

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал
№ 4, 2019 г.

Главный редактор: Вербовой Д.Н., Москва

Заместитель главного редактора:
Бояринцев В.В., профессор, д.м.н., Москва

Заместитель главного редактора:
Коньков А.В., профессор, д.м.н., Москва

Ответственный секретарь: Зубарев А.В.,
профессор, д.м.н., Москва

Научный редактор номера:
Чорбинская С.А., профессор, д.м.н., Москва
Затейщиков Д.А., профессор, д.м.н., Москва

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Абельцев В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Аверков О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Адамян Л.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Алехин М.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Алферов С.М., д.м.н. (Москва)
Баринов В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Бенберин В.В., профессор, д.м.н. (Казахстан)
Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Брагин Е.А., профессор, д.м.н. (Ставрополь)
Брехов Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Волель Б. А., д.м.н. (Москва)
Гажонова В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гильфанов С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Городниченко А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Григорьев А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Давыдов М.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Даренков С.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Деяткин А.В., д.м.н. (Москва)
Жестовская С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Зарубина Е.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Затейщиков Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Зубарев А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Иллариошкин С.Н., член-корреспондент РАН,
профессор, д.м.н. (Москва)
Камалов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Караулов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Козлов В.С., профессор, д.м.н. (Москва)

Кремлевская медицина. Клинический вестник
Научно-практический рецензируемый медицинский журнал
Издается с 1993 г.
Выходит 4 раза в год

Журнал включен в перечень периодических научных
изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации
материалов диссертационных работ
ISSN 1818-460X

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
19.03.1998, перерегистрирован 18.11.2005. ПИ № ФС 77-22382

Учредитель и издатель:
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская
академия» Управления делами Президента Российской
Федерации

Адрес: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А
Тел.: +7(499) 140-29-54

Редакция:

E-mail: km@cgm.su

Web: www.kremlin-medicine.ru

Зав. редакцией А.П. Якушenkova

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300
Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых материалов
Ответственность за содержание рекламы несут
рекламодатели

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of research and practice
No. 4, 2019

Chief Editor: Verbovoy D.N. (Moscow)

Deputy Editor: Boiarincev V.V. (Moscow)

Deputy Editor: Konkov A.V. (Moscow)

Executive Editor: Zubarev A.V. (Moscow)

Scientific Editor:
Chorbinskaya S.A. (Moscow)
Zateyshchikov D.A. (Moscow)

Козлова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Корчажкина Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Круглова Л.С., д.м.н. (Москва)
Кутепов Д.Е., д.м.н. (Москва)
Львов А.Н., д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкина Л.О., д.м.н. (Москва)
Мороз В.В., член-корреспондент РАН,
профессор, д.м.н. (Москва)
Назаренко А.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Онищенко Г.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Пасечник И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Походенько-Чудакова И.О., профессор, д.м.н. (Минск)
Садовская Ю.Е., д.м.н. (Москва)
Самушия М.А., д.м.н. (Москва)
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Смулевич А.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стенина М.Б., д.м.н. (Москва)
Фриго Н.В., д.м.н. (Москва)
Хан М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Червинская А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Чорбинская С.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шмырев В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Ющук Н.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Якушenkova А.П., д.м.н. (Москва)

Kremljovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik
(Kremlin Medicine Journal) is peer-reviewed medical journal
The journal has been published since the 1993.

ISSN 1818-460X
Published 4 time per year

Publisher is not responsible for the information contained
in the Advertising

The opinion expressed in the Kremlin Medicine Journal are those
of the authors and do not necessary reflect those of the Editorial
Board.

Publishing House:
Central State Medical Academy of Department of Presidential
Affairs

Contacts information: E-mail: km@cgm.su
Web : www.kremlin-medicine.ru
Managing Editor: A.Yakushenkova
Adress: Marshala Timoshenko str., 19 -1 A. Moscow, 121359, Russia

CONTENTS

No 4, 2019

Original research article

Alekseeva L.A., Chorbinskaya S.A., Sizov V.V.

- 5 Risk factors of a poor prognosis in hypertensive patients aged 75 years and older followed-up for over 20 years**

Seliutskii S.I., Savina N.M., Chapurnykh A.V., Lakomkin S.V., Nizhnichenko V.B.

- 14 Efficacy of radiofrequency ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation in patients with chronic heart failure according to a 12-month follow-up**

Senichkina A.A., Savina N.M., Iosava I.K., Sidorenko B.A., Lomakin N.V.

- 23 Clinical outcomes in patients with decompensated heart failure and predictors of unfavorable prognosis based on a two-year follow-up**

Selyutsky D.Yu., Rizhikh E.Yu., Minushkin L.O., Kuleshova S.V., Molyarenko E.V.

- 31 Screening for familial hyperlipidemia in real outpatient practice**

Oynotkinova O.Sh., Ermakov N.A., Shklovsky B.L., Kryukov E.V., Maslennikova O.M.

- 37 Technogenic factors in the development of cardiovascular diseases**

Ragimova A.A., Samushiya M.A., Ivolgin A.F., Smolentseva I.G.

- 45 Neuropsychiatric symptoms of parkinson's disease in premotor stage**

Polyakova O.A., Mikhailova L.K., Sadovskaya Y.E., Tyrtseva E.S., Suyundukova A.S.

- 57 Difficulties in the diagnosis of mucopolysaccharidosis in children**

Chernishenko T.A., Nenahov F.V., Kovaleva O.S., Mamadjanyan M.G., Danilov A.M., Sopina A.V., Sumedi T.N., Chertkova N.R.

- 67 Structural abnormalities in the ovarian tissue in postmenopausal patients with endometrial hyperplastic disorders after using current methods of intrauterine surgery**

Review

Trushnikova E.K., Namitokov A.M., Fetisova V.I., Kosmacheva E.D.

- 73 The problem of dual antiplatelet therapy. Overview of clinical trials**

СОДЕРЖАНИЕ

№ 4, 2019

Оригинальная статья

Алексеева Л.А., Чорбинская С.А., Сизов В.В.

- 5 Факторы риска неблагоприятного прогноза у лиц 75 лет и старше, которые более 20 лет находились на диспансерном наблюдении с артериальной гипертензией**

Селюцкий С.И., Савина Н.М., Чапурных А.В., Лакомкин С.В., Нижниченко В.Б.

- 14 Эффективность радиочастотной абляции пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным 12 - месячного наблюдения**

Сеничкина А.А., Савина Н.М., Иосава И.К., Сидоренко Б.А., Ломакин Н.В.

- 23 Клинические исходы у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности и предикторы неблагоприятного прогноза по данным двухлетнего наблюдения**

Селюцкая Д.Ю., Рыжих Е.Ю., Минушкина Л.О., Кулешова С.В., Моляренко Е.В.

- 31 Скрининг семейной гиперлипидемии в реальной амбулаторной практике**

Ойноткинова О. Ш., Ермаков Н.А., Шкловский Б.Л., Крюков Е.В., Масленикова О.М.

- 37 Роль техногенных факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний**

Рагимова А.А. Самушия М.А., Иволгин А.Ф., Смоленцева И.Г.

- 45 Нейропсихические симптомы болезни Паркинсона на немоторной стадии**

Полякова О.А. Михайлова Л.К., Садовская Ю.Е., Тырцева Е.С., Суюндукова А.С.

- 57 Трудности диагностики мукополисахаридоза в детском возрасте**

Чернышенко Т.А., Ненахов Ф. В., Ковалева О. С., Мамаджанян М. Г., Данилов А. М., Сопина А. В., Сумеди Т. Н., Черткова Н. Р.

- 67 Структурные изменения яичников у пациенток в постменопаузе с гиперпластическими процессами эндометрия после современных методов внутриматочной хирургии**

Обзорная статья

Трушников Е.К., Намиток А.М., Фетисова В.И., Космачева Е.Д.

- 73 Проблема двойной антиагрегантной терапии. Обзор клинических исследований**

Новиков Е.М., Стеблецов С.В., Ардашев В.Н.,
Кириллова Т.Б., Тарабарина Н.Б.

81 Методы исследования сердечного ритма по данным ЭКГ: вариабельность сердечного ритма и дисперсионное картирование (обзорная статья)

Мурашко С.С., Пасечник И.Н., Бернс С.А.

90 Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: что мы о них знаем? (обзор литературы)

Чорбинская С.А., Кудрявцева Н.А., Степанова И.И.,
Барышникова Г.А., Александрова Е.Б.

98 НПВП-индуцированное поражение желудочно-кишечного тракта. Возможности гастро- и энтеропротекции

Самушия М.А., Рагимова А.А., Иволгин А.Ф.,
Авсейцева Т.Ю., Иванникова Е.А., Крыжановский С.М.

105 Психическая патология при цервикальной дистонии (обзор литературы)

Прилепская В.Н.

120 Современная репродуктология: от аборта к желанной беременности

Практические рекомендации

Зотова И.В.

