

3. При оценке эхокардиографических маркеров ремоделирования у пациенток с дисплазией соединительной ткани и без неё различия выявлены как в линейных, так и в объёмных показателях.

4. В обследованной группе пациенток постменопаузального периода ни в одном случае не выявлены критерии дезадаптивного ремоделирования миокарда.

Список литературы:

1. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). // *Терапия*. – 2019. – Т. 7 – С. 9–42

2. Antunes M. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines // *RMD open*. – 2019. – Т. 4. – №. Suppl 1. – P. 786.

3. Beighton, Peter H., Rodney Grahame, and Howard Bird. *Hypermobility of joints*. Springer Science & Business Media, 2011.

4. Glesby M. J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue: a phenotypic continuum / M.J. Glesby, R.E. Pyeritz // *Jama*. – 1989. – Т. 262. – №. 4. – С. 523-528.

УДК 616.151.514-056.7

**Шерстобитов Г. Н., Емполова Е. С., Куприянова И. Н.
ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ ЦАРЕВИЧА АЛЕКСЕЯ: ВЗГЛЯД ИЗ 21-ГО
ВЕКА**

Кафедра факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и
иммунологии

Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Sherstobitov G. N., Empolova E. S., Kupriyanova I. N.
THE STORY OF THE DISEASE OF TSAREVICH ALEXEY: VIEW
FROM THE 21ST CENTURY**

Department of faculty therapy, endocrinology, allergology and immunology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: hhugo5151@gmail.com

Аннотация. В статье приведена реконструкция клинического случая острого гемофилического гемартроза у царевича Алексея Николаевича Романова, предложена тактика ведения на основании современных клинических рекомендаций по диагностике и лечению гемофилии.

Annotation. The article presents the reconstruction of a clinical case of the acute hemophilic hemarthrosis of Tsarevich Alexei Nikolaevich Romanov, proposed conducting tactics based on modern clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophilia.

Ключевые слова: царевич Алексей, гемофилия, клинический случай.

Key words: tsarevich Alexey, hemophilia, clinical case.

Введение

По данным отчета о Ежегодном глобальном опросе Всемирной федерации гемофилии за 2019 год количество больных в мире с гемофилией составило 195 263 человека [3]. Заболевание наследуется по материнской линии, однако 1/3 всех случаев является результатом спонтанной мутации без предшествующей семейной истории. Для гемофилии А известно более 3200 мутаций, наиболее часто – инверсия интрона 22 или 1, гемофилия В развивается в результате мутации в гене Xq27 [1,5]. Гемофилия (Г) характеризуется гематомным типом кровоточивости. Рецидивирующие кровоизлияния в полость сустава приводят к повреждению хрящевой и костной тканей, формированию хронической деформирующей артропатии. Жизнеугрожающими являются поражения ЦНС, ЖКТ, сосудов области шеи/горла, забрюшинные гематомы [5].

С середины XX в единственным методом лечения Г было использование неочищенных препаратов – компонентов крови (свежезамороженной плазмы или криопреципитата). Основным принципом лечения Г в настоящее время является постоянная профилактическая специфическая заместительная терапия концентратами факторов свертывания. Помощь пациентам осуществляется на основании государственной программы «12 высокочувствительных нозологий» [6], что значительно улучшило качество и продолжительность жизни больных. В настоящее время продолжительность жизни данных пациентов достигает средней в популяции, тогда как в начале XX века до зрелого возраста доживали только 12% больных [4].

Цель исследования – демонстрация реконструкции клинического случая острого гемофилического гемартроза у царевича Алексея Николаевича Романова, предложена тактика ведения на основании современных клинических рекомендаций по диагностике и лечению гемофилии.

Материалы и методы исследования

Изучена и проанализирована научная литература, посвященная эпидемиологии, патогенезу, клинике, современным методам диагностики и лечения гемофилии. Изучены и проанализированы документальные, исторические источники, свидетельствующие о заболевании царевича Алексея Николаевича Романова [4], на основании которых произведена реконструкция клинического случая острого гемартроза. Предложена тактика ведения на основании современных клинических рекомендаций по диагностике и лечению гемофилии.

Результаты исследования и их обсуждение

Больной Романов Алексей Николаевич, 13 лет, 30.06.1904 г. р. Предъявляет жалобы на интенсивные боли в обоих коленных суставах и боли средней интенсивности в паховой области, невозможность полностью разогнуть ногу в коленном суставе [4].

