЭ остается трудным и в XXI веке: 76% больных поступают с ошибочными диагнозами, только у 32% больных на амбулаторном этапе обследования проводится ЭхоКГ, а посев крови амбулаторно был сделан только у 2,8% больных. Сроки диагностики ИЭ почти в 30% случаев превышают 4 месяца, 14% случаев выявляется на секции. Летальность от ИЭ остается в пределах 18–25% в разные годы. В последние десятилетия отмечается «постарение» ИЭ, рост числа случаев, ассоциированных с внутрибольничной или внебольничной медицинской помощью, появились новые формы ИЭ — ИЭ кардиостимулятора, ИЭ у онкологических больных (выделен в отдельную форму в классификации ESC 2015). В то же время с серединой 90-х годов появился ИЭ инъекционных наркоманов, поражающий почти исключительно триkuspidальный клапан и составляющий в последние годы почти половину случаев ИЭ.

Нами уточнена тактика ведения больных с внесердечными проявлениями ИЭ, их влияние на выбор, дозировку и продолжительность антибактериальной терапии, выбор кардиохирургического лечения, оценена их диагностическая роль (Н.С. Чипигина).

Известно, что системные эмболии наблюдаются у 30–50% больных ИЭ и вносят вклад в летальность ИЭ. Септические эмболии головного мозга и других органов — одно из наиболее опасных осложнений ИЭ. Проведенное нами (Озерецкий К.С., 2005) исследование показателей свертываемости крови выявило у большинства больных ИЭ выраженное угнетение фибринолитической активности крови. К наиболее значимым факторам риска тромбоэмбологических осложнений (ТЭО) при ИЭ, по нашим данным, относятся поздняя диагностика заболевания и позднее начало антибиотикотерапии, наличие крупных вегетаций (≥ 10 мм), вегетаций на ножке и/или пролабирующих вегетаций. Эти же предикторы включены в

«Рекомендации ESC», 2015. Риск эмболий быстро снижается после начала лечения антибиотиками. Наши данные не подтверждают целесообразности применения аспирина для профилактики ТЭО при ИЭ. В литературе также имеются доказательства снижения риска эмболий при эндокардите только для системной антимикробной терапии.

По нашим наблюдениям, в последнее десятилетие отмечена тенденция к росту числа больных ИЭ, получающих антиагреганты/оральные антикоагулянты (ААГ/ОАК), которые по нашим данным получал каждый третий больной. В наблюдательном исследовании в нашей базе данных не выявлено благоприятного влияния терапии ААГ/ОАК на частоту ТЭО и летальность при ИЭ. Лечение ААГ/ОАК не было связано с повышением риска геморрагических осложнений у больных ИЭ и может быть продолжено при наличии сопутствующих заболеваний, требующих такой терапии.

С 2003 по 2013 год кафедра принимала участие в международном исследовании International Collaboration on Infective Endocarditis (ICE) — самом крупном на сегодня международном исследовании ИЭ, включавшем 65 центров из 25 стран, в ходе которого была собрана крупнейшая база данных больных ИЭ (около 6000 случаев к настоящему времени), и были изучены наиболее острые проблемы ИЭ, что нашло отражение в соответствующих публикациях (в том числе, с участием как соавторов сотрудников кафедры). Материалы ICE были использованы в текущих рекомендациях по ведению больных ИЭ Европейского общества кардиологов, 2015.

Изучение неревматических миокардитов

Существовавшие во второй половине прошлого века взгляды на проблему миокардитов были крайне противоречивыми. Достаточно сказать, что «острый миоперикардит» не выделялся как самостоятельная нозологическая единица. Активно обсуждались вопросы поражения миокарда при РЛ с формированием в нем гранулем Ашоффа-Талалаева,



Рис.21. Василий Нефедович Анохин (1929–2011)
заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии с 1976 по 1997 г.

развитием нарушений ритма и прогрессирования сердечной недостаточности. Однако было ясно, что существуют другие причины поражения миокарда, особенно у пациентов молодого и среднего возраста. Академик А.И. Нестеров инициировал исследования на кафедре по проблеме «миокардит», делегировал их проф. В.Н. Анохину (рис. 21) и проф. Ю.И. Новикову (рис. 22), но возглавить их уже не успел.

Начиная с 1975–76 гг. благодаря усилиям проф. В.Н. Анохина и проф. Ю.И. Новикова начинаются работы по изучению неревматических миокардитов (Нунаев В.Л., 1980, Хашим Абдуль Гасим, 1981, Аксенова А.В., 1983, Мясоедова С.Е., 1983, Котлярова Л.А., 1983, Новиков Ю.И., Стулова М.А., 1988, Али Шах Миан Саид, 2000). На кафедре создается регистр больных, перенесших миокардит и миoperикардит в молодом возрасте. Пациенты в течение десятилетия находились под наблюдением сотрудников кафедры. Тщательно мониторировались физикальные данные, параметры ЭКГ и ЭхоКГ, пациентам выполнялись нагрузочные тесты. Подробное серологическое



Рис. 22. Профессор Ю.И. Новиков

Таблица 3. Критерии клинической диагностики миокардитов (Ю.И. Новиков. Вопросы ревматизма 1981; 1: 3–14)

Предшествующая инфекция, доказанная клиническими и лабораторными данными или другое основное заболевание (лекарственная аллергия и др.) + признаки поражения миокарда	
«Большие»	«Малые»
Патологические изменения ЭКГ (нарушения ритма, проводимости, ST-T и др.)	Тахикардия
Повышение активности саркоплазматических ферментов и изоферментов в сыворотке	Ослабленный I тон
Кардиомегалия по рентгенологическим данным	Ритм галопа
Застойная сердечная недостаточность или кардиогенный шок	
ДИАГНОЗ «МИОКАРДИТ» ПРАВОМОЧЕН ПРИ СОЧЕТАНИИ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ С ОДНИМ «БОЛЬШИМ» И ДВУМЯ «МАЛЫМИ» ПРИЗНАКАМИ	

обследование проводилось на базе Института вирусологии. Многим пациентам была выполнена эндомиокардиальная биопсия миокарда в Институте хирургии, известным в настоящее время как ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» МЗ РФ и расположенного в непосредственной близости от ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова. Весь комплекс примененных, самых современных на тот момент времени, методов диагностики позволил получить материал беспрецедентный (даже и по сей день) по объему как случаев наблюдения, так и проведенного обследования.

Сотрудничество с Институтом вирусологии позволило рабочей группе кафедры (Ю.И. Новиков, М.А. Стулова, и др.) однозначно подтвердить существенный вклад вирусной инфекции, в частности, вируса Коксаки, adenovirusa, вируса гриппа в развитие миоперикардитов. Проведение эндомиокардиальной биопсии внесло существенный вклад в создание дифференциальных критериев диагностики острого миокардита, постмиокардитического кардиосклероза, ИБС и дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Результаты проведенной работы в значительной мере позволили конкретизировать понятие «миокардит» и дать ему детальную морфологическую, иммунологическую и гистохимическую характеристику, а также еще в 1981 г. сформулировать критерии постановки диагноза миокардита (Ю.И. Новиков, М.А. Стулова, 1981) (табл. 3).

В конце 90-х — начале 2000-х гг. научной группой проф. Ю.И. Новикова опубликован ряд статей в центральной печати, таких как:

- Анохин В.Н. и соавт. «Об этиологии ревматизма и неревматического миокардита», 1980;
- Новиков Ю.И. и соавт. «Острые вирусные миоперикардиты и их последствия», 1999;
- Новиков Ю.И. и соавт. «Ранняя реполяризация желудочков как возможное последствие острых вирусных и идиопатических миоперикардитов», 2000;
- Новиков Ю.И. и соавт. «О связи гипертрофической кардиомиопатии с вирусными и идиопатическими миоперикардитами», 2000;
- Новиков Ю.И., и др. «Отдаленные наблюдения при вирусных миоперикардитах у лиц молодого возраста», 2003 г.;
- Стулова М.А., Константинова Е.В. и др. «Желудочковая экстрасистолия как проявление вирусных миокардитов и миоперикардитов у лиц молодого возраста», 2007.

В этих работах конкретизируется понятие «миокардит», активно используется термин «миоперикардит», (впервые предложенный W.G. Smith в 1966 г.), подразумевающий воспалительное поражение миокарда и перикарда без вовлечения эндокарда. Активно изучая миокардиты Коксаки, сотрудники кафедры отмечают, что, хотя инфекция Коксаки чаще

поражает миокард, а не перикард, перикардиты почти всегда связаны с подлежащим воспалением миокарда. Показано, что, у многих зараженных вирусами Коксаки В, возникали миоперикардиты с последующим фиброзом преимущественно в правом желудочке, а также возникновением очагов хронического воспаления в предсердиях и в клетках предсердных ганглиев. Морфологические исследования умерших также выявили миоперикардит с поражением прежде всего правого предсердия и правого желудочка, при этом воспалительные изменения определялись в проводящей системе перикарда, включающей синусовый и атриовентрикулярный узлы.

Было показано, что вирусы Коксаки обладают наибольшим кардиотропизмом среди других вирусов. Установлено, что именно они являются наиболее частым этиологическим фактором миоперикардитов.