126 Подходы к назначению антикоагулянтов при выполнении кардиоверсии пациентам с фибрилляцией предсердий

Степанова И.И., Чорбинская С.А., Барышникова Г.А.,
Воронина Н.А.

137 Персонализированная терапия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Тониян К.А., Поворова В.В., Ростовцева О.О.

147 Клинические рекомендации по лечению эндометриоза

Клинический случай

Тоболов И.Н., Павлова И.В., Гайсёнок О.В., Гребенюк Т.Б.

152 Важность анамнестических данных для установления диагноза при болезни Меньера. Случаи из врачебной практики

Зайцев Н.В., Некрасов А.С., Стрижова М.А., Халаби Х.С.,
Даренков С.П.

156 Синдром Циннера. Трансуретральная инцизия кисты семявыбрасывающего протока. Клиническое наблюдение

Novikov E.M., Stebletsov S.V., Ardashev V.N.,
Kirillova T.B., Tarabanina N.B.

81 ECG-based investigation methods: heart rate variability and dispersion mapping (literature review)

Murashko S.S., Pasechnik I.N., Berns S.A.

90 Cardiovascular complications in non-cardial surgery: what do we know about them? (literature review)

Chorbinskaya S.A., Kudryavtseva N.A., Stepanova I.I.,
Baryshnikova G.A., Aleksandrova E.B.

98 NSAID-induced gastrointestinal complications. New opportunities of gastrointestinal protection

Ragimova, A.A., Ivolgin A.F., Samushiya M.A.,
Ayseitseva T.Y., Ivannikova E.A., Kryzhanovskiy S.M.

105 Cervical dystonia and non-motor manifestations (literature review)

Prilepskaya V.N.

120 Modern reproductive medicine: from abortion to desired pregnancy

Practical guidelines

Zotova I.V.

126 Approaches to anticoagulation in cardioversion in patients with atrial fibrillation

Stepanova I.I., Chorbinskaya S.A., Baryshnikova G.A.,
Voronina N.A.

137 Personalized treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Toniyan K.A., Povorova V.V., Rostovtseva O.O.

147 Clinical guidelines for the treatment of endometriosis

Clinical case

Tobolov I.N., Pavlova I.V., Gaisenok O.V., Grebenyuk T.B.

152 Importance of patient's history for establishing diagnosis of meniere's disease. Case reports

Zaytsev N. V., Nekrasov A.S., Strizhova M.A., Khalabi H.S.,
Darenkov S.P.

156 Zinner syndrome. Transurethral resection of an ejaculatory duct cyst. Case report

Samushiya M.A., Ragimova A.A., Smolentseva I.G.,
Maximenko M.Yu.

**160 Affective disorders at the onset
of Parkinson's disease. Clinical case**

Tsarikaev A.V., Zarubina E.N., Myshkin O.A., Iakovleva E.V.,
Kotova E.A., Zhivatova N.V., Rogotskaya L.V.

**168 Intraparenchymal hemorrhage in patients
with arteriovenous cerebral malfunction
in the second trimester of pregnancy.
Case report**

Dvoryanchikova V.A., Timashkov D.A., Pasechnik I.N.,
Onegin M.A., Silaev A.A., Epifanov S.J., Vasyagin E.V.

**173 Specifics of anesthesia and extracorporeal
circulation during the hybrid operative
thrombectomy from pulmonary artery
branches and inferior vena cava: case report**

Efremenko A.D., Salimovskaya S.A., Ivanov A.N.,
Valeev V.V., Mikheev M.V., Artemenko A.V.

**180 A case study of surgical treatment
of chronic calculous cholecystitis
in a 5-year-old child**

Самушия М.А., Рагимова А.А., Смоленцева И.Г.,
Максименко М.Ю.

**160 Аффективные расстройства в дебюте бо-
лезни Паркинсона. Клинический случай**

Царикаев А.В., Зарубина Е.Н., Мышкин О.А., Яковлева Е.В.,
Котова Е.А., Живатова Н.В., Рогоцкая Л.В.

**168 Паренхиматозное кровоизлияние на фоне
артерио-венозной мальформации голов-
ного мозга во II триместре беременности.
Клиническое наблюдение**

Дворянчикова В.А., Тимашков Д.А., Пасечник И.Н.,
Онегин М.А., Силаев А.А., Епифанов С.Ю., Васягин Е.В.

**173 Особенности проведения анестезии и эк-
тракорпорального кровообращения при
гибридной операции тромбэктомии из вет-
вей легочной артерии и нижней полой
вены. Клиническое наблюдение**

Ефременко А.Д., Салимовская С.А., Иванов А.Н.,
Валеев В.В., Михеев М.В., Артеменко А.В.

**180 Случай хирургического лечения хрониче-
ского калькулезного холецистита у ребен-
ка 5 лет**

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати
и информации Российской Федерации
под названием «Кремлевская медицина. Клинический
вестник»

Свидетельство о регистрации № 0111042 от 19.03.1998 г.,
перерегистрирован 18.11.2005 г.
Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-22382

Подписной индекс в каталоге Роспечати 36300

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования и науки РФ журнал
«Кремлевская медицина. Клинический вестник»
включен в Перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускаемых в
Российской Федерации,
в которых рекомендована публикация
основных результатов диссертационных исследований
на соискание ученых степеней доктора
и кандидата наук.

Сдано в набор 17.12.2019 г.
Подписано в печать 00.00.2019 г.
Формат 62х94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.
Авт. листов 10,1. Усл.-печ. листов 12. Тир. 1000. Зак. 10
Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 г.
Полиграфическое исполнение журнала —
ООО «Печатный салон ШАНС»

ISSN 1818-460X



9 771818 460775 >

ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ЛИЦ 75 ЛЕТ И СТАРШЕ, КОТОРЫЕ БОЛЕЕ 20 ЛЕТ НАХОДИЛИСЬ НА ДИСПАНСЕРНОМ НАБЛЮДЕНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Л.А. Алексеева¹, С.А. Чорбинская¹, В.В. Сизов^{2*}

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Москва

RISK FACTORS OF A POOR PROGNOSIS IN HYPERTENSIVE PATIENTS AGED 75 YEARS AND OLDER FOLLOWED-UP FOR OVER 20 YEARS

L.A. Alekseeva¹, S.A. Chorbinskaya¹, V.V. Sizov^{2*}

¹Central State Medical Academy of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Polyclinical №1 of the Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: vellcoms@mail.ru

Аннотация

Изучены факторы риска неблагоприятного прогноза по материалам историй болезни и результатам проспективного наблюдения в течение 22±11,3 мес. 82 лиц старческого возраста и 68 долгожителей с АГ. ССО являются основной причиной смерти в период проспективного наблюдения. По данным однофакторного регрессионного анализа неблагоприятно влияют на прогноз ГБ ($p = 0.015$), ХБП (СЗБ, С4, С5) ($p = 0.023$), ХСН (2А, 2Б ст.) ($p = 0.049$), по данным многофакторного регрессионного анализа неблагоприятными факторами являются ГБ ($p = 0.028$) и ХБП (СЗБ, С4, С5) ($p = 0.039$).

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипертония пожилых, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, проспективное наблюдение, старческий возраст, долгожители.

Abstract

Abstract: We studied the risk factors for a poor prognosis based on case histories and prospective follow-up for 22 ± 11.3 months in 82 elderly patients and 68 long-living patients with hypertension. Cardiovascular complications are the leading cause of death during the prospective follow-up. According to a univariate regression analysis, essential hypertension ($p = 0.015$), CKD (stage 3B, 4, 5) ($p = 0.023$) and CHF (stage 2A, 2B) ($p = 0.049$) adversely affect the prognosis. According to a multivariate regression analysis, essential hypertension ($p = 0.028$) and CKD (stage 3B, 4, 5) ($p = 0.039$) are unfavorable prognostic factors.

Key words: hypertension, hypertension in the elderly, chronic heart failure, chronic kidney disease, prospective follow-up, advanced age, long-living patients.

Ссылка для цитирования: Алексеева Л.А., Чорбинская С.А., Сизов В.В. Факторы риска неблагоприятного прогноза у лиц 75 лет и старше, которые более 20 лет находились на диспансерном наблюдении с артериальной гипертензией. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 05-13.

Экономически развитые страны демонстрируют увеличение продолжительности жизни населения [1], что является следствием совершенствования систем первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. Болезни системы кровообращения по-прежнему занимают ведущее место среди причин смерти и инвалидизации населения в странах с высоким уровнем доходов [3, 4].

Внимание медицинского сообщества привлечено к трудностям лечения пожилых пациентов, которые обусловлены полиморбидностью [5, 6], распространенностью хронической сердечной недостаточности (ХСН) [7] и хронической болезни почек (ХБП) [8].

В отечественных публикациях к пожилым нередко относят не только лиц 60-74 лет (классификация ВОЗ, 2001), но и лиц старческого воз-

раста (75–89 лет) и долгожителей (90 лет и старше). Обсуждение проблем лечения пожилых пациентов осложняется различиями в определениях пожилого возраста, используемых в рандомизированных клинических исследованиях [9]. Так, в ранних исследованиях пожилым считался возраст >60 лет, затем 65, 70 лет и, наконец, 75 или 80 лет в более поздних исследованиях. В Европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (АГ) (2018 г.) как пожилой определяется возраст ≥ 65 лет, а очень пожилой — ≥ 80 лет. В этих возрастных группах при хорошей переносимости антигипертензивного лечения снижается риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертельных исходов [9].

Изучение факторов риска неблагоприятного прогноза у лиц 75 лет и старше (старческого возраста и долгожителей по классификации ВОЗ), которые длительно находились на активном наблюдении с АГ, направлено на совершенствование персонализированной тактики ведения и оптимизацию лекарственной терапии.

Цель исследования: изучить факторы риска неблагоприятного прогноза у лиц старческого возраста и долгожителей, которые более 20 лет наблюдались с АГ, по материалам историй болезни и результатам последующего проспективного наблюдения в течение 22 ± 11.3 мес.

Анализировалось прогностическое значение эссенциальной АГ или гипертонической болезни (ГБ); АГ у пожилых пациентов [9], названной в настоящей публикации гипертонией пожилых (ГП); ишемической болезни сердца (ИБС) по клинкоморфологическим критериям (стенокардия 3–4-го ФК, постинфарктный кардиосклероз — ПИКС, стентирование коронарных артерий — СКА); сердечно-сосудистых осложнений (фибрилляция предсердий — ФП, ХСН 2А и 2Б ст.); различных стадий ХБП; сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Материалы и методы

Из 150 лиц 75 лет и старше, включенных в исследование согласно критериям включения и не-включения, в соответствии с классификацией ВОЗ (2001) были сформированы 2 группы сравнения: 82 лица старческого возраста, из них 36 мужчин (44.9%), и 68 долгожителей, из них мужчин 32 (47%).

Критерии включения в исследование: возраст 75 лет и старше, длительность активного наблюдения в ФГБУ «Поликлиника № 1» УД Президента РФ (далее Поликлиника №1) не менее 20 лет.

Критерии не-включения в исследование: вторичные формы АГ, в том числе с АГ при ишемической болезни почек; онкологические заболевания

на стадии прогрессирования; тяжелые сопутствующие заболевания, неблагоприятно влияющие на прогноз; хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма; ампутации конечностей в анамнезе.

Анализировались ретроспективно материалы амбулаторных историй болезни 150 пациентов, в том числе результаты обследования сердечно-сосудистой системы и оценки функционального состояния почек при обращении в поликлинику или при госпитализации за 2015–2017 гг., а также материалы проспективного наблюдения в течение 22 ± 11.3 мес 150 пациентов и 38 посмертных эпизодов.

Изучены результаты лабораторных и инструментальных обследований: клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы (глюкоза, креатинин, мочевиная кислота, общий холестерин — ОХ, по показаниям калий, натрий в сыворотке крови и другие анализы). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI [10, 11]. Проводились повторные электрокардиографические (ЭКГ) исследования, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря.

Оценка выраженности ХСН выполнена с учетом рекомендаций общества специалистов по сердечной недостаточности (2002 г.) [12].

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета прикладных статистических программ «STATISTICA» (StatSoft, version 6.0 for Windows). Выполнялся тест таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 . Сравнения двух независимых групп проводили с помощью критерия t Стьюдента и критерия Манна–Уитни–Вилкоксона. Парные сравнения групп проведены по методу Тьюки. Для исследования взаимосвязей между клиническими, лабораторными показателями рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. По группам выполняли однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. При уровне значимости $p < 0.05$ полученные результаты статистического анализа считались достоверными.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Лица старческого возраста и долгожители не отличались по средним значениям индекса массы тела и гемоглобина. В обеих группах не было лиц с низкой массой тела и ожирением, гемоглобин имел тенденцию к небольшому снижению.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика лиц 75 лет и старше

Показатели	Лица старческого возраста (n=82)	Долгожители (n=68)	p
Возраст, годы	86.1±2.86	92.3±2.56	0.0079
Мужчины, n (%)	36 (44.9%)	32 (47%)	>0.05
Женщины, n (%)	46 (56.1%)	36 (53%)	>0.05
Достижение целевого уровня АД, *n (%)	48 (58.5%)	45 (66.1%)	>0.05
ИМТ, кг/м ²	25.3±3.0	24.2±1.5	>0.05
Гемоглобин, г/л	125.9±8.52	127.1±10.1	>0.05

ИМТ – индекс массы тела, АД- артериальное давление, * - на момент включения в проспективное наблюдение.

Таблица 2

Сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистые осложнения, сахарный диабет 2-го типа у лиц 75 лет и старше

Заболевания и осложнения	Всего (n=150)	Лица старческого возраста (n=82)	Долгожители (n=68)	p
АГ, n (%), в том числе:	150 (100%)	82 (100%)	68 (100%)	>0.05
ГБ, n (%)	77 (51.3%)	50 (60.9%)	27 (39.7%)	0.008
ГП, n (%)	73 (48.7%)	32 (39.1%)	41 (60.3%)	0.008
ИБС, стенокардия 3-4-го ФК, n (%)	43 (28.7%)	29 (35.3%)	14 (20.5%)	0.043
СКА, n (%)	24 (16%)	18 (21.9%)	6 (8.8%)	0.016
ПИКС, n (%)	35 (23.3%)	19 (23.2%)	16 (23.6%)	>0.05
ХСН, n (%), в том числе:	46 (30.6%)	32 (39.1%)	14 (21.5%)	0.039
ХСН 2А ст., n (%)	36 (24%)	27 (33%)	9 (14.2%)	0.008
ХСН 2Б ст., n (%)	10 (6.6%)	5 (6.1%)	5 (7.3%)	>0.05
ФП, n (%)	31 (20.6%)	17 (20.7%)	14 (20.5%)	>0.05
ЭКС, n (%)	3 (2%)	2 (2.4%)	1 (1.5%)	>0.05
ХИМ II ст., n (%)	106 (70.7%)	57 (68.2%)	49 (72.1%)	>0.05
ОНМК, n (%)	13 (8.7%)	9 (10.9%)	4 (5.9%)	>0.05
СД 2-го типа, n (%)	13 (8.7%)	5 (6.1%)	8 (11.8%)	>0.05

АГ – артериальная гипертензия, ГБ – гипертоническая болезнь, ГП – гипертония пожилых, ИБС (стенокардия 3-4-го ФК) – ишемическая болезнь сердца, стенокардия 3-4-го функционального класса, СКА – стентирование коронарных артерий, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФП – фибрилляция предсердий, ЭКС – постоянный электрокардиостимулятор, ХИМ – хроническая ишемия мозга, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, СД – сахарный диабет, p – значение получено при сравнении групп старческого возраста и долгожителей.

Все длительно наблюдаемые пациенты старческого возраста и долгожители страдали АГ, которая у лиц старческого возраста, по сравнению с долгожителями, существенно чаще была представлена ГБ и реже – ГП (табл. 2). Длительность лечения АГ у больных с ГБ составила 31.8±1.8 года и у больных с ГП – 30.1±1.9 года, p>0.05.

Распространенность стенокардии 3-4-го ФК, частота стентирования коронарных артерий (СКА) и ХСН (2А и 2Б ст.) были достоверно больше у лиц старческого возраста. ПИКС, ФП, хроническая ишемия мозга (ХИМ) II ст., ОНМК в анамнезе и СД 2-го типа у лиц старческого возраста и долго-

жителей диагностировались с частотой, не имевшей статистически значимых различий (p>0.05) (табл. 2).

Согласно критериям Национальных рекомендаций «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции» [11], ХБП диагностирована у всех включенных в исследование пациентов (табл. 3 и 4).

Частота ХБП С3А была больше у долгожителей, чем у лиц старческого возраста. ХБП С5 наблюдалась только у пациентов старческого возраста. Суммарно число пациентов с ХБП С3Б, С4, С5 в старческом возрасте было достоверно больше, чем

Распространенность различных стадий ХБП* у лиц 75 лет и старше

Стадии ХБП	Всего <i>n</i> =150 (100%)	Лица старческого возраста <i>n</i> =82 (100%)	Долгожители <i>n</i> =68 (100%)	<i>p</i>
C2, <i>n</i> (%)	18 (12%)	9 (10.9%)	9 (13.2%)	>0.05
C3A, <i>n</i> (%)	80 (53.3%)	38 (45.5%)	42 (61.9%)	0.042
C3Б, <i>n</i> (%)	34 (22.7%)	22 (27.8%)	12 (17.6%)	>0.05
C4, <i>n</i> (%)	15 (10%)	10 (12.2%)	5 (7.3%)	>0.050
C5, <i>n</i> (%)	3 (2%)	3 (3.6%)	0 (0%)	0.050
C3Б, C4, C5, <i>n</i> (%)	52 (34.7%)	35 (42.7%)	17 (24.9%)	0.024

ХБП – хроническая болезнь почек, C2 – стадия 2, C3A – стадия 3A, C3Б – стадия 3Б, C4 – стадия 4, C5 – стадия 5, *p* – получено при сравнении групп старческого возраста и долгожителей, * – стадия ХБП определялась с использованием показателя СКФ, рассчитанного по формуле CKD-EPI.

Таблица 4

Признаки ХБП у лиц 75 лет и старше

Показатели	Всего <i>n</i> =150 (100%)	Лица старческого возраста <i>n</i> =82 (100%)	Долгожители <i>n</i> =68 (100%)	<i>p</i>
Снижение СКФ* <60 мл/мин/1,73 м ² , <i>n</i> (%)	132 (88%)	73 (90.1%)	59 (86.8%)	>0.05
Структурные изменения почек при УЗИ, <i>n</i> (%)	24 (16%)	11 (13.4%)	13 (19.1%)	>0.05
Сочетание снижения СКФ и структурных изменений почек при УЗИ, <i>n</i> (%)	6 (4%)	2 (3%)	4 (10%)	>0.05
Повышение уровня креатинина крови (норма: мужчины 53-120 мкмоль/л, женщины 40-130 мкмоль/л), <i>n</i> (%)	26 (17%)	19 (23.1%)	7 (10.2%)	0.037

СКФ – скорость клубочковой фильтрации, УЗИ – ультразвуковое исследование, *p* – получено при сравнении групп старческого возраста и долгожителей, *СКФ – рассчитана по формуле CKD-EPI.

в группе долгожителей (35 – 42.7% и 17 – 24.9% соответственно, *p* = 0.02).

В группах сравнения не получено статистически достоверных различий по частоте регистрации СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м², выявления структурных изменений почек в виде нефролитиаза и почечных кист, сочетания снижения СКФ со структурными изменениями в почках. Гиперурикемия наблюдалась редко (у 4 пациентов старческого возраста – 4,8% и у 4 долгожителей – 5.8%), *p*>0,05. Повышенный уровень креатинина имели чаще лица старческого возраста (23.1%) в сравнении с долгожителями (10.2%), *p* = 0.037.

СКФ была ниже у пациентов с ГБ, чем у пациентов с ГП (41.75±10,48 и 52.89±11.27 мл/мин/1.73 м² соответственно, *p*=0.039), у лиц со стенокардией 3-4-го ФК, чем без стенокардии 3-4-го ФК (42.75±10,24 и 50.16±14.27 мл/мин/1.73 м², *p*=0,048), у лиц с ССО, чем без ССО (42.95±13,67 и 48.89±11.77 мл/мин/1.73 м², *p*=0.005). Выявлены корреляционные связи СКФ с возрастом (*r* = -0.1826, *p*<0.05) и уровнем ОХ (*r* = -0.3206, *p*<0.05).

Результаты проспективного наблюдения лиц 75 лет и старше и факторы риска неблагоприятного прогноза

Проспективное наблюдение 150 пациентов, включенных в исследование, продолжалось 22±11.3 мес. Изучались течение ССЗ и ССО, проводимая лекарственная терапия, функция почек, выполнен анализ факторов, неблагоприятно влиявших на прогноз.

Регулярно в период проспективного наблюдения получали лекарственную терапию 100 пациентов. Чаще других применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – у 97 (97%) пациентов. Монотерапию (ИАПФ или БРА) получали 20 (20%) пациентов, два препарата – ИАПФ или БРА в сочетании с бета-адреноблокаторами или блокаторами кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, в том числе фиксированные комбинации препаратов, – 35 (35%). Комбинированная терапия из трех и более препаратов назначалась 45 (45%) пациентам с ХСН. Диуретики применяли 45 (45%), пролонгированные нитраты – 43 (43%), антиагреганты – 69

(69%) и антикоагулянты (варфарин, новые оральные антикоагулянты) – 31 (31%) пациент. Статины принимали 25 (25%).

Целевые уровни АД имели 93 (62.1%) пациента. Среди больных, не достигавших целевых уровней АД, преобладали пациенты с ГБ (38 – 66.6%), систоло-диастолическая АГ отмечалась у 8 (14.1%), изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) – у 49 (85.9%) больных.

За время проведения проспективного наблюдения констатируется 38 летальных исходов (25.3% от числа наблюдавшихся), из них 19 (23.1%) в группе старческого возраста и 19 (27.9%) в группе долгожителей ($p > 0.05$).

ССО явились причиной смерти у 37 (97.3%) пациентов. У 15 лиц прогрессировала застойная сердечная недостаточность (у 9 – 23.7% старческого возраста и у 6 – 15.6% долгожителей). У 8 лиц с ХСН смерть наступила внезапно (у 4 – 10,5% старческого возраста и у 4 – 10,5% долгожителей). У 14 пациентов с ХИМ II ст. (6 – 15.6% пациентов старческого возраста и 8 – 21.1% долгожителей) по-

степенно нарастала общемозговая симптоматика с развитием отека мозга.

Один пациент (2.7%) умер от осложнения перитонитом дивертикулярной болезни толстой кишки. Ни в одном случае терминальная почечная недостаточность не являлась причиной смерти.

За период проспективного наблюдения 59 пациентов госпитализировались с различными ССО от 2 до 5 раз. Все 150 пациентов регулярно (каждые 3 мес.) осматривались врачом.

В группе лиц с неблагоприятным прогнозом (летальным исходом) по сравнению с группой благоприятного прогноза достоверно чаще при включении в исследование наблюдалась ХСН 2А и 2Б ст., преимущественно за счет ХСН 2Б ст. ($p = 0.0005$) (табл. 5).

Пациенты с неблагоприятным прогнозом при включении в исследование чаще страдали ХБП (СЗБ, С4, С5), чем лица с благоприятным прогнозом ($p = 0.039$) (табл. 6).

Динамика прогрессирования ХБП на момент окончания исследования оценивалась у 109 лиц

Таблица 5

Распространенность сердечно-сосудистых осложнений при включении в исследование лиц 75 лет и старше с разным прогнозом

Показатели	Лица с благоприятным прогнозом ($n = 112$)	Лица с неблагоприятным прогнозом ($n = 38$)	p
ХСН, n (%), в том числе:	31 (27.7%)	15 (39.4%)	0.050
ХСН 2А, n (%)	28 (25%)	8 (21.1%)	>0.05
ХСН 2Б, n (%)	3 (2.7%)	7 (18.4%)	0.0005
ПИКС, n (%)	28 (25%)	7 (18.4%)	>0.05
ФП, n (%)	24 (21.4%)	7 (18.4%)	>0.05
ХИМ II ст., n (%)	82 (73.2%)	24 (63.2%)	>0.05
ОНМК в анамнезе, n (%)	10 (8.9%)	3 (7.9%)	>0.05

ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФП – фибрилляция предсердий, ХИМ – хроническая ишемия мозга, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, p – получено при сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным прогнозом.

Таблица 6

Стадии ХБП* у лиц 75 лет и старше с разным прогнозом при включении в исследование

Стадия ХБП	Лица с благоприятным прогнозом ($n = 112$)	Лица с неблагоприятным прогнозом ($n = 38$)	p
С2, n (%)	9 (8.1%)	1 (2.6%)	>0.05
С3А, n (%)	39 (34.8%)	10 (26.3%)	>0.05
СЗБ, n (%)	43 (38.4%)	25 (65.7%)	0.004
С4, n (%)	18 (16.1%)	2 (5.3%)	0.050
С5, n (%)	3 (2.7%)	0 (0%)	>0.05
СЗБ, С4, С5, n (%)	64 (57.1%)	27 (71.0%)	0.039

ХБП – хроническая болезнь почек, С2 – стадия 2, С3А – стадия 3А, СЗБ – стадия 3Б, С4 – стадия 4, С5 – стадия 5, p – получено при сравнении групп с благоприятным и неблагоприятным прогнозом, * – стадия ХБП определялась с использованием показателя СКФ, рассчитанного по формуле СКД-EPI.

Таблица 7

Стадии ХБП* у лиц старческого возраста с благоприятным прогнозом в начале и конце проспективного наблюдения

Стадия ХБП	В начале исследования (n = 60)	В конце исследования (n = 60)	p
C2, n (%)	6 (10%)	3 (5%)	>0.05
C3A, n (%)	29 (48.3%)	18 (30%)	0.045
C3Б, n (%)	15 (25%)	25 (41.7%)	0.042
C4, n (%)	10 (16.7%)	14 (23.3%)	>0.05

ХБП — хроническая болезнь почек, C2 — стадия 2, C3A — стадия 3A, C3Б — стадия 3Б, C4 — стадия 4, C5 — стадия 5, p — получено при сравнении СКФ у лиц старческого возраста в начале и в конце исследования, * — стадия ХБП определялась с использованием показателя СКФ, рассчитанного по формуле CKD-EPI.

с благоприятным прогнозом: 60 лиц старческого возраста и 49 долгожителей. Из анализа были исключены пациенты с ХБП C5, находящиеся на программном гемодиализе. Выявлено достоверное уменьшение распространенности стадии C3A и увеличение стадии C3Б ($p=0.04$) у лиц старческого возраста (табл. 7). У долгожителей с благоприятным прогнозом не отмечено отрицательной динамики по данным СКФ на конец наблюдения (табл. 8).

Итак, все пациенты, включенные в исследование, страдали ХБП различных стадий. Нарушение функции почек было более выраженным у лиц старческого возраста, у которых чаще, чем у долгожителей, имелись ГБ и ХСН (2А и 2Б ст.). Распространенность СД 2-го типа и гиперурикемии в сравниваемых группах не различалась. СКФ была ниже при ГБ, чем при ГП, у лиц со стенокардией 3-4-го ФК, чем без стенокардии 3-4-го ФК, у лиц с ССО, чем без ССО. Выявлена слабая обратная корреляция

Таблица 8

Стадии ХБП* у долгожителей с благоприятным прогнозом в начале и конце проспективного наблюдения

Стадия ХБП	В начале исследования (n = 49)	В конце исследования (n = 49)	p
C2, n (%)	9 (18.3%)	6 (12.2%)	>0.05
C3A, n (%)	23 (46.9%)	21 (42.8%)	>0.05
C3Б, n (%)	12 (24.5%)	18 (36.7%)	>0.05
C4, n (%)	5 (10.3%)	4 (8.3%)	>0.05

ХБП — хроническая болезнь почек, C2 — стадия 2, C3A — стадия 3A, C3Б — стадия 3Б, C4 — стадия 4, C5 — стадия 5, p — получено при сравнении СКФ у долгожителей в начале и в конце исследования, * — стадия ХБП определялась с использованием показателя СКФ, рассчитанного по формуле CKD-EPI.

Таблица 9

Результаты однофакторного регрессионного анализа влияния на прогноз различных заболеваний и осложнений

Факторы	ОШ [95% ДИ]	p
ГБ	1.23 [1.11-1.32]	0.015
ХБП (C3Б, C4, C5)	1.32 [1.27-1.48]	0.023
ХСН (2А и 2Б ст.)	1.07 [1.04-1.1]	0.049
ИБС, стенокардия 3-4-го ФК	1.15 [0.73-1.51]	> 0.05
ИБС, СКА	0.85 [0.48-1.09]	> 0.05
ИБС, ПИКС	0.99 [0.68-1.36]	> 0.05
ФП	1.08 [0.88-1.35]	> 0.05
ГП	0.80 [0.71-1.09]	> 0.05
СД 2-го типа	1.11 [0.84-1.4]	> 0.05

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ГБ — гипертоническая болезнь, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИБС (стенокардия 3-4-го ФК) — ишемическая болезнь сердца, стенокардия 3-4-го функционального класса, СКА — стентирование коронарных артерий, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФП — фибрилляция предсердий, ГП — гипертония пожилых, СД — сахарный диабет.

Таблица 10

Результаты многофакторного регрессионного анализа влияния на прогноз различных заболеваний и осложнений

Факторы	ОШ [95% ДИ]	p
ГБ	1.20 [1.11-1.26]	0.028
ХБП (СЗБ, С4, С5)	1.25 [1.1-1.79]	0.039
ХСН (2А и 2Б ст.)	0.98 [0.8-1.09]	>0.05
ИБС, стенокардия 3-4-го ФК	1.1 [0.66-1.38]	> 0.05
ИБС, СКА	0.85 [0.48-1.01]	> 0.05
ИБС, ПИКС	0.80 [0.58-1.05]	> 0.05
ФП	0.96 [0.82-1.13]	> 0.05
ГП	0.81 [0.73-1.02]	> 0.05
СД 2 типа	1.06 [0.55-1.43]	> 0.05

ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ГБ — гипертоническая болезнь, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ИБС (стенокардия 3-4-го ФК) — ишемическая болезнь сердца, стенокардия 3-4-го функционального класса, СКА — стентирование коронарных артерий, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ФП — фибрилляция предсердий, ГП — гипертония пожилых, СД — сахарный диабет.

онная связь СКФ с возрастом и обратная корреляционная связь средней силы СКФ с уровнем ОХ.

С целью уточнения значимости для неблагоприятного прогноза у лиц 75 лет и старше ССЗ, ССО, различных стадий ХБП и СД 2-го типа проведены однофакторный и многофакторный регрессионные анализы. По данным однофакторного регрессионного анализа статистически достоверными неблагоприятными факторами прогноза у лиц старческого возраста и долгожителей являлись ГБ, ХБП (СЗБ, С4, С5), ХСН (2А и 2Б ст.) (табл. 9).

Многофакторный регрессионный анализ исключил ХСН из статистически значимых факторов неблагоприятного прогноза, подтвердив значение ГБ, ХБП (СЗБ, С4, С5) (табл. 10).

Стенокардия 3-4-го ФК, СКА, ПИКС, ФП, ГП, СД 2-го типа по данным однофакторного и многофакторного регрессионных анализов не оказывали достоверного влияния на прогноз у лиц старческого возраста и долгожителей, которые более 20 лет находились на диспансерном наблюдении с АГ.

Обсуждение

АГ остается главной управляемой причиной ССО и общей смертности от всех причин во всем мире и на Европейском континенте [13–15].

В России первая программа борьбы с АГ была создана ведущими кардиологами страны и внедрена в 1983 г. в Поликлинике №1 и в других медицинских учреждениях УД Президента РФ (бывшего 4-го Управления). В последующий период широко использовались Национальные рекомендации по профилактике и лечению АГ, утверждаемые Обществом кардиологов, которые содержали самые последние рекомендации по применению антигипер-

тензивных средств, основанные на доказательной медицине, данные по стратификации риска смертельных осложнений и по лечебной тактике с учетом риск-стратегии [16].

Изучение факторов риска неблагоприятного прогноза по материалам проспективного наблюдения длительностью 22 ± 11.3 мес. проведено у 150 пациентов 75 лет и старше, которые на протяжении более 20 лет проходили диспансерное обследование и получали современное лечение АГ. Пациенты следовали рекомендациям врачей, не курили, не страдали ожирением, СД 2-го типа выявлялся у 8.7% без различий по частоте в группах сравнения.

В настоящем исследовании установлено, что у лиц старческого возраста по сравнению с долгожителями АГ существенно чаще представлена ГБ (или эссенциальной АГ) и реже — ГП, возникающей после 60 лет. Распространенность стенокардии 3-4-го ФК, частота СКА и ХСН (2А и 2Б ст.) у лиц старческого возраста также достоверно превышали аналогичные показатели у долгожителей.

У всех 150 пациентов 75 лет старше с АГ диагностирована ХБП различных стадий, однако лица старческого возраста чаще долгожителей имели ХБП (ЗБ, 4, 5 стадий).

Известно, что снижение СКФ коррелирует с возрастом [17]. Однако, по данным проведенного в исследовании корреляционного анализа, связь СКФ с возрастом носит слабый характер и на почечную дисфункцию у лиц старческого возраста и долгожителей в большей степени могут влиять гипертоническая нефропатия и прогрессирование ХБП у пациентов с ХСН в рамках кардиоренального синдрома [18–20].

Ранее для оценки риска ССО и выбора лечебной тактики при АГ использовался термин “поражение органов-мишеней”, однако “поражение органов, опосредованное (обусловленное) гипертензией” (ПООГ), по мнению авторов Европейских рекомендаций по лечению АГ (2018 г.), более точно отражает структурные и/или функциональные изменения в основных органах (сердце, головном мозге, сетчатке глаза, почках и сосудах), вызванные наличием гипертензии [9].

Длительность антигипертензивного лечения пациентов с ГБ и ГП не различалась, составляя соответственно 31.8 ± 1.8 и 30.1 ± 1.9 года, $p > 0.05$. Повидимому, большая распространенность ССО и ХБП (СЗБ, С4, С5) у лиц старческого возраста по сравнению с долгожителями обусловлена преобладанием ГБ, которая отличалась от ГП более выраженной отягощенностью ПООГ. Пациенты с ГБ составили 66% среди лиц, не достигавших целевых уровней АД, у которых преобладала ИСАГ.

Установление средней значимости обратной корреляционной связи ОХ и СКФ у пациентов с АГ определяет показания для назначения статинов при АГ и ХБП, а выявление более низкой СКФ у лиц с АГ и стенокардией 3-4-го ФК по сравнению с пациентами без стенокардии 3-4-го ФК является отражением генерализованной эндотелиальной дисфункции при ИБС и ХБП и обосновывает контроль за достижением целевых уровней липопротеидов низкой плотности при применении статинов.

Выводы

1. ССО стали основной причиной смерти пациентов с АГ в возрасте 75 лет и старше в период проспективного наблюдения длительностью 22 ± 11.3 мес.

2. По данным однофакторного регрессионного анализа неблагоприятно влияли на прогноз ГБ, ХБП (СЗБ, С4, С5), ХСН (2А, 2Б ст.), по данным многофакторного регрессионного анализа неблагоприятными факторами являлись ГБ и ХБП (СЗБ, С4, С5).

3. У пациентов 75 лет и старше, более 20 лет находившихся на диспансерном наблюдении с АГ и включенных в исследование, стенокардия 3-4-го ФК, СКА, ПИКС, ФП, ГП, СД 2-го типа по данным однофакторного и многофакторного регрессионных анализов не оказали негативного влияния на прогноз в период проспективного наблюдения.

Литература

1. Olshansky Jay S, Goldman DP, Zheng Y, Rowe JW. Aging in America in the Twenty-First Century. *Demographic Forecasts from the MacArthur Foundation Research Network on an Aging Society. The Milbank Quarterly.* 2009; 87(4): 842-62. doi: 10.1111/j.1468-0009.2009.00581.x.

2. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2010; 17(5): 530-40. doi: 10.1097/HJR.0b013e3283383f30.

3. Шальнова С.А. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторы риска в России. В: под ред. Беленкова Ю.Н., Оганова Р.Г. Кардиология. Национальное руководство. М.: Геотар-Медиа, 2010: 37-51 [Shalnova S.A. Epidemiologiya serdechno-sosudistyh zabolevaniy i faktory riska v Rossii. V: pod red. Belenkova Y.N., Oganova R.G. Kardiologiya. Nacional'noe rukovodstvo. M.: Geotar-Media, 2010: 37-51. In Russian].

4. Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики. *Федеральный справочник. Здоровье России.* 2010; 13: 257-264 [Oganov R.G. Serdechno-sosudistye zabolevaniya v nachale XXI veka: medicinskie, social'nye, demograficheskie aspekty i puti profilaktiki. Federal'nyy spravochnik. Zdravoohranenie Rossii. 2010; 13: 257-264. In Russian].

5. Held F.P., Blyth F., Gnjdic D. et al. Association Rules Analysis of Comorbidity and Multimorbidity: The Concord Health and Aging in Men Project. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2016; 71(5): 625-31. doi: 10.1093/gerona/glv181.

6. Vetrano D.L., Foebel A.D., Marengoni A. et al. Chronic diseases and geriatric syndromes: The different weight of comorbidity. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 27: 62-67. doi: 10.1016/j.ijim.2015.10.025.

7. Фомин И.В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галывич А.С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации (часть I) — данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал сердечная недостаточность.* 2006; 1(35): 4-7 [Fomin I.V., Belenkov YU. N., Mareev V. YU. Ageev F.T., Badin YU.V., Galyavich A.S. i dr. Rasprostranennost' hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v evropejskoj chasti Rossijskoj Federacii (chast I) — dannye EPOHA-HSN. Hurnal serdechnaya nedostatochnost. In Russian].

8. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet.* 2010; 375: 1296-1309. doi: 10.1016/s0140-6736(09)62004-3.

9. Williams B., Giuseppe M., Wilko S. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018; 39: 3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

10. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Клиническая нефрология.* 2012; 4: 4-26 [Smirnov A.V., SHilov E.M., Dobronravov V.A. i dr. Nacional'nye rekomendacii. Hronicheskaya bolezni' pochek: osnovnye principy skringinga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniyu. Klinicheskaya nefrologiya. 2012; 4: 4-26. In Russian] doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115.

11. Моисеев В.С. Мухин Н.А., Кобалава Ж.Д. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции. *Клиническая нефрология.* 2014; 2: 4-29 [Moiseev V.S. Muhin N.A., Kobalava ZH.D. i dr. Nacional'nye rekomendacii. Serdechno-sosudistyj risk i hronicheskaya bolezni' pochek: strategii kardionefroprotekcii. Klinicheskaya nefrologiya. 2014; 2: 4-29. In Russian].

12. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН. *Сердечная недостаточность.* 2002; 10(2): 64-103 [Belenkov Y.N., Mareev V.Y., Ageev F.T. Nacional'nye rekomendacii VNOK I OSSN po diagnostike i lecheniyu HSN. Serdechnaya Nedostatochnost. 2002; 10(2): 64-103. In Russian].

13. Banegas J.R., Lopez-Garcia E., Dallongeville J. et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2143-52. doi: 10.1093/eurheartj/ehr080.

14. Tocci G., Rosei E.A., Ambrosioni E. et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005–2011 surveys on hypertension. *J. Hypertens.* 2012; 30: 1065–74. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283535993.
15. Falaschetti E., Mindell J., Knott C., Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet.* 2014; 383: 1912–19. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60688-7.
16. Сидоренко Б.А., Дорофеева Е.В., Докина Е.Д., Полубоярова Н.М., Чорбинская С.А., Кравцова Н.Н. и др. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений и заболеваемость инфарктом миокарда и инсультом пациентов поликлиники при многолетнем наблюдении. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2017; 3: 55–60 [Sidorenko B.A., Dorofeeva E.V., Dokina E.D., Poluboyarova N.M., Chorbinskaya S.A., Kravtsov N.N. et al. Prevention of cardiovascular complications and incidence of myocardial infarction and stroke in patients under long-term polyclinic observation. *Kremlyovskaya medicina. Klinicheskij vestnik.* 2017; 3: 55–60. In Russian].
17. McClellan W.M., Abramson J., Newsome B. et al. Physical and psychological burden of chronic kidney disease among older adults. *Am. J. Nephrol.* 2010; 31(4): 309–17. doi: 10.1159/000285113.
18. Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А., Виллеальде С.В. Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2010; 12: 8–15 [Kobalava Z.D., Efremovceva M.A., Villeva'de S.V. Hronicheskaya bolez'n' pochek i serdechno-sosudistyj risk. *Effektivnaya farmakoterapiya v kardiologii i angiologii.* 2010; 12: 8–15. In Russian].
19. Ronco C. Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Contrib Nephrol.* 2010; 164: 33–38. doi: 10.1159/000313718.
20. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник РАМН.* 2003; 11: 50–55 [Muhin N.A., Moiseev V.S. Kardiorenal'nye sootnosheniya i risk serdechno-sosudistyh zabolevanij. *Vestnik RAMN.* 2003; 11: 50–55. In Russian].

Конфликт интересов отсутствует

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПО ДАННЫМ 12 - МЕСЯЧНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

С.И. Селюцкий^{1*}, Н.М. Савина¹, А.В. Чапурных², С.В. Лакомкин², В.Б. Нижниченко²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

EFFICACY OF RADIOFREQUENCY ABLATION OF PAROXYSMAL AND PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ACCORDING TO A 12-MONTH FOLLOW-UP

S.I. Seliutskii^{1*}, N.M. Savina¹, A.V. Chapurnykh², S.V. Lakomkin², V.B. Nizhnichenko²

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central Clinical Hospital with Outpatient health center, Moscow, Russia

Email: bugigstas@mail.ru

Аннотация

Цель исследования: оценить эффективность радиочастотной абляции (РЧА) фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от формы аритмии в течение 12 мес. наблюдения. **Материалы и методы.** В открытое проспективное исследование последовательно включены 65 пациентов с ФП и ХСН с промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), поступивших для проведения РЧА. У 55% (n=36) пациентов регистрировалось длительно персистирующее течение аритмии, у 45% (n=29) – пароксизмальная форма. Всем больным до вмешательства и через 12 мес. наблюдения проводились трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) и оценка качества жизни с помощью опросника SF-36. **Результаты.** Отсутствие рецидивов ФП в течение 12 мес. наблюдения регистрировалось у 75% (n=49) пациентов. При оценке данных ЭхоКГ через 12 мес. после РЧА в группах пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП выявлено увеличение ФВ ЛЖ ($p < 0.001$ в обеих группах), уменьшение переднезаднего размера ЛП ($p < 0.001$ в обеих группах) и объема ЛП ($p < 0.001$ в обеих группах), уменьшение конечного диастолического размера ЛЖ ($p < 0.001$ в обеих группах), а также улучшение психического ($p = 0.008$ и $p = 0.006$ соответственно) и физического ($p = 0.036$ и $p = 0.049$ соответственно) компонентов здоровья по данным опросника SF-36 и увеличение дистанции при выполнении Т6МХ ($p = 0.006$ и $p = 0.012$ соответственно). Статистически значимые различия оцениваемых показателей между группами пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП не выявлены. Также не выявлены различия при оценке устойчивости СР в группах пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами аритмии в течение 12 мес. наблюдения. **Выводы:** 1. У пациентов с ФП и ХСН с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ устойчивое сохранение СР после РЧА наблюдалось в 75% случаев. 2. По данным наблюдения в течение 12 мес. интервенционное лечение ФП у пациентов с ХСН приводило к увеличению ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ, увеличению дистанции при выполнении Т6МХ и улучшению КЖ пациентов. 3. Эффективность РЧА в сохранении СР и улучшении течения ХСН не зависит от формы аритмии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка.

Abstract

Study objective: to evaluate the efficacy of radiofrequency ablation (RFA) of atrial fibrillation (AF) in patients with chronic heart failure (CHF), depending on a type of arrhythmia, during a 12-month follow-up. **Materials and methods:** an open-label, prospective study enrolled 65 patients with AF and CHF with an intermediate and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), hospitalized for RFA. Long-standing persistent arrhythmia was reported in 55% (n = 36) of patients and a paroxysmal form was observed in 45% (n = 29) of patients. Before the intervention and at 12 months of follow-up, all patients underwent transthoracic echocardiography (TTE), a 6-minute walk test (6MWT), and quality of life assessment using the SF-36 questionnaire. **Results:** no recurrence of AF during 12 month follow-up was recorded in 75% (n = 49) of patients. An evaluation of TTE findings 12 months after RFA in groups of patients with paroxysmal and persistent AF showed an increase in LVEF ($p < 0.001$ in both groups), a decrease in the LA anterior-posterior diameter ($p < 0.001$ in both groups), and LA volume ($p < 0.001$ in both groups), a decrease in the left ventricle end-diastolic diameter ($p < 0.001$ in both groups), as well as an improvement in the mental ($p = 0.008$ and $p = 0.006$, respectively) and physical ($p = 0.036$ and $p = 0.049$, respectively) health components according to the SF-36 questionnaire and an increase in the 6-minute walk distance in 6MWT ($p = 0.006$ and $p = 0.012$, respectively). No statistically significant differences between the groups

of patients with paroxysmal and persistent AF were found. Also, no differences were found in stability of the sinus rhythm between the groups of patients with paroxysmal and persistent arrhythmia during the 12-month follow-up. **Conclusions:** 1. Stable sinus rhythm in patients with AF and CHF with intermediate and decreased LVEF was maintained after RFA in 75% of cases. 2. According to a 12-month follow-up, interventional treatment of AF in patients with CHF led to an increase in LVEF according to TTE, an increase in the 6MWT distance, and an improvement in the quality of life of patients. 3. The efficacy of RFA in maintaining sinus rhythm and improving the course of heart failure does not depend on the type of arrhythmia.

Key words: atrial fibrillation, radiofrequency ablation, chronic heart failure, left ventricular ejection fraction.

Ссылка для цитирования: Селюцкий С.И., Савина Н.М., Чапурных А.В., Лакомкин С.В., Нижниченко В.Б. Эффективность радиочастотной аблации пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным 12 - месячного наблюдения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 14-22.

Одной из наиболее значимых проблем современной кардиологии является тактика ведения и лечения больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

ФП — наиболее распространенное в мире нарушение ритма сердца, развитие которого приводит к значительному увеличению риска тромбоэмболических осложнений, ХСН и неблагоприятного прогноза [1,2]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, наличие ФП у пациентов в 5 раз увеличивает риск инсульта и в 2 раза — сердечно-сосудистой смерти [3,4]. Встречаемость ФП во взрослой популяции составляет 2-3%, однако этот показатель увеличивается до 10-20% у лиц старше 75 лет [5].

ХСН — частый исход многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Современная медикаментозная терапия улучшает выживаемость пациентов с ССЗ, однако таким образом и увеличивает распространенность отсроченных осложнений и ХСН в том числе. Согласно данным последних эпидемиологических исследований, ХСН встречается у 1-2% взрослого населения и более чем у 10% лиц в возрасте старше 70 лет [6]. В Российской Федерации в период с 1998 по 2014 г. число пациентов с ХСН увеличилось в 2 раза (с 7,18 до 14,92 млн), а с тяжелой ХСН III–IV функционального класса (ФК) — в 3,4 раза (с 1,76 до 6 млн) [7].

ФП и ХСН нередко являются сочетанными заболеваниями, оказывающими выраженное неблагоприятное влияние на качество жизни (КЖ) и прогноз пациента. Высокую распространенность ХСН в сочетании с ФП частично можно объяснить наличием общих немодифицируемых и модифицируемых факторов риска, таких как возраст, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение, пороки клапанов сердца [8,9].

Ведение пациентов с ФП и ХСН в повседневной клинической практике требует индивидуального подхода к определению лечебной тактики. В большинстве случаев лечение ФП проводят консервативно, однако у пациентов с длительной аритмией эффективность препаратов может быть ограничена в связи с такими причинами, как ча-

стые пароксизмы ФП, выраженная ХСН на фоне ФП или негативное влияние антиаритмической терапии (ААТ) у пациентов с выраженной симптоматикой ХСН и сопутствующей патологией. Вследствие этого в последние десятилетия активно разрабатываются и внедряются различные хирургические методы лечения ФП, в том числе радиочастотная аблация (РЧА).

В современной интервенционной практике РЧА анатомических структур в левом предсердии (ЛП) — распространенный метод контроля ритма сердца у пациентов с ФП при условии недостаточного ответа на медикаментозную терапию. В настоящее время преимущественно используется комбинированная методика РЧА, включающая в себя широкую антральную изоляцию устьев легочных вен (ЛВ), нанесение линейных радиочастотных повреждений в ЛП, а также аблацию в области регистрации фрагментированных электрограмм в ЛП и в коронарном синусе, аблацию фокусных очагов и триггеров вне ЛВ. Данная тактика, как правило, приводит к уменьшению (выключению) некоторой площади миокарда предсердий, являющейся субстратом аритмии. Электрофизиологическим проявлением такого вмешательства является увеличение длины цикла ФП и в конечном итоге трансформация ФП в трепетание предсердий и/или предсердную тахикардию с последующим восстановлением синусового ритма (СР) [10-12].

Эффективность РЧА в поддержании СР выше, чем при проведении терапии антиаритмическими препаратами (ААП) [5], однако к настоящему времени эффективность РЧА при пароксизмальной и персистирующей формах ФП у пациентов с ХСН и влияние на ближайший и отдаленный прогноз показаны лишь в небольших зарубежных исследованиях. Сравнение эффективности РЧА, течение ХСН и клинические исходы в российской популяции пациентов после РЧА ФП также изучены недостаточно, что послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования: оценить эффективность РЧА ФП у пациентов с ХСН в зависимости от формы аритмии в течение 12 мес. наблюдения.

Материалы и методы

В открытое проспективное наблюдательное исследование последовательно включены 65 пациентов с ФП и ХСН с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 50% (65% мужчины), госпитализированных в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ в период с 01.01.2017 по 31.01.2019 г.

Критерии включения в исследование: наличие пароксизмальной или персистирующей ФП, ХСН с ФВ ЛЖ менее 50%. Критериями исключения являлись: желудочковые нарушения ритма сердца, подлежащие ААТ или РЧА, пароксизмальные атриовентрикулярные (АВ) риентри тахикардии, острый инфаркт миокарда, миокардит, перикардит, инфекционный эндокардит, хронические заболевания с тяжелыми нарушениями функции внутренних органов, злокачественные новообразования, психические заболевания, алкогольная зависимость, невозможность контакта с больным после выписки из стационара.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ и выполнялось в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Диагностика и лечение ФП, отбор пациентов для проведения РЧА проводились в соответствии с европейскими и российскими рекомендациями по диагностике и лечению ФП [13,14].

Диагноз ХСН устанавливали в соответствии с Европейскими и Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [6,7]. Функциональное состояние госпитализированных пациентов оценивали с помощью классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), основанной на определении функционального класса (ФК) ХСН.

Средний возраст пациентов составил 63.7 ± 8.9 года (от 40 до 87 лет), 43 пациента (66%) были мужского пола. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Пароксизмальная ФП была выявлена у 29 (45%), персистирующая — у 36 (55%) пациентов. По данным трансторакальной эхокардиографии

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Число пациентов	
	n	%
ИБС	39	60
Инфаркт миокарда в анамнезе	18	28
Коронарное шунтирование в анамнезе	7	11
Артериальная гипертензия	63	97
Пороки клапанов сердца	4	6
Аневризма левого желудочка	4	6
Пароксизмальная форма ФП	29	45
Персистирующая форма ФП	36	55
Фибрилляция желудочков в анамнезе	2	3
Сахарный диабет 2-го типа	11	17
ОНМК/ТИА в анамнезе	3	5
ТЭЛА	2	3
ХБП	4	6
Ожирение	9	14
ХСН ФК II-III	34	52
ФВ ЛЖ 40-49%	54	83
ФВ ЛЖ < 40%	11	17

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот — n (%). ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

(ЭхоКГ) у 54 (83%) пациентов определена промежуточная ФВ ЛЖ (40-49%), у 11 (17%) – сниженная ФВ ЛЖ (<40%).

В соответствии с целью исследования госпитализированные для выполнения РЧА пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили 29 пациентов с пароксизмальной формой ФП, вторую группу – 36 пациентов с персистирующей ФП.

При включении в исследование и через 12 мес. наблюдения всем пациентам проводилось клиническое обследование, включая оценку ФК по классификации NYHA, тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) по стандартной методике [15], оценку КЖ с помощью опросника SF-36 [16].

Всем пациентам проводились регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) и суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру до вмешательства и через 3, 6 и 12 мес. после РЧА. Регистрация ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях осуществлялась на аппаратах EASY ECG (ATES MEDICA, Россия). Анализировались следующие показатели: ритм сердца, нарушения проводимости (степень АВ-блокады, блокады проведения по ножкам пучка Гиса), признаки гипертрофии камер сердца, состояние сегмента ST и зубца T.

Суточное мониторирование ЭКГ в 7/12 отведениях производилось на аппаратах BTL-08 HOLTER H600 (BTL, Россия). Анализировались следующие показатели: ритм сердца, нарушения проводимости, состояние сегмента ST и зубца T.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на аппарате VIVID E9 (GE HealthCare, США). Определялись размеры и объемы камер сердца, толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, толщина задней стенки ЛЖ. ФВ ЛЖ (%) определялась по методу дисков Симпсона.

Чреспищеводная ЭхоКГ использовалась для оценки скорости изгнания крови из ушка ЛП, выявления образований в ушке ЛП.

Всем пациентам проводилась РЧА с помощью рентгенологической установки Phillips Allura Clarity EP Navigator, электрофизиологической установки Bard EP Boston Scientific, системы навигационного картирования Carto 3 Biosense Webster в сочетании с диагностическими катетерами PentaRay, Lasso. Радиочастотное воздействие выполнялось с помощью аблационных катетеров ThermoCool Navistar, SmartTouch. При аблации осуществлялся контроль по мощности (25-35 Вт), проводились широкая антральная изоляция ЛВ и нанесение дополнительных линий, аппликаций при выявлении иных субстратов аритмии. По окончании проводилась верификация изоляции ЛВ с помощью стимуляции катетера Lasso, а также верификация блоков проведения. ААТ отменялась за 7-10 дней до проведения РЧА.

Послеоперационные осложнения РЧА – гемоперикард, дренирование полости перикарда – были зарегистрированы у 2 (5%) пациентов в группе персистирующей ФП.

Продолжительность наблюдения пациентов после выписки из стационара составила 12 мес. Регистрировались общая смертность, сердечно-сосудистые события, госпитализации по поводу прогрессирования ХСН, рецидивы ФП, повторные интервенционные вмешательства.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью стандартного пакета программ SPSS 25.0. Распределение анализируемых показателей оценивалось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В связи с нормальным распределением количественных данных рассчитывали средние величины (M) и стандартное отклонение (SD). Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Для сравнения частот использовался критерий χ^2 Пирсона. При сравнении средних значений использовался метод однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 2 представлена сравнительная клиническая характеристика пациентов групп наблюдения. При оценке ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ статистически значимые различия не обнаружены: сниженная ФВ ЛЖ (<40%) выявлена у 17% пациентов в группе пароксизмальной ФП и 19% в группе персистирующей ФП, промежуточная ФВ ЛЖ (40-49%) – у 83% пациентов в группе пароксизмальной ФП и 81% в группе персистирующей ФП.

В табл. 3 представлена характеристика показателей ЭхоКГ, Т6МХ и КЖ в группах пациентов на момент включения в исследование. Статистически значимые различия оцениваемых показателей между группами наблюдения не выявлены.

В табл. 4 представлена сравнительная характеристика лекарственной терапии у пациентов сравниваемых групп. Значимые различия при оценке частоты назначения ААП у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП не выявлены. Антикоагулянты принимали все пациенты в группах наблюдения.

Результаты 12-месячного наблюдения пациентов с ФП и ХСН

Устойчивость СР в течение 12 мес. наблюдения составила 75% ($n=49$), в группе пароксизмальной ФП – 79% ($n=23$), персистирующей ФП – 72% ($n=26$). Различия при оценке устойчивого сохранения СР в группах пациентов с пароксизмальной

Клиническая характеристика пациентов групп наблюдения

Показатель	Группа пароксизмальной ФП (n=29)	Группа персистирующей ФП (n=36)	p*
Мужчины	19	24	0.868
Возраст, годы	62.6±8.4	63.4±9.8	0.635
ИБС	16 (55%)	19 (53%)	0.844
Инфаркт миокарда в анамнезе	7 (24%)	8 (22%)	0.856
Коронарное шунтирование в анамнезе	1 (4%)	2 (6%)	0.688
Артериальная гипертензия	28 (97%)	34 (95%)	0.848
Пороки клапанов сердца	2 (7%)	2 (5%)	0.824
Аневризма левого желудочка	2 (7%)	2 (5%)	0.824
Фибрилляция желудочков в анамнезе	2 (7%)	0 (0%)	-
Сахарный диабет 2-го типа	7 (24%)	4 (11%)	0.164
ОНМК/ТИА в анамнезе	1 (3%)	2 (5%)	0.688
ТЭЛА	2 (7%)	0 (0%)	-
ХБП	3 (10%)	1 (3%)	0.207
Ожирение	5 (17%)	4 (11%)	0.477
ХСН ФК II-III	15 (52%)	19 (53%)	0.933
ФВ ЛЖ 40-49%	24 (83%)	29 (81%)	0.820
ФВ ЛЖ < 40%	5 (17%)	7 (19%)	0.820

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот — n (%); * — использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера и однофакторный дисперсионный анализ. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФП — фибрилляция предсердий; ОНМК/ТИА — острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ХБП — хроническая болезнь почек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 3

Исходная характеристика показателей эхокардиографии, теста 6-минутной ходьбы и качества жизни в группах наблюдения

Показатель	Группа пароксизмальной ФП (n=29)	Группа персистирующей ФП (n=36)	p*
ФВ ЛЖ, %	45.14±4.9	42.60±8.5	0.686
Размер ЛП, мм	46.1±4.8	45.6±3.4	0.746
Объем ЛП, мл	92.26±18.3	100.88±20.23	0.225
КДР ЛЖ, мм	56.0±6.9	55.8±7.4	0.446
Психический компонент здоровья, баллы**	39.52±3.54	36.41±2.89	0.785
Физический компонент здоровья, баллы**	43.36±6.15	41.24±7.1	0.135
Тест 6-минутной ходьбы, м	315.13±85.23 (n=25)	312.0±92.17 (n=30)	0.112

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); * — использовался однофакторный дисперсионный анализ. ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ЛП — левое предсердие; КДР ЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; ** — использовался опросник SF-36.

и персистирующей формами аритмии в течение 12 мес. наблюдения не выявлены ($p=0,510$). Повторные РЧА по поводу рецидива ФП проводились у 6 (12%) из 49 пациентов: у 4 в группе персистирующей ФП, у 2 — в группе пароксизмальной ФП.

В табл. 5 представлена динамика показателей ЭхоКГ, Т6МХ и КЖ по данным опросника SF-36

в группах наблюдения в течение 12 мес. после интервенционного вмешательства.

Согласно полученным результатам, через 12 мес. наблюдения в группах пациентов выявлено увеличение ФВ ЛЖ ($p < 0.001$ в обеих группах), конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ ($p < 0.001$ в обеих группах), уменьшение раз-

Таблица 4

Лекарственная терапия пациентов при поступлении в стационар

Показатель	Группа пароксизмальной ФП (n=29)	Группа персистирующей ФП (n=36)	p*
Ингибиторы АПФ	20 (69)	26 (72)	0.775
β-адреноблокаторы	23 (80)	29 (81)	0.901
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	4 (14)	7 (20)	0.546
Антикоагулянты	29 (100)	36 (100)	-
Варфарин	2 (7)	5 (14)	0.366
Ривароксабан	17 (59)	19 (53)	0.638
Дабигатран	5 (17)	8 (22)	0.618
Апиксабан	4 (14)	4 (11)	0.744
НОАК, всего	26 (90)	31 (86)	0.664
Гепарин	1 (3)	0 (0)	-
Антиаритмические препараты IC класса	10 (35)	12 (33)	0.923
Соталол	7 (24)	10 (28)	0.740
Амиодарон	5 (17)	8 (22)	0.618

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%); * – использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. ФП – фибрилляция предсердий; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; НОАК – новые оральные антикоагулянты.

Таблица 5

Динамика показателей эхокардиографии, теста 6-минутной ходьбы и качества жизни в группах пациентов по данным 12 мес. наблюдения

Показатель	Группа пароксизмальной ФП (n=29)		p*	Группа персистирующей ФП (n=36)		p*
	до РЧА	через 12 мес