Anamnesis morbi. Считает себя больным с рождения, когда на 40-й день от рождения (8 сентября 1904 года) развилось спонтанно начавшееся массивное умбиликальное кровотечение, длившееся около двух недель, которое купировалось самостоятельно. Был поставлен диагноз гемофилии. На протяжении жизни отмечал обильные кровотечения из малейших порезов и царапин, на которые накладывались тугие давящие повязки, местно 3% раствор перекиси водорода. С началом двигательной активности в детском возрасте эпизоды гемартрозов коленных и локтевых суставов, вызвавшие ограничение в них подвижности. Для перемещения его носил на руках приставленный моряк. Для фиксации и выпрямления конечностей использовались металлические «ортезы». Для лечения суставов применялись массажи, горячие грязевые компрессы и ванны. Постепенно сформировался анкилоз преимущественно левого коленного сустава. В октябре 1911 г. перенес кровоизлияние в паховую область, сопровождавшееся лихорадкой и интенсивным болевым синдромом, усугублявшимся при движениях. Лечение не получал, находился на постельном режиме. В 1912 г. после резкого движения ногой произошло внутреннее кровотечение в паховой области. Развилось массивное кровоизлияние в подвздошно-поясничную мышцу и илиопсоит с псоас-симптомом. Был более полугода на постельном режиме. Появление гематом сопровождалось лихорадкой, интенсивными болями. В 1915 г. перенес длительное массивное носовое кровотечение после острого ринита, которое купировалось спонтанно. В течение жизни отмечал несколько эпизодов макрогематурии, желудочно-кишечного кровотечений. 30 марта 1918 года спонтанно возникли гемартрозы обоих коленных суставов и массивное кровоизлияние в паховой области. Пациент не мог ходить в течение 1 недели, беспокоили интенсивные боли в обоих коленных суставах, боли средней интенсивности в области паха. Отмечалась лихорадка, слабость, похудание в течение 1 недели. С целью уменьшения болей на левый коленный сустав была наложена гипсовая повязка, находился на постельном режиме [4].

Anamnesis vitae. 5 ребёнок в семье, матери на момент рождения было 32 года, отцу 36 лет. Наследственность больного отягощена по материнской линии. От гемофилии умерли двоюродный дед (в 30 лет), дядя (в 2 года), двое двоюродных братьев пациента (в 31 и 19 лет). Отец наследственных и иных заболеваний не имел.

Объективный статус. Состояние больного средней степени тяжести, положение вынужденное. Кожные покровы и слизистые бледные. Левый коленный сустав увеличен в объеме, гиперемирован, местная температура повышена, активные и пассивные движения невозможны. Имеется гипотрофия мышц конечности, больше слева, нарушение походки. Локтевые, правый коленный сустав деформирован, безболезненный. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено.

Предварительный диагноз. Гемофилия В тяжелой степени. Острый гемартроз левого коленного сустава. Хроническая деформирующая артропатия

локтевых, коленных суставов. Анкилоз левого коленного сустава. Хроническая постгеморрагическая ЖДА.

Результаты исследования и их обсуждение

Диагноз гемофилии царевичу Алексею (ЦА) был установлен проф. С. П. Фёдоровым на основании данных наличия геморрагического синдрома в анамнезе у пациента и членов семьи [4]. История болезни Романова А.Н. – пример X-сцепленного рецессивного наследования заболевания, переданного королевой Викторией (1819–1901) европейским королевским семьям, в том числе внучке – российской императрице Александры и ее сыну ЦА. С учетом отягощенной наследственности показано проведение генетического скрининга плода, при положительном результате которого родители могли бы принять решение о прерывании беременности.

Долгое время историки считали, что ЦА страдал гемофилией А. Генетический анализ останков ЦА (мультиплексная целевая амплификация и массовое параллельное секвенирование) выявил наличие мутации в гене X-хромосомы F9, который кодирует фактор свертывания крови IX, изменяет сплайсинг РНК и приводит к продукции усеченной формы фактора IX. Таким образом, это позволило сделать вывод о том, что у ЦА была тяжелая форма гемофилии В [8]. Клинически у царевича заболевание дебютировало через 40 дней от рождения в виде гематомного типа кровоточивости: «Ребёнок стал бледнеть, а кровь все лилась и лилась. Были вызваны лейб-педиатр И. П. Коровин и затем почётный лейб-хирург С. П. Фёдоров. Наложение давящей повязки и другие методы не дали результата. Только через 2 нед. кровотечение прекратилось» [4]. Таким образом, поздние кровотечения из пупочного канатика свидетельствует о Г тяжёлого течения, когда функционирует менее 1% фактора IX. У ЦА отмечается несоответствие выраженности геморрагических проявлений тяжести предшествовавшей травмы, рецидивы кровотечений после первичной остановки, не связанные с повторной травмой, массивные и (или) множественные гематомы, системность геморрагических проявлений (проявления различной локализации), спонтанные геморрагические проявления. В современных условиях проводится поэтапный лабораторный коагулологический скрининг с целью верификации диагноза, определение активности факторов плазменного гемостаза – FVIII, FIX. Адекватного лечения больной не получал, т.к. в начале XX века не известен был патогенез заболевания. «Личный доктор наследника В. Н. Деревенко вместе с С. П. Фёдоровым и Е. С. Боткиным в течение многих лет прикладывали немалые усилия для остановки многочисленных кровотечений у цесаревича, ускорения рассасывания гематом, профилактики и лечения тугоподвижности суставов с помощью массажа, физических упражнений, горячих грязевых ванн, изобретённых В. Н. Деревенко оригинальных металлических ортопедических приспособлений... Алесей был прикован к постели все оставшиеся месяцы жизни. Он плохо спал из-за болей и повышения температуры тела, наблюдались анорексия, резкое похудание, кожные покровы стали прозрачно-бледными» [4].