Важнейшим результатом обследования значительного контингента больных разного возраста с подозрением на миоперикардит стало

Таблица 4. Причины миокардитов/ВКМП (ESC, 2013)

Инфекционные	Энтеровирусы — РНК-содержащие вирусы — Коксаки А и В, эховирус, вирус гриппа А и В, гепатита А, В, С, ВИЧ и др. ДНК-содержащие вирусы — аденоизирус, парвовирус В19, цитомегаловирус, вирус опоясывающего герпеса, вирус простого герпеса и др. Бактериальные — <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Pneumococcus</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (60% смертельных исходов) и др. Спирохеты — <i>Borrelia</i> (Lyme disease), <i>Leptospira</i> Грибы — <i>Aspergillus</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Blastomycetes</i> , <i>Candida</i> и др. Протозойная инфекция — <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> и др. Паразиты — <i>Trichinella spiralis</i> , <i>Echinococcus granulosus</i> и др. Риккетсиозы — <i>Coxiella burnetii</i> (Q fever), <i>R. Rickettsii</i> и др.
Иммунно-опосредованные	Аллергические: анатоксин столбняка, вакцины, сыворотки, лекарственные средства: пенициллин, колхицин, тиазидные, диуретики, лидокаин, метилдопа, амитриптиллин и др.
	Аутореактивные Лимфоцитарный миокардит (вирусный) Гигантоклеточный миокардит (системная красная волчанка, РА, системная склеродермия, РЛ, васкулиты, сахарный диабет 1 типа, тиреотоксикоз, воспалительные заболевания кишечника, саркоидоз)
Токсические	Аллоантогенной природы Трансплантация сердца (миокардит трансплантированного сердца часто ассоциируется с парвовирус В19 — выявлен в миокарде в 1998 г.)

детальное изучение ЭКГ-синдрома ранней реполяризации желудочков, известного с 1936 г. и до настоящего времени рассматриваемого большинством авторов в качестве нормы. Была выполнена работа по распознаванию данного ЭКГ синдрома при проведении дифференциальной диагностики в случаях острых болей в грудной клетке при инфаркте миокарда, перикардите, ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваниях. Показано, что большое значение этот синдром приобретает при остром перикардите в ранней стадии заболевания, а также у лиц с ранее перенесенным острым вирусным или идиопатическим миоперикардитом. Работы сотрудников кафедры подтвердили также, что ДКМП часто является исходом вирусных и идиопатических миокардитов. Эти данные стали общепринятыми в настоящее время.

Интересной частью исследований оказалась группа больных с гипертрофической кардиомиопатией, у которых также была прослежена хронологическая связь с предшествующим миокардитом и миоперикардитом (Ю.И. Новиков, Г.И. Сторожаков, О.А. Кисляк и др.). Эта связь была подтверждена данными биопсии миокарда, эхокардиографически, наличием в крови уровней антител к вирусам Коксаки В 1–6, Коксаки А, ЭХО, адено-вирусам, гриппа, герпеса и др. (Ю.И. Новиков). Уникальными стали работы по описанию собственных данных многолетних наблюдений за больными молодого возраста, перенесшими острый вирусный миоперикардит в легкой и среднетяжелой форме (сроки наблюдения — $14,1 \pm 6,6$ года). Изучение летальных исходов позволило описать морфологические особенности миокарда как у пациентов с клинически манифестирующими миокардитами и миоперикардитами, так и у пациентов с асимптомным вирусным миокардитом.

И сегодня мы видим отражение многих вопросов, изученных на кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, в современных рекомендациях по ведению больных с миокардитами/воспалительными кардиомиопатиями (табл. 4, рис. 23).

Хроническая сердечная недостаточность

Продолжением научных направлений кафедры по проблемам поражения миокарда и эндокарда стало активное изучение клинико-патогенетических особенностей и современных подходов к диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (ХСН) ревматического и неревматического генеза.

Согласно данным крупных эпидемиологических исследований, в 2016 г. в сравнении с 1998 г. количество пациентов с ХСН в мире увеличилось более чем на 50% (с 23 до 37,7 млн. человек) (Ziaeian B., Fonarow G.C., 2016; McMurray J.J., Petrie M.C., 1998). В России ХСН является причиной 16,8% процентов всех госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии

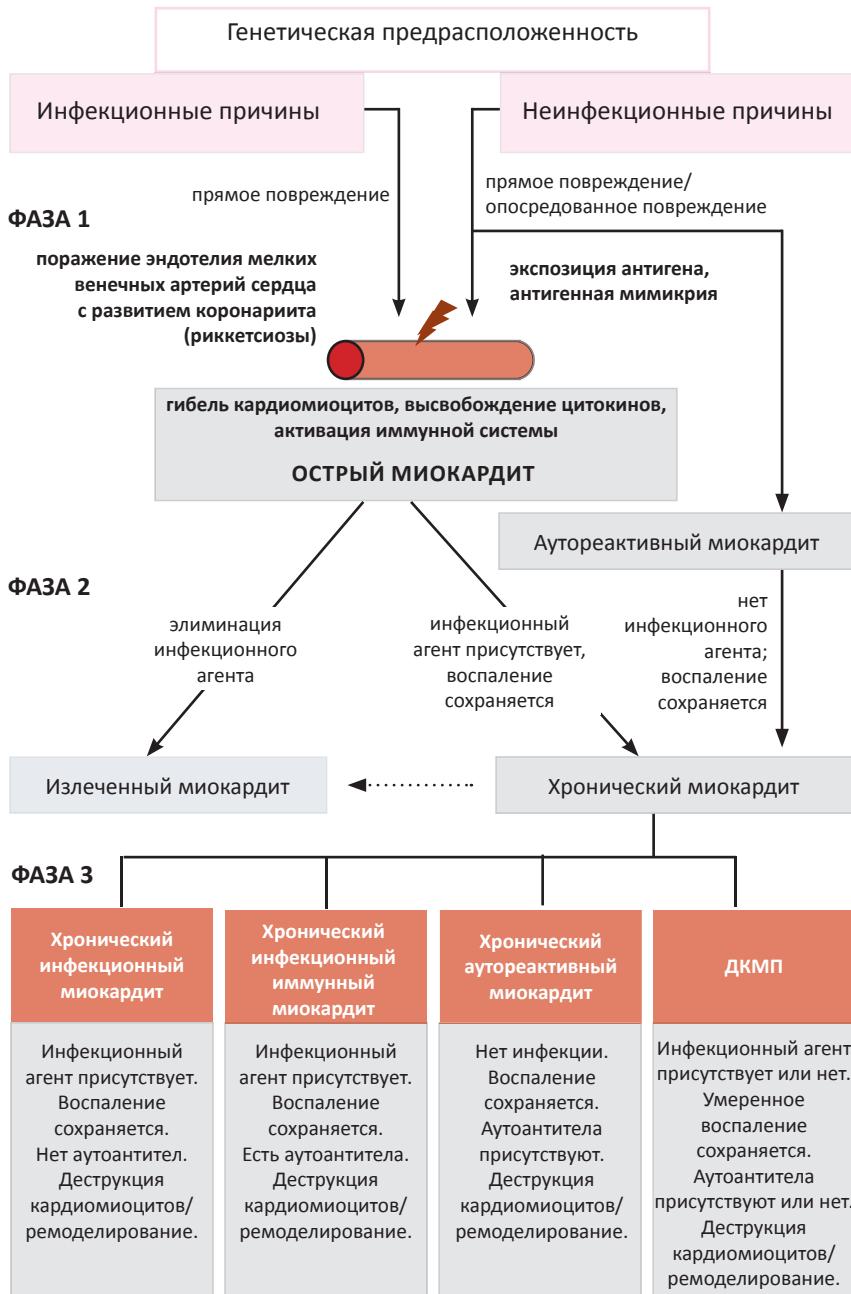


Рис. 23. Патогенез миокардитов

(Мареев В.Ю., 2006; Агеев Ф.Т., 2004), а годовой показатель смертности после госпитализации по поводу декомпенсации ХСН составляет 12–25,1% (Loehr L.R., 2008; Арутюнов Г.П., 2016). При этом многие особенности патогенеза заболевания до настоящего времени изучены недостаточно, в частности, особенности нейроиммунноэндокринных взаимодействий в организме пациентов с ХСН. Пионером изучения данной проблемы на кафедре стала А.С. Поскребышева. Свою работу «Клиническое значение определения уровня цитокинов и некоторых нейрогуморальных показателей при ХСН различного генеза» (2004) она посвятила изучению нейроиммунноэндокринных взаимодействий при различных стадиях ХСН ишемического и ревматического генеза.

Сравнительный анализ уровня цитокинов, мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и катехоламинов в зависимости от генеза ХСН показал достоверное отличие указанных показателей при ХСН ишемической и неишемической природы.

В 2008 г. завершилось другое научное исследование (Казаковцева Т.А. и соавт.), в котором при обследовании 200 пациентов показано, что ХСН ишемического генеза характеризуется более тяжёлым течением, чем ХСН на фоне РПС, что проявляется в более высокой частоте эпизодов сердечной астмы, госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Для ХСН на фоне ревматических митральных пороков характерно длительное сохранение нормальной геометрии левого желудочка (ЛЖ) либо формирование концентрических адаптивных форм ремоделирования, в отличие от ХСН ишемического генеза, при которой, начиная с ранних стадий, отмечается преобладание дезадаптивных эксцентрических форм ремоделирования ЛЖ.

В результате исследований Н.А. Шостак, Ю.В. Смуревой, А.С. Поскребышевой, проведена не только оценка нейроиммунноэндокринного профиля пациентов с ХСН, но и влияние изученных цитокинов и нейрогормонов на летальность у пациентов с ХСН ишемического и неишемического генеза.

В настоящее время на кафедре продолжается изучение влияния уровня гуморальных медиаторов на тяжесть и прогноз ХСН, активный поиск доступных и применимых в общетерапевтической практике подходов к коррекции негативного прогноза и оптимизации комплексной лекарственной терапии (Е.С. Трофимов, Н.А. Шостак, 2017). Согласно предварительным данным, немедикаментозное вмешательство, основанное на терапевтическом обучении и динамическом наблюдении пациентов с ХСН демонстрирует достоверную эффективность как в коррекции функционального статуса пациентов, так и в улучшении прогноза, что обусловлено повышением приверженности к лечению в данной группе пациентов.

ЧАСТЬ 3.

Хронические артриты: вопросы диагностики и терапии

Проблемы диагностики и лечения хронических артритов активно изучались на кафедре с момента ее основания и тесно переплелись с исследованиями поражения сердца, в том числе миокарда, при ревматических заболеваниях.

Одними из первых работ в СССР, посвященных серологической диагностике ревматизма, инфекционного неспецифического полиартрита (РА) были исследования В.Н. Анохина, Г.В. Тупикина, В.П. Крикунова, В.Д. Шибалкина, Г.Т. Холмогоровой и др.

В 1964 г. защищена диссертация В.Н. Анохина «Титры антистрептогигалуронидазы, антистрептолизина-О и антистрептокиназы как показатели активности ревматического процесса и реактивности больных инфекционным неспецифическим артритом», в 1966 г. кандидатская диссертация Г.В. Тупикина «Функциональные изменения сетчатки глаза при инфекционно-неспецифическом артите» (одна из первых работ по внесуставным проявлениям РА). Докторская диссертация Ю.К. Токмачева (1976) была посвящена изучению различных вариантов течения и клинико-лабораторной диагностике РА.

В 1977 г. А.И. Нестеровым, В.П. Крикуновым, Г.В. Тупикиным опубликовано исследование: «Характеристика основных клинико-патогенетических вариантов инфекционного неспецифического полиартрита». В.П. Крикунов сформулировал концепцию базисной терапии РА, изучая роль хлорбутамина, Д-пеницилламина, Т-активина. В 80-е годы Г.В. Тупикин и соавторы впервые в СССР исследовали влияние лазерной терапии на морфологию ревматоидного синовита.

В 90-е годы прошлого века в Европе стала активно разрабатываться проблема диагностики **ранних форм хронических артритов**, были открыты клиники раннего артрита. Было доказано, что адекватная базисная терапия на ранней стадии РА является наиболее эффективной и позволяет предотвратить структурные повреждения, улучшить отдаленный прогноз.

Сотрудниками нашей кафедры также получен ряд новых важных данных по проблеме ранних артритов. В диссертационной работе А.А. Мурядянц еще в 2000 г. была показана несостоительность классификационных критериев Американской коллегии ревматологов (1987 г.) на ранней стадии РА, проведено детальное изучение характера суставного синдрома и его динамики в течение первого года болезни, выделены различные варианты начала РА, описаны «маски» дебюта заболевания и характерные особенности «доклинического» периода, которые необходимо учитывать

при диагностике раннего РА. И в 2002 г. на примере раннего РА Emery P. и соавт. в рамках конгресса EULAR были сформулированы основные преимущества раннего назначения базисной терапии: снижение «выраженности клинических проявлений, улучшение функциональной активности и замедление рентгенологического прогрессирования, улучшение качества жизни и снижение риска потери трудоспособности, снижение смертности до популяционного уровня».

В это время в 2002 г. завершается многолетнее исследование сотрудников нашей кафедры (Тимофеева В.Т. и др.) по мониторингу иммунокорrigирующей терапии при ревматических заболеваниях аутоиммунной природы. В период с 1970 по 2000 годы обследовано более 1900 больных различными ревматическими заболеваниями и 437 здоровых людей.

В 1973 г. научные сотрудники НИЛ ревматических болезней В.Т. Тимофеев, В.Н. Анохин и А.М. Борисова за проведенное иммунологическое исследование в области ревматологии были награждены главным комитетом ВДНХ СССР БРОНЗОВОЙ МЕДАЛЬЮ. Коллектив авторов под руководством Тимофеева В.Т. в 1985 г. получил удостоверение на рационализаторское предложение отраслевого значение № 0-2501 на «Метод определения реактивности лимфоцитов» (Тимофеев В.Т., Кошевенко Ю.Н.) во 2-ом МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, затем в 1988 г. — авторское свидетельство №1412073 на изобретение «Способ определения индивидуальной чувствительности организма к воздействию лечебных факторов при лечении ревматоидного артрита» и свидетельство № 1587736 на изобретение «Способ лечения системных заболеваний соединительной ткани» (Тимофеев В.Т., Тупикин Г.В., Головизнин М.В.), а в 1999 г. вышла глава сотрудников кафедры «Иммунные нарушения и принцип патогенетической терапии при ревматических заболеваниях» в монографии «Аллергология и иммунопатология» (под. ред. член-корр. РАМН Г.В. Порядина). Таким образом, на кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова активно проводились и до настоящего времени проводятся иммунологические исследования при различных РЗ с целью уточнения патогенеза и иммуномониторинга активности заболеваний и лечения на разных стадиях развития РА (рис. 24).

С 2003 г. под руководством Института ревматологии РАМН и Ассоциации ревматологов России было предпринято многоцентровое исследование по программе «Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение» (РАДИКАЛ), в котором участвовали и сотрудники нашей кафедры (Н.А. Шостак, А.А. Мурадянц, А.Ю. Потанин и др.). Исследование РАДИКАЛ показало, что только в 50–60% случаев болезнь дебютировала с типичной для РА клинической картины. В 1/3 случаев артрит был верифицирован как недифференцированный, и только у 30% из этой группы через год был диагностирован РА.

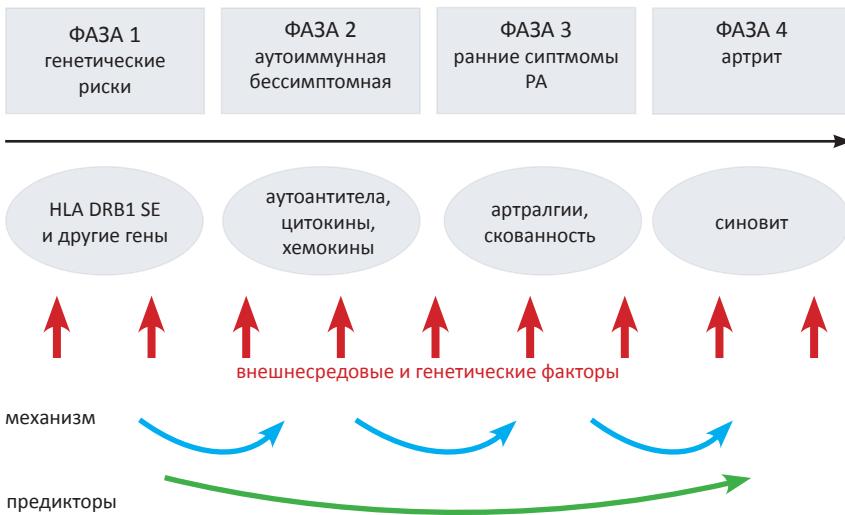


Рис. 24. Развитие РА

(адаптировано из Deane K.D. et al. *Rheumatic Disease Clinics North America* 2010; 36(2): 213–41)

В 2006 г. на нашей кафедре завершен сравнительный анализ ранней стадии серонегативного и серопозитивного вариантов РА (А.Ю. Потанин). Установлено что начальный период серонегативного РА характеризуется более доброкачественным течением, лучшим качеством жизни. Совместно с кафедрой патологической физиологии (заведующий — член-корр. РАМН, профессор Г.В. Порядин) проводилось многолетнее изучение состояния рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток периферической крови при РА, в том числе активационных маркеров лимфоцитов. На ранней стадии РА отмечено нарушение процессов дифференцировки иммунокомпетентных клеток, преобладание процессов «положительной» активации иммунной системы при одновременном повышении готовности к Fas-зависимому апоптозу.

Данные, касающиеся характеристик ранних форм подагрического, ревматоидного и псориатического артритов представлены работами Т.К. Логиновой, М.П. Магай. В докт. диссертации Т.К. Логиновой совместно с сотрудниками МГТУ им. И.Э. Баумана на основе наиболее значимых клинических, лабораторно-инструментальных признаков разработана математическая модель указанных ранних артритов. Выяснен ряд причин несвоевременной диагностики раннего хронического артрита: низкая чувствительность диагностических критериев, наличие различных вариантов начала и прогрессирования артритов в течение первого года заболевания, а также такие организационные факторы, как позднее направление к

ревматологу, отсутствие специализированных центров диагностики артритов. Показано, что в 85,7% случаев подагрический артрит является составной частью метаболического синдрома и начинается на фоне различных его проявлений. При сочетании подагры с полной формой метаболического синдрома (4 и больше признаков) отмечается более тяжелое течение как подагрического артрита, так и других заболеваний — компонентов метаболического синдрома у одного и того же пациента (Логинова Т.К. и соавт.).

Кардиоваскулярные нарушения и остеопороз при РА – две грани одной проблемы

Проблема изучения хронических воспалительных артритов открыла новую страницу в ревматологии — привлекла внимание к поражению сердца при этом заболевании, а также к изучению остеопоротических переломов (Е.Л. Насонов).

На кафедре поражение сердца с формированием пороков сердца при РА впервые изучено проф. И.Е. Сперанская. В последующем в диссертации Е.Ф. Махнырь (2004) убедительно показано поражение сердечно-сосудистой системы у 51,4% больных РА в виде скрытых желудочковых нарушений ритма высоких градаций, описаны маркеры субклинического атеросклероза и др.

В настоящее время уже убедительно доказано, что ССЗ — причина преждевременной смерти больных РА более чем в 50% случаев (Aviña-Zubieta J.A., 2008), связанной с ускоренным прогрессированием атеросклероза на фоне воспалительной активности заболеваний. Вероятность внезапной сердечной смерти вследствие жизнеугрожающих нарушений ритма в два раза выше у больных РА, чем в общей популяции (Lazzerini P.E., 2017).

Шкалы оценки риска, разработанные для общей популяции (Фремингемская шкала, SCORE) занижают истинный риск ССЗ при РА (Мясоедова Е.Е., Шостак Н.А. 2011; Аничков Д.А., 2012; Dessein PH, 2016; Arts E.E., 2016). В связи с этим разработаны модели оценки кардиоваскулярного риска (КВР) для больных РА, с включением специфических факторов (воспалительной активности заболевания, степени инвалидизации, терапии преднизолоном и длительности заболевания). Изучается возможность включения в модели оценки КВР у больных РА признаков субклинического атеросклероза (скорости пульсовой волны, индекса аугментации, центрального артериального давления, утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий и наличия атеросклеротических бляшек) (Scanlon E.M. et al., 2017). В нескольких работах оценивалось значение вариабельности сердечного ритма, как фактора риска ССЗ и внезапной смерти, у больных РА (Adlan A.M., 2014).

Одной из первых в России была работа сотрудников кафедры Д.А. Аничкова, Н.А. Шостак и Д.С. Иванова, когда впервые продемонстрирована взаимосвязь автономной дисфункции (снижения показателей вариабельности сердечного ритма) с активностью РА и курением, как одним из наиболее значимых факторов риска ССЗ (Anichkov DA, Shostak NA, Ivanov DS. Heart rate variability is related to disease activity and smoking in rheumatoid arthritis patients. Int J Clin Pract. 2007; 61(5):777–83).

КВР у больных РА изучается на кафедре с 2000 г. (Аничков Д.А., Махныр Е.Ф., Платонова А.А., Царева Е.В.). Показано значение вариабельности сердечного ритма как дополнительного фактора стратификации КВР при РА, продемонстрирована высокая частота синдрома обструктивного апноэ сна у больных РА и его роль как дополнительного фактора риска ССЗ. В настоящее время Д.А. Аничковым продолжаются исследования по изучению нелинейных параметров вариабельности сердечного ритма; показателей турбулентности сердечного ритма, оценка взаимосвязи электрофизиологических параметров с доклиническими ССЗ у больных РА (субклиническим каротидным атеросклерозом и гипертрофией ЛЖ).

Таким образом, оценка КВР у больных РА является актуальной задачей. Изучение традиционных и новых функциональных маркеров (вариабельности, турбулентности сердечного ритма), коморбидных состояний (синдром обструктивного апноэ сна и др.) и включение их в шкалы риска для больных РА будет способствовать раннему выявлению доклинических ССЗ у больных РА.

Развитие остеопороза (ОП) у больных РА ассоциировано с хроническим иммунным воспалением, приводящим к локальному и системному снижению МПК, нарушению её микроархитектоники и к высокому риску переломов (рис. 25). ОП у больных РА встречается в 2–3 раза чаще, а частота переломов — в 1,5–2,5 раза выше, чем в общей популяции (Насонов Е.Л., 1997).

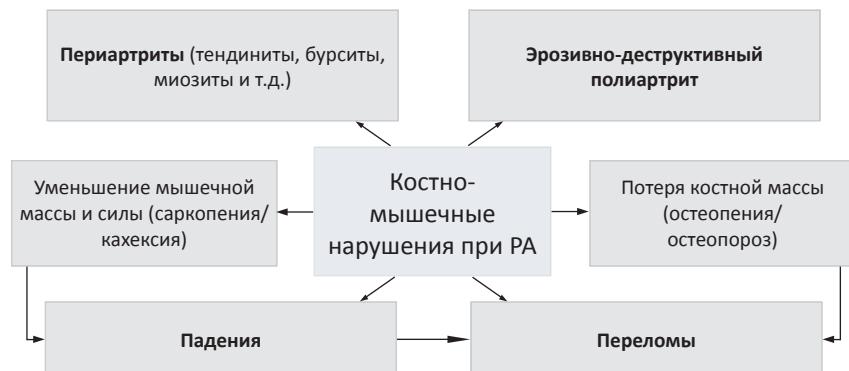


Рис. 25. Костно-мышечные нарушения при ревматоидном артите

Установлено, что развитие ОП и суставной деструкции имеет единые патогенетические механизмы, в основе которых лежит цитокин-зависимая активация процессов остеокластогенеза. Ключевыми цитокинами при этом являются ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, а также система трансмембранных рецепторов активаторов ядерного фактора и их лигандов (RANKL/RANK/OPG). Предполагается, что патологическая активация Т-лимфоцитов при РА, приводит к дисбалансу в системе иммунных медиаторов с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, гиперэкспрессией RANKL в различных клетках и снижению продукции OPG. Данные нарушения запускают каскад реакций, приводящих к активации созревания и дифференцировки остеокластов, что стимулирует костную резорбцию и приводит к развитию ОП и костных эрозий (Bezerra M.C. et al., 2005). В настоящее время данные медиаторы являются основными или потенциальными мишениями патогенетической терапии как РА, так и ОП. К таким препаратам относятся рекомбинантный остеопротегерин, анти-RANKL-антитела (деносумаб), синтетический ингибитор катепсина К (оданакатиб).

На кафедре изучение ОП у больных РА начато еще в 1996 г. В одной из первых в РФ работ Мурадянц А.А. при исследовании МПК в различных участках скелета методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) было установлено, что у 70% больных, не получавших ГКС уже на ранней стадии РА (в среднем $5,7 \pm 1,1$ мес.) отмечено снижение костной плотности, соответствующее остеопении и/или ОП. При этом выраженность снижения МПК в различных областях (поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, дистальном отделе предплечья) достоверно коррелировала с возрастом больных РА. Однако в группе больных РА моложе 50 лет патологическое снижение МПК соответствующее остеопении и ОП, выявлено у 57,9% больных РА, что подтверждало мнение исследователей о системном снижении МПК уже на ранней стадии болезни (Мурадянц А.А., Шостак Н.А.).

С целью объединения усилий ревматологов различных клиник России по изучению ОП НИИ ревматологии РАМН была предпринята многоцентровая программа «Остеопороз при ревматоидном артрите: Диагностика. Факторы риска. Переломы. Лечение», в которой наша кафедра являлась одним из независимых исследовательских центров. Кафедра принимала также активное участие в первом многоцентровом исследовании глюкокортикоидного ОП «ГЛЮКОСТ», организованном Российской ассоциацией по ОП. Проводился анализ оказания консультативной медицинской помощи российским пациентам с глюкокортикоидным ОП или риском его развития. По данным исследования ГЛЮКОСТ, каждый четвертый больной с хроническим воспалительным заболеванием, принимающий длительную терапию пероральными ГКС, имеет один и более низкоэнергетических переломов. Однако пациенты и врачи еще недостаточно знают об этом

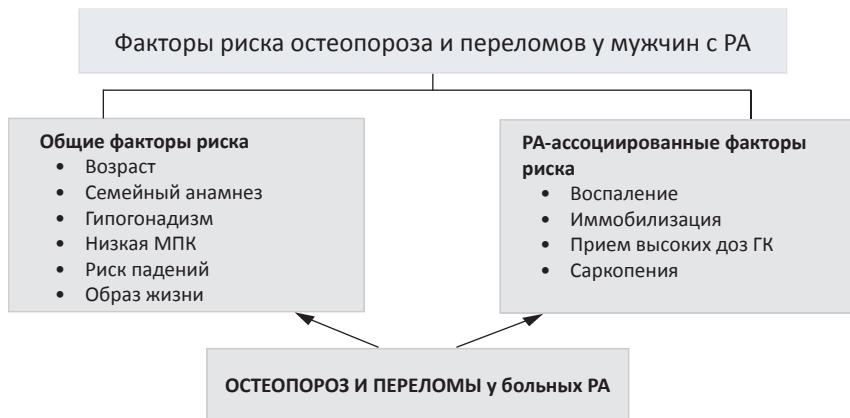


Рис. 26. Факторы риска остеопороза у мужчин при РА

заболевании и не предпринимают должных мер по его профилактике (Баранова И.А., и соавт., 2015).

В последние годы на кафедре в рамках изучения хронических воспалительных заболеваний проводится изучение особенностей ОП у лиц мужского пола с РА (Кондрашов А.А., Мурадянц А.А.). Известно, что частичная андрогенная недостаточность пожилых мужчин или возрастной андрогенный дефицит — клинико-биохимический синдром, ассоциированный с возрастом и снижением уровня тестостерона (рис. 26). После 30–40 лет уровень тестостерона у мужчин снижается примерно на 1–2% в год (Kaya E. et al., 2017).

Исследование позволило сделать предварительные выводы о том, что у 61% мужчин, страдающих РА, наблюдается снижение МПК, соответствующее ОП/остеопении, что ассоциируется с высокой степенью активности заболевания, наиболее значимое снижение МПК отмечается в шейке бедренной кости, независимо от факта приема ГКС. У больных РА мужского пола со снижением МПК до уровня ОП/остеопении выявляется статистически значимое снижение суммарной тощей массы и тощей массы конечностей. Проведение DXA с использованием программы «Все тело» позволяет своевременно выявить не только костные, но и мышечные потери у больных РА мужского пола, что помогает целенаправленно интенсифицировать проводимую терапию (Кондрашов А.А., Мурадянц А.А.).

Показано, что РА-ассоциированный ОП является мультифакториальным заболеванием со сложным патогенезом, своевременная диагностика и адекватная терапия которого позволит не только избежать таких серьезных осложнений, как спонтанные переломы, но и модифицировать течение болезни, улучшить качество жизни и прогноз у больных.

Анкилозирующий спондилит и неспецифическая боль в спине

В XXI веке боль в спине (БС) заняла лидирующую позицию среди причин потери трудоспособности и экономических затрат (по таким показателям, как частота, распространность и количество лет, прожитых с нарушенным здоровьем), оставив позади 300 других заболеваний в исследовании Глобального Бремени Болезней в 188 странах мира с 1990 по 2013 гг., тогда как еще 27 лет назад находилась на 105-м месте. Последняя четверть XX века убедительно показала, что болезни костей и суставов занимают все больший удельный вес в структуре заболеваний со значимым снижением качества жизни и нарушением трудоспособности, в связи с чем, эксперты ВОЗ внесли БС, спондилоартриты в число приоритетных направлений «Костно-мышечной декады 2001–2010 гг.» (The Bone and Joint Decade 2000–2010) — всемирной кампании, направленной на улучшение качества жизни лиц с патологией костно-суставного аппарата, активизацию исследований по профилактике, лечению и диагностике этих состояний, улучшению образования в этой области (Доклад ВОЗ, 1999).

Основным представителем группы спондилоартритов (СпА) является анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое, постепенно прогрессирующее воспалительное заболевание позвоночника, которое может протекать с поражением энтеозов и периферических суставов. Заболевание прогрессирует вследствие пролиферации костной ткани с развитием синдесмофитов (и/или энтеофитов) и анкилозирования позвоночника и суставов. Как оказалось, распространность СпА в популяции близка к таковой при РА и составляет 0,5–1,5%.

Следует отметить, что еще в 1963 г. на кафедре факультетской терапии была защищена диссертация О.М. Буткевича «Болезнь Бехтерева и ее отношение к инфекционному неспецифическому полиартриту», где большое внимание уделялось особенностям болевого синдрома в спине при болезни Бехтерева (АС), а также был описан спектр висцеральных поражений при АС, таких как амилоидоз почек, сердца, в т.ч. формирование аортальных пороков (О.М. Буткевич, М.Г. Астапенко, И.Е. Сперанская). В 1979 г. издана монография В.Н. Анохина, О.М. Буткевича, В.П. Крикунова «О поражении сердца при болезни Бехтерева // Болезнь Бехтерева и близкие к ней заболевания».

Идеи и традиции кафедры продолжены в научных исследованиях по изучению АС в раннем и позднем периодах заболевания с учетом изменений функционального статуса сердечно-сосудистой и дыхательной систем (Л.Н. Воронцова, 2009 г.). Нами изучены клинические особенности АС у больных псориатическим артритом, возможности базисной терапии СпА (Н.А. Шостак, А.А. Клименко).

В настоящее время сотрудники кафедры принимают активное участие в изучении болевых синдромов, а также в международных клинических

исследованиях по оценке эффективности и безопасности длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при АС, эффективности генно-инженерных биологических препаратов при этом заболевании (секукинумаба, устекинумаба, цертолизумаба пэгол и др.).

В настоящее время мы видим глобальные изменения в понимании классификации, патогенеза и лечения АС. Согласно современной концепции спондилоартриты (ранее — серонегативные спондилоартриты) разделены на аксиальные и периферические СпА (рис. 27).

Проведение дифференциального диагноза воспалительной и невоспалительной БС легло в основу дальнейшего изучения сотрудниками кафедры (Шостак Н.А., Шеметов Д.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. и др.) данной проблемы.

На рабочем совещании НИИ ревматологии по научным исследованиям в ревматологии под председательством академика В.А. Насоновой в 1999 г. разработка научного направления по проблеме БС на старте нового тысячелетия была делегирована члену президиума Ассоциации ревматологов России профессору Н.А. Шостак. Почти два десятилетия наша кафедра занимается исследовательской работой в направлении совершенствования подходов диагностики и лечения БС, повышения уровня знаний широкого круга врачей по этой проблеме.

Первая диссертационная работа по неспецифической БС была посвящена исследованию гемодинамики, диагностике и лечебной тактике при болевом синдроме в поясничном отделе позвоночника (Шеметов Д.А., «Клинико-гемодинамические показатели при спондилезе (спондилоартрозе), осложненном болями в нижней части спины, и их динамика в процессе терапии», 2001 г.). Впервые была проведена комплексная оценка регионарной гемодинамики при помощи компьютерной тетраполярной



Рис. 27. Современная классификация спондилоартритов

реовазографии и лазер-допплер флюметрии у пациентов с болевым синдромом в спине. Исследовательские работы проводились при совместном участии НИИ ревматологии РАМН (проф. Э.С. Мач), Московского государственного технического университета им. Н.Э. Баумана и Научно-исследовательского института радиоэлектроники и лазерной техники. Клинические аспекты реабилитации цервикалгии, ассоциированной с миофасциальным синдромом, были изучены в работе Арининой Е.Е., 2004 г.

Впервые в России сотрудниками нашей кафедры апробированы и рекомендованы к использованию в реальной клинической практике оценочные шкалы и опросники для объективизации болевого синдрома в спине — визуальная аналоговая шкала (ВАШ) (Visual Analogue Scale — VAS), опросник Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ), индекс хронической нетрудоспособности Вадделя (Waddell disability indices of chronic disability), опросник Освестри (Oswestry disability questionnaire), широко используемые за рубежом и России на современном этапе.

В 2006 г. сотрудники кафедры (Шостак Н.А., Клименко А.А., Правдюк Н.Г., Аринина Е.Е.) вошли в состав рабочей группы группы под руководством НИИ ревматологии РАМН и при участии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова по подготовке клинических рекомендаций по проблеме неспецифической боли в нижней части спины для участковых терапевтов и врачей общей практики (Эрдес Ш.Ф. и соавт. «Неспецифическая боль в нижней части спины. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики», М.: Комплект Сервис, 2008 г.).

Высокая распространенность БС в мире и России, затрагивающая все возрастные группы населения, в том числе среди лиц молодого возраста, послужила предпосылкой к изучению частоты встречаемости БС у подростков (14–17 лет) и в возрастной группе пациентов от 18 до 35 лет. Исследование Правдюк Н.Г. «Клинико-инструментальная характеристика дорсопатий у лиц молодого возраста» в рамках программы «Мониторинг здоровья школьников» показало, что частота встречаемости БС среди подростков общеобразовательных школ г. Москвы составила 28% (2004–2005 гг.). Отмечено, что классические острый (до 12 недель) и хронический (свыше 12 недель) варианты течения с редкими в последующем рецидивами выявлялись у 56% и 7% обследованных, соответственно. У 37,5% пациентов зарегистрирована высокая частота рецидивов, составившая в среднем 32 эпизода в год с полным обратным развитием, что позволило нам описать хроническое интермиттирующее течение у лиц молодого возраста (Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк) (рис. 28).

Кроме перечисленных особенностей данного варианта течения БС, выявлена высокая частота обострений (85%) и встречаемости синдрома гипермобильности суставов (45,5%).

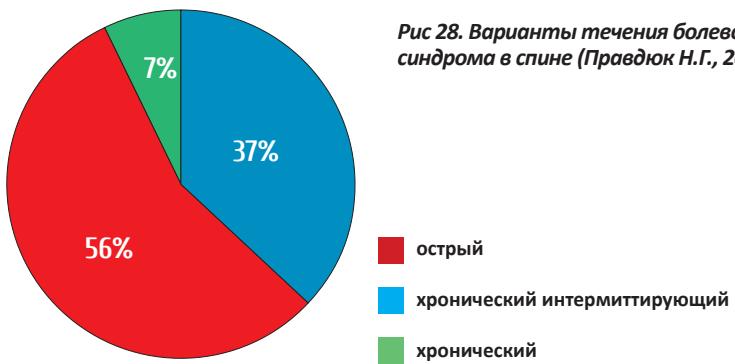


Рис 28. Варианты течения болевого синдрома в спине (Правдюк Н.Г., 2007 г.)

Характерной клинической особенностью болевого синдрома гипермобильных лиц с сочетанной локализацией БС явились преимущественная локализация боли в грудном отделе позвоночника и его связь со статической нагрузкой (91%). Выявлена высокая частота ассоциации пролапса митрального (78%) и трикуспидального (50%) клапанов, а также генетической детерминанты соединительнотканной дисплазии — полиморфизма гена MMP-3 (5A/6A) у 50% пациентов с ГС, что требует дальнейшего накопления фактов (Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Д.Н. Магомедова).

Изучение генетических аспектов БС продолжено в работах Н.Г. Правдюк и Н.М. Швыревой, которые проводились при участии Медико-генетического научного центра РАМН (лаборатория наследственных болезней обмена веществ, зав. лабораторией — д.м.н. Е.Ю. Захарова). Выявлены генетические предпосылки к развитию и тяжелому течению спондилоартроза: 71% пациентов молодого возраста с осложненным течением заболевания являются носителями 2 или 3 неблагоприятных аллелей кандидатных генов (IL1 β CC, IL6 CC, Col1A1 GG) одновременно.

В настоящее время ведется работа по изучению цитокинового профиля при дегенеративном поражении межпозвонкового диска у лиц молодого возраста. Данный аспект БС является весьма актуальным и соответствует современным магистральным направлениям современной ревматологии.

ЧАСТЬ 4.

Легочная гипертензия и тромбозы/эмболии в практике ревматолога

Одним из направлений, которое активно развивается в последние годы как в нашей стране, на кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, так и за рубежом, является изучение легочной гипертензии (ЛГ) как междисциплинарной проблемы. ЛГ развивается вследствие целого ряда заболеваний или, в редких случаях, имеет идиопатическую природу, и характеризуется постепенным повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии (ЛА), что приводит к развитию правожелудочной сердечной недостаточности и гибели пациентов.

Первое описание ЛГ сделано в 1891 г. немецким врачом Ромбергом, который обнаружил на аутопсии не только склероз легочных сосудов, но и гипертрофию миокарда правого желудочка, и ЛГ была определена как клинико-патологический синдром, характеризующийся обструкцией, склерозом мелких легочных артериол и гипертрофией правого желудочка при обязательном наличии у пациентов жалоб на тяжелую одышку, имеющих выраженный акроцианоз (von Romberg E., 1891). С этого времени началось активное исследование данной нозологии.

Первые работы на кафедре по изучению ЛГ были посвящены митральным и комбинированным порокам сердца и системной склеродермии. Для углубленной характеристики особенностей течения и прогноза хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и легочной гипертензии при РПС проведено многолетнее проспективное исследование большой группы пациентов с использованием современных клинико-инструментальных, лабораторных методов исследований, что позволило дать подробную характеристику клинической картины ЛГ при указанных состояниях.

Характерным осложнением ревматических пороков, особенно митрального клапана, является фибрилляция предсердий (ФП), наличие которой значительно повышает риск развития у больного тромбоэмболических осложнений. Проведенное сотрудниками кафедры (Д.Ю. Андрияшкина, И.В. Новиков, П.В. Новиков, А.А. Клименко) исследование выявило достоверную ассоциацию ФП при РПС с повышением таких показателей, как вязкость крови и плазмы (у 86% больных), активность фактора Виллебранда (ФВБ) (у 76% больных). При этом повышенные значения ФВБ были выявлены у 25% пациентов без ЛГ (3/4 из них — с синусовым ритмом), что может свидетельствовать о формировании нарушений эндотелиальной функции у больных ревматическими пороками сердца ещё до развития осложнений заболевания.

С целью ранней диагностики ЛГ у больных с пороками сердца и ХТЭЛГ на кафедре впервые изучался современный метод тканевой допплеровской визуализации (рис. 30), позволяющий количественно оценить движение различных сегментов миокарда в разные фазы сердечного цикла, нарушение диастолической функции правого желудочка (А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина, Н.А. Демидова).

Впервые у больных с РПС и ХТЭЛГ проведено изучение связи между клиническими проявлениями ЛГ и показателями, отражающими нарушение локальной и глобальной сократимости при тканевом допплеровском исследовании (ТДИ). Полученные данные доказали высокую информативность ТДИ в диагностике функциональных, в том числе ранних, нарушений правых отделов сердца, проявляющихся диастолической дисфункцией ПЖ, что определяет его преимущество перед стандартной ЭхоКГ у больных как РПС, так и ХТЭЛГ. Проведен анализ валидности индекса глобальной функции миокарда (индекса Tei) и сегментарной деформации миокарда по данным ТДИ, подтвердивший их высокую информативность в группе больных ХТЭЛГ (Клименко А.А., Демидова Н.А.).



Рис 29. Рабочая группа по изучению приобретенных пороков сердца и легочной гипертензии

проф. Н.А. Шостак, проф. Н.Ю. Карпова, проф. А.В. Аксенова, доц. А.А. Клименко, доц. Т.В. Казакова, доц. Д.Ю. Андрияшкина, к.м.н. И.В. Новиков

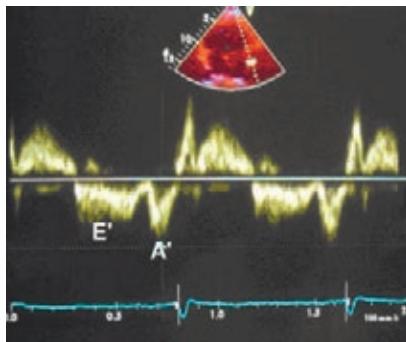


Рис. 30. Тканевая допплеровская визуализация, импульсно-волновой режим. Нарушение диастолической функции правого желудочка ($E' < A'$) [собственные наблюдения]

Наиболее информативными показателями ремоделирования правого желудочка у больных ЛГ при РБС при стандартной ЭхоКГ являлись его конечные систолический и диастолический размеры, а также их индексы по отношению к площади поверхности тела. При этом проспективное наблюдение группы пациентов с ревматическими пороками сердца выявило увеличение показателей ремоделирования правых отделов сердца на фоне отсутствия значимых изменений в клиническом статусе и степени легочной гипертензии. Сравнительный анализ

параметров стандартной ЭхоКГ и тканевой допплеровской визуализации показал преимущество последней в выявлении как систолической, так и диастолической дисфункции правого желудочка, что делает перспективным его использование для оценки прогноза при РПС и определения тактики ведения больных.

В 2002–2005 гг. выполняется диссертационная работа Н.М. Бабадаевой «Структура тромбофилии при венозных тромбозах у больных молодого и среднего возраста в клинике внутренних болезней», которая явилась предпосылкой создания междисциплинарной группы по изучению ЛГ после перенесенной тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) (рис. 31). А уже с 2016 г. в рамках совместной работы кафедр факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова и факультетской хирургии на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (главный врач — А.В. Свет) создан регистр больных ХТЭЛГ.

Артериальные, венозные тромбозы, тромбоэмбolicкие осложнения в клинике внутренних болезней, рассматриваются как основная причина смерти и нетрудоспособности населения индустриально развитых стран мира (Rosendaal F.R., 2001; Баркаган З.С., 2002). Риск ТЭО среди пациентов флеботромбозами составляет около 50%, что приобретает особую актуальность в связи с возможностью развития ХТЭЛГ (Савельев В.С., 2001). Особое внимание уделяется пациентам молодого и среднего возраста, у которых в основе тромботических событий лежит гематогенная тромбофилия, обусловленная приобретенными и/или генетическими нарушениями в различных звеньях гемостаза (Баркаган З.С., 1996; Момот А.П., 2002).

Впервые в клинике внутренних болезней с помощью клинико-инструментальных, а также иммунологических и генетических методов исследования



Рис. 31. Руководители рабочей группы по ХТЭЛГ на базе ГКБ№ 1 им. Н.И. Пирогова
А.В. Свет, А.И. Кириенко, Н.А. Шостак

было проведено комплексное изучение наиболее распространенных форм гематогенной тромбофилии у больных молодого и среднего возраста с венозными тромбозами (Бабадаева Н.М., 2005). Выполнение большинства исследований проводилось при тесном взаимодействии с сотрудниками лаборатории регуляции экспрессии генов НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН (руководитель — д.м.н. П.В. Авдонин), лаборатории поликлиники №68 (профессор В.С. Ефимов), лаборатории «Медсервис/Диагностика» КДЦ №1 (Е.Б. Петухов).

Нами показано, что среди больных с венозными тромбозами в возрасте от 18 до 65 лет наследственные факторы тромбофилии (мутации G1691A в гене V фактора свертывания крови [мутация V Leiden], G20210A мутации в гене протромбина, C677T мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), т.ч. мультигенные формы) отмечены у 66% больных венозными тромбозами. Маркерами генетической тромбофилии высокого тромбогенного риска явились мутация V Leiden и G20210A в гене протромбина, достоверно чаще (в 20% и 7% случаев) обнаруживаемые у больных с венозными тромбозами, чем в контрольной группе. Мутация C677T в гене МТГФР не влияла на частоту возникновения венозных тромбозов, однако, являлась прогностически неблагоприятным фактором для развития ТЭЛА (Н.А. Шостак, Н.М. Бабадаева, А.А. Клименко).

Антифосфолипидный синдром (АФС) выявлен у 20,6% больных с венозными тромбозами (А.А. Клименко). На основе проведенной работы

продемонстрировано, что диагностический поиск АФС в клинике внутренних болезней должен проводиться у лиц молодого и среднего возраста, особенно мужского пола, с развитием венозных тромбозов в отсутствие известных приобретенных факторов риска тромбозов. У больных с АФС показан высокий риск рецидивирующего течения ТЭЛА, особенно при наличии ВА. Изучение реологических свойств крови выявило достоверное повышение показателей вязкости плазмы у больных АФС. Обнаруженное у большинства обследованных больных (67%) повышение показателей активности VIII фактора и/или ФВБ может свидетельствовать об участии венозной сосудистой стенки в развитии тромбозов.

Сочетанные формы тромбофилии (АФС + наследственная мутация) выявлялись у 14,4% больных венозными тромбозами и характеризовались следующими клиническими особенностями: тромбоэмболия легочной артерии диагностирована достоверно чаще у больных с сочетанными нарушениями гемостаза, чем у больных с АФС при отсутствии маркеров генетической тромбофилии (71% и 17%, соответственно) (А.А. Клименко).

Многообещающим маркером тяжести дисфункции ПЖ при ЛГ является МНУП и его предшественник N-концевой мозговой натрийуретический пептид (Nt-proBNP), синтезирующийся миоэндокринными клетками желудочек в ответ на перегрузку сердца объемом или давлением (Binder L, et al., 2005, Sanchez O., 2009). У больных с прекапиллярной ЛГ NT-proBNP используется как маркер дисфункции правого желудочка и рекомендован для начальной стратификации риска и определения эффективности лечения. В работе нашей кафедры при оценке уровня Nt-proBNP в зависимости от степени повышения систолического давления в ЛА выявлено, что концентрация Nt-proBNP увеличивалась у больных с ЛГ I ст. и на порядок возрастала у пациентов с ЛГ II-III ст. (Н.А. Демидова, В.С. Шеменкова) (рис. 32).

Таким образом, показана необходимость динамического клинико-инструментального обследования больных после перенесенной ТЭЛА с помощью ЭхоКГ и ТДИ, в том числе при нормальном систолическом давлении в легочной артерии, с целью оценки изменений показателей объемных характеристик правых отделов сердца, выявления диастолической дисфункции, определения глобальной функции правого желудочка.

Впервые описана аутоиммунная ХТЭЛГ (Клименко А.А., Шостак Н.А., 2016), наиболее значимым иммунологическим маркером которой явилось выявление волчаночного антикоагулянта. Установлено, что в большинстве случаев (70%) аутоиммунной ХТЭЛГ венозные тромбозы/ТЭЛА развивались в отсутствие приобретенных факторов риска тромбоэмбологических осложнений. Рецидивирующий характер тромбоэмболии легочной артерии достоверно преобладал в группе пациентов с наличием антител к фосфолипидам и отмечался у 28% больных ХТЭЛГ. Нами показано, что проведение генетического исследования с целью верификации аутоиммунной/

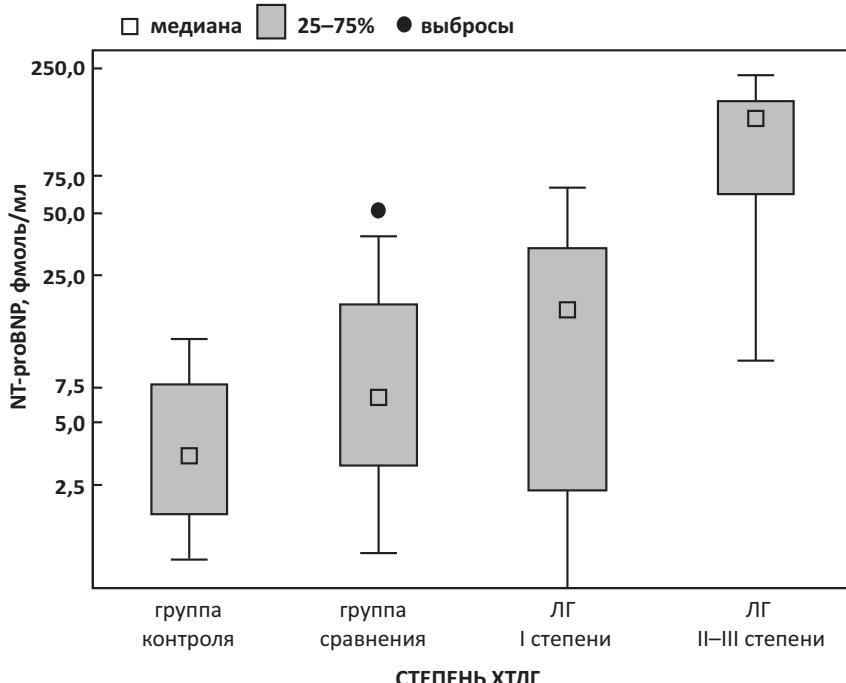


Рис. 32. Сравнение уровня Nt proBNP у групп пациентов с разной степенью ХТЭЛГ и группы контроля

наследственной тромбофилии и аутоиммунной ХТЭЛГ целесообразно проводить в следующих ситуациях: пациенты с ТЭЛА, независимо от пола или возраста; мужчины младше 70 лет и женщины моложе 50 лет с рецидивирующими тромбозами глубоких вен; женщины детородного возраста с семейным анамнезом тромбозов или тромбофилии; тромбоз с нетипичной локализацией (мезентериальный, селезеночный, портальный, печеночный, мозговой); родственник первой степени с тромбозом (особенно, если в возрасте ≤ 50 лет); тромбозы во время беременности и тромбозы на фоне приема пероральных противозачаточных препаратов.

В настоящее время перспективным направлением по изучению ЛГ является разработка рекомендаций по немедикаментозным методам лечения и функциональной активности на основе различных параметров кардиореспираторных тестов, изучение генетических предрасположенностей к формированию ЛГ, маркеров склонности к тромбообразованию, длительности применения антикоагулянтов, внедрение высокотехнологичных методов лечения ХТЭЛГ (применение «ЛАГ-специфических препаратов», тромбэндартерэктомии и баллонной ангиопластики легочных артерий) в практику врача-интерниста.

Заключение

Просматривая жизнь кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова через страницы истории отечественной ревматологии невозможно не сказать о том, что только совокупность прошлого и настоящего является основой для возникновения будущего. Научные достижения кафедры стали возможными благодаря многолетнему тесному сотрудничеству с ведущими исследовательскими центрами Российской Федерации: Научно-исследовательским институтом ревматологии имени В.А. Насоновой РАН, Национальным научно-практическим центром сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России, Медико-генетическим научным центром РАН, кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Центром спинальной хирургии ГБУЗ г. Москвы ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова, Научно-исследовательским клиническим институтом оториноларингологии им. Л.И. Свержевского ДЗ г. Москвы, Институтом биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Московским государственным техническим университетом им. Н.Э. Баумана и др., а также активному взаимодействию между коллективами в родном вузе. Примерами такого сотрудничества может являться создание межкафедральной группы по изучению ЛГ с кафедрой факультетской хирургии №1 (зав. каф. член-корр. РАН А.В. Сажин), что позволило стать участниками «Международного проспективного регистра для оценки эпидемиологии, диагностики и лечения пациентов с ХТЭЛГ в странах, входящих в регион ЕМЕА»; а также расшифровка механизмов иммунного ответа при РА с кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии ЛФ (почетный зав. каф. член-корр. РАН Г.В. Порядин, зав. каф. профессор Ж.М. Салмаси). Отдельную благодарность адресуем администрации клинических баз кафедры: ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ (главный врач — А.В. Свет), Российскому геронтологическому научно-клиническому центру (директор — О.Н. Ткачева, главный врач — Д.Г. Дмитриев), ОКД №1 ДЗМ (ГКБ №55/56) (главный врач — А.М. Сдвижков).

В 1987 г. сотрудниками кафедры было создано Всероссийское научное общество ревматологов (президент — проф. В.Н. Анохин, главный научный секретарь — Н.А. Шостак, ученый секретарь — А.В. Аксенова), позже преобразованное в Ассоциацию ревматологов России. По настоящее время сотрудники кафедры принимают активное участие в работе Ассоциации ревматологов России (президент — акад. РАН Е.Л. Насонов), являются членами президиума APP, входят в состав профильной комиссии экспертного совета МЗ РФ по специальности «Ревматология». В результате признания заслуг коллектива кафедры в развитии отечественной ревматологии в 2009 г. Ассоциация ревматологов России наградила заведующую кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова профессора



Рис. 33. Дипломом «За выдающиеся заслуги в области ревматологии и создание НАУЧНОЙ ШКОЛЫ»

Н.А. Шостак дипломом «За выдающиеся заслуги в области ревматологии и создание НАУЧНОЙ ШКОЛЫ» (рис. 33).

И сегодня традиционно развиваются такие направления, как улучшение медицинской помощи пациентам с РЗ с применением всех новейших достижений отечественной и международной науки, с использованием биологических агентов в лечении ревматической патологии, поиска решения проблем коморбидности, изучение генетических предикторов риска кардиоваскулярных осложнений у больных РА, а также полногеномный скрининг ассоциаций при РЗ и развитие предиктивной медицины — прогнозирования ответа на биологическую терапию ревматических заболеваний.



Рис. 34. Сотрудники кафедры на Нестеровских чтениях, 2016 г.

Таблица 5. Основные диссертационные работы, выполненные на кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова

Год	ФИО автора, уч. степень	Название диссертации
Ревматическая лихорадка и приобретенные пороки сердца		
1973	Сторожаков Г.И., к.м.н.	Изучение аллергических и аутоаллергических реакций при ревматизме методом иммунофлюоресценции
1975	Анохин В.Н., д.м.н.	Варианты аллергической реактивности при ревматизме, их отображение в клинике и в результатах лечения
1977	Шостак Н.А., к.м.н.	Иммунологические показатели при ревматизме и их дина- мика в процессе антиревматической терапии
1977	Виноградова Т.Л., к.м.н.	Опыт изучения ревматических митральных пороков серд- ца методов ультразвуковой кардиографии
1981	Малышева Н.В., к.м.н.	Клиника и диагностика синдрома пролапса митрального клапана
1983	Верещагина Г.С., к.м.н.	Разрыв хорд митрального клапана — клинико-эхокардио- графическое исследование
1985	Сторожаков Г.И., д.м.н.	Диагностика и клинические варианты течения митраль- ных пороков сердца различной этиологии
1988	Полубенцева Е.И., к.м.н.	Течение и исходы ревматического кардита (клинико-эхо- кардиографическое исследование)
1990	Казакова Т.В., к.м.н.	Выявление аллоантитела В-лимфоцитов с использованием моно克лональных антител D8/17 у больных ревматизмом, ревматическими пороками сердца и их родственников
1991	Клейменова Е.Б., к.м.н.	Клинико-эхокардиографическая диагностика и гемодина- мическая характеристика клапанного аортального стеноза
1992	Золкина И.В., к.м.н.	Семейные исследования при ревматической лихорадке, ревматических пороках сердца с использованием моно- клональных антител D8/17
1995	Шостак Н.А., д.м.н.	Новые возможности диагностики и первичной профилак- тики ревматической лихорадки
1995	Полубенцева Е.И., д.м.н.	Ревматические клапанные поражения сердца (механизмы формирования, ранняя эволюция, дифференциальный диагноз)
2002	Егоров И.В., к.м.н.	Сенильный кальцинированный стеноз устья аорты: клини- ко-инструментальная характеристика
2005	Абельдаев Д.В., к.м.н.	Нозологическая диагностика и исходы артрита, ассоции- рованного со стрептококковой инфекцией
2005	Рашид М.А., к.м.н.	Кальцинированный аортальный стеноз дегенеративного генеза: клинико-инструментальные сопоставления с пока- зателями костного метаболизма
2006	Пискунов Д.В., к.м.н.	Клинико-инструментальная характеристика кальциниро- ванного аортального стеноза дегенеративного генеза

Год	ФИО автора, уч. степень	Название диссертации
2007	Карпова Н.Ю., д.м.н.	Кальцинированный аортальный стеноз в клинике внутренних болезней — взаимосвязь с системным обменом кальция и костным метаболизмом
2008	Ядров М.А., к.м.н.	Кальцинированный аортальный стеноз: клинико-лабораторные сопоставления
2009	Быкова А.Ю., к.м.н.	Состояние системного гемостаза и реологических свойств крови при различных клинических проявлениях кальцинированного аортального стеноза
2013	Аксенова А.В., д.м.н.	Ревматическая лихорадка и стрептококковый тонзиллофарингит — современные аспекты эпидемиологии и диагностики
Миокардиты		
1980	Нунаев В.Л., к.м.н.	Значение ЭКГ при постинфекционном миокардите, ассоциированном с вирусом Коксаки
1981	Хашим Абдуль Гасим, к.м.н.	Место ЭКГ в дифференциальной диагностике неревматического миокардита и нейроциркуляторной астении
1982	Кисляк О.А., к.м.н.	Центральная гемодинамика у больных гипертрофической и застойной кардиомиопатиями (клинико-эхокардиографическое исследование)
1983	Аксенова А.В., к.м.н.	Изучение роли бета-гемолитического стрептококка группы А в этиологии неревматических миокардитов и нейроциркуляторной астении
1983	Мясоедова С.Е., к.м.н.	Поражение сердца при гриппе
1983	Котлярова Л.А., к.м.н.	Проба с физической нагрузкой при неревматическом миокардите с очаговым миокардитическим кардиосклерозом
1988	Новиков Ю.И., д.м.н.	Неревматические миокардиты и дилатационная кардиомиопатия: вопросы этиологии, клиника, диагностика, лечение и результаты катамнестических наблюдений
2000	Али Шах Миан Сайд, к.м.н.	Результаты отдаленных наблюдений при вирусных и идиопатических миoperикардитах
Инфекционный эндокардит		
1983	Касатова Т.Б., к.м.н.	Клинико-эхокардиографическая характеристика поражения сердца при инфекционном эндокардите
1991	Чипигина Н.С., к.м.н.	Проинфекционное действие глюкокортикоидов при лечении ревматизма и инфекционного эндокардита
1996	Виноградова Т.Л., д.м.н.	Диагностика подострого инфекционного эндокардита и вопросы патогенеза заболевания. Клинико-экспериментальное исследование
2002	Куличенко В.П., к.м.н.	Отдаленный прогноз подострого инфекционного эндокардита

Год	ФИО автора, уч. степень	Название диссертации
2006	Озерецкий К.С., к.м.н.	Тромбоэмбolicкие и геморрагические осложнения и состояние системного гемостаза и реологии крови при подостром инфекционном эндокардите
Проблема хронических артритов. Ранние артриты		
1963	Буткевич О.М., к.м.н.	Болезнь Бехтерева и ее отношение к инфекционному неспецифическому полиартриту
1964	Анохин В.Н., к.м.н.	Титры антистрептолизина-О и антистрептокиназы как показатели активности ревмати- ческого процесса и реактивности больных инфекционным неспецифическим артритом
1966	Тупикин Г.В., к.м.н.	Функциональные изменения сетчатки глаза при инфекци- онно-неспецифическом артите
1971	Барсегова, к.м.н.	Значение интрадермальной серотониновой пробы, серо- тонина и церулоплазмина в клинике неспецифического инфекционного артрита
1976	Токмачев Ю.К., д.м.н.	Активность ревматоидного артрита и варианты его тече- ния в клинико-лабораторном отображении
2000	Мурадянц А.А., к.м.н.	Ранний ревматоидный артрит: клинико-лабораторные и инструментальные аспекты диагностики
2002	Тимофеев В.Т., д.м.н.	Мониторинг иммунокорригирующей терапии при ревма- тических заболеваниях аутоиммунной и постинфекцион- ной природы
2004	Махнырь Е.Ф., к.м.н.	Клинико-инструментальная диагностика поражения серд- ца у больных ревматоидным артритом
2004	Рябкова (Клименко) А.А., к.м.н.	Гастропатии, индуцированные нестероидными противо- воспалительными препаратами — клинико-инструмен- тальная характеристика
2005	Магай М.П., к.м.н.	Сравнительная клинико-инструментальная характери- стика ранних стадий ревматоидного и псoriатического артритов
2006	Потанин А.Ю., к.м.н.	Ранний ревматоидный артрит: клинико-иммунологиче- ская характеристика при различных вариантах заболева- ния
2006	Иванов Д.С., к.м.н.	Комплексная оценка функционального состояния миокар- да левого желудочка у больных ревматоидным артритом с учетом многополюсного ЭКГ-картирования
2006	Логинова Т.К., д.м.н.	Характеристика ранних форм подагрического, ревмато- идного и псoriатического артритов с использованием алгоритмов вычислительной диагностики
2007	Головизнин М.В., к.м.н.	Роль нарушений положительной селекции Т-лимфоцитов в генезе системной аутоиммунной патологии больных ревматическими заболеваниями

Год	ФИО автора, уч. степень	Название диссертации
2009	Булдакова Ю.Р., к.м.н.	Ревматоидный артрит с ревматоидными узелками: клинико-иммунологические особенности
2010	Платонова А.А., к.м.н.	Комплексная оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите с учетом современных методов диагностики
2012	Николенко М.В., к.м.н.	Коксартроз у мужчин — комплексная клинико-инструментальная характеристика
2012	Мясоедова Е.Е., д.м.н.	Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных ревматоидным артритом: ранняя диагностика нарушений и их прогностическое значение
2018*	Кондрашов А.А., к.м.н.	Ревматоидный артрит у мужчин: комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния костной ткани с учетом андрогенного статуса
2018*	Аничков Д.А., д.м.н.	Ревматоидный артрит и кардиоваскулярная патология
Боль в спине		
2001	Шеметов Д.А., к.м.н.	Клинико-гемодинамические показатели при спондилезе (спондилоартозе), осложненном болями в нижней части спины, и их динамика в процессе терапии
2004	Аринина Е.Е., к.м.н.	Клинико-инструментальные показатели при болях в шейном отделе позвоночника в сочетании с миофасциальным синдромом и их динамика в процессе физической реабилитации
2007	Правдюк Н.Г., к.м.н.	Клинико-инструментальная характеристика дорсопатий у лиц молодого возраста
2011	Магомедова Д.Н., к.м.н.	Гипермобильный синдром в клинике внутренних болезней: кардиальные и скелетные нарушения — взаимосвязь клинико-функциональных и генетических данных
2018*	Швырева Н.М., к.м.н.	Клинико-инструментальная характеристика дорсопатий у лиц молодого возраста с учетом генетических и морфологических данных
Хроническая сердечная недостаточность ишемического и неишемического генеза		
2003	Аничков Д.А., к.м.н.	Артериальная гипертензия у женщин с метаболическим синдромом: клинико-инструментальная характеристика, структурные особенности мембран эритроцитов, возможности медикаментозной терапии
2004	Поскребышева А.С., к.м.н.	Клиническое значение уровня цитокинов и некоторых нейрогуморальных показателей при хронической сердечной недостаточности различного генеза
2008	Смуррова Ю.В., к.м.н.	Хроническая сердечная недостаточность клиническое значение нейроиммunoэндокринных показателей при ишемическом и неишемическом вариантах заболевания

Год	ФИО автора, уч. степень	Название диссертации
2009	Казаковцева Т.А., к.м.н.	Хроническая сердечная недостаточность ишемического и ревматического генеза: инструментальные и биохимические маркеры в сопоставлении с клиническими признаками
2013	Константинова Е.В., д.м.н.	Сравнительное изучение механизмов реализации ишемического повреждения у больных с инфарктом миокарда и с ишемическим атеротромботическим инсультом
2018*	Балаян Н.М., к.м.н.	Инфаркт миокарда у лиц молодого возраста
2018*	Трофимов Е.С., к.м.н.	Оценка прогноза больных хронической сердечной недостаточностью при помощи комплекса клинических показателей и нейроиммунноэндоцирного статуса
Тромбозы и легочная гипертензия в клинике внутренних болезней		
2005	Бабадаева Н.М., к.м.н.	Структура тромбофилии у больных молодого и среднего возраста при венозных тромбозах в клинике внутренних болезней
2008	Андрияшкина Д.Ю., к.м.н.	Клиничко-инструментальная характеристика лёгочной гипертензии при митральных пороках сердца
2011	Новиков П.В., к.м.н.	Сравнительная характеристика легочной гипертензии при системной склеродермии и хроническом обструктивном бронхите в клинике внутренних болезней
2011	Демидова Н.А., к.м.н.	Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия в клинике внутренних болезней — значение современных лабораторных и инструментальных показателей
2011	Новиков И.В., к.м.н.	Комплексная оценка ревматических пороков сердца, осложненных легочной гипертензией и фибрилляцией предсердий
2018*	Шеменкова В.С., к.м.н.	Совершенствование диагностики и прогнозирования хронической тромбоэмболической легочной гипертензии
2018*	Клименко А.А., д.м.н.	Легочная гипертензия при ревматических пороках сердца и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия в клинике внутренних болезней (сравнительное изучение)

* Завершается работа над диссертацией

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АксСпА – аксиальный спондилоартрит
АС – анкилозирующий спондилит
БГСА - β-гемолитический стрептококк группы А
БС – боль в спине
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГКС – глюкокортикоиды
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КАС – кальцинированный аортальный стеноз
КВР – кардиоваскулярный риск
ЛА – легочная артерия
ЛГ – легочная гипертензия
МНУП – мозговой натрийуретический пептид
МПК – минеральная плотность кости
ОП – остеопороз
ОРЛ – острыя ревматическая лихорадка
РА – ревматоидный артрит
РЗ – ревматические заболевания
РЛ – ревматическая лихорадка
РПС – ревматические пороки сердца
СИ – стрептококковая инфекция
СпА – спондилоартриты
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТДИ – тканевое допплеровское исследование
ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий
ТЭО – тромбоэмбологические осложнения
ФВБ – фактор фон Виллебранда
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмбологическая легочная гипертензия
ESC – Европейское общество кардиологов
EULAR – Европейская антиревматическая лига
Nt-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пептид



Рис. 35. Монографии кафедры и главы руководств за последние 15 лет

Для заметок