Это свидетельствует не только о тяжелых изменениях в суставах, но и о развитии хронической постгеморрагической анемии, которая не корректировалась препаратами железа. Больному показана профилактическая персонализированная терапия – инфузии препарата F1X по программе «12 высокотехнологичных технологий». При развитии кровоизлияний в мышцы, гемартрозов заместительную терапию необходимо начать как можно быстрее, при появлении первых симптомов (боль, чувство распирания, дискомфорт, нарушение функции). При выраженном болевом синдроме возможна кратковременная иммобилизация, использование местной гипотермии на 15-20 минут каждые 4-6 часов только в течение первых суток. После прекращения болевого синдрома целесообразно назначение ЛФК. При сохраняющемся болевом синдроме, при наличии большого объема крови в полости сустава, при развитии нервно-мышечных нарушений показана пункция сустава с аспирацией содержимого [5]. У ЦА развилась хроническая деформирующая артропатия вследствие прогрессирующего течения хронического синовиита, рецидивирующих кровоизлияний в суставы. Проявлялась болевым синдромом, контрактурами, мышечной атрофией, деформацией сустава. При наличии анкилоза коленного сустава показана консультация ортопеда для решения вопроса об эндопротезировании коленного сустава. При анемии при лабораторном подтверждении дефицита железа показана ферротерапия. 100 лет назад продолжительность жизни больных Г составляла в среднем 10-15 лет даже при самых благоприятных обстоятельствах [7]. В 21 веке прогноз для жизни больного Г хороший, качество жизни высокое, что выражается в улучшении физического самочувствия, сокращении числа осложнений и частоты обращений за медицинской помощью. У больных Г поменялся образ жизни: повысилась возможность выбора профессии, изменился семейный статус, возросли мобильность и физическая активность. По данным исследований у гемофиликов отмечается высокое качество жизни (средняя оценка качества жизни по опроснику EQ-5D= 60,9) [2].

Выводы

Демонстрация реконструкции клинического случая острого гемартроза при гемофилии В у царевича Алексея Николаевича Романова свидетельствует о тяжелой форме заболевания, которое не подвергалось патогенетической терапии, имело плохой прогноз для жизни больного в начале XX века. Проводимая с конца XX века профилактическая заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови – необходимое условие сохранения физического и психологического здоровья пациентов с тяжелой и среднетяжелой гемофилией. Живи Алексей Николаевич в наше время, он мог бы иметь хорошее качество жизни, получить хорошее образование, успешно проявлять себя в выбранной профессии наравне со здоровыми людьми.

Список литературы:

1) Бескорвайная Т.С. Комплексная диагностика гемофилии А у Российских больных/Т.С. Бескорвайная, Т.Б. Миловидова, О.А. Щагина, О.П. Рыжкова, А. В. Поляков// Генетика, 2019, том 55, № 8, с. 944–954.

2) Воробьев, П. А. Эпидемиология, экономика и качество жизни больных с гемофилией в России в 2007-2017 гг.: результаты применения стандартизации в терапии / П.А. Воробьев, Л.С. Краснова, А.П. Воробьев, А.Б. Зыкова, Ю.А. Жулев, Н.И. Зозуля // Проблемы стандартизации в здравоохранении, 9-10, 2018. С.15-25.

3) Всемирная федерация гемофилии [Электронный ресурс]. – Электрон. дан. Режим доступа: <http://www.wfh-russian.org>, свободный.

4) Давидов, М. И. Гемофилия — неизлечимое заболевание цесаревича Алексея Николаевича Романова / М. И. Давидов // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – Санкт-Петербург, 2014. – Т. 173. – №3 – С. 98-102.

5) Зозуля Н.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии/Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свиринов П.В.//Национальное гематологическое общество 2018. С.34.

6) Постановление Правительства РФ от 26.11.2018 № 1416 "О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации".

7) Mannucci, P. M. Hemophilia therapy: the future has begun / P. M. Mannucci // Haematologica. – 2020. –V. 105(3) – P. 545–553.

8) Rogaev, E.I. Genotype Analysis Identifies the Cause of the “Royal Disease” / E. I. Rogaev, A. P. Grigorenko, G. Faskhutdinova, E. L. W. Kittler, Y. K. Moliaka // Science. – 2009. – Vol. 326, Issue 5954. – PP. 817.

УДК 616-008.82.46

**Широкова Е.И., Долганова А.А., Изможерова Н.В., Шамбатов М.А.,
Бахтин В.М.**

**ВЗАИМОСВЯЗЬ СЫВОРОТОЧНЫХ УРОВНЕЙ МАГНИЯ И
СОСТОЯНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Shirokova E.I., Dolganova A.A., Izmozherova N.V., Shambatov M.A.,
Bakhtin V.M.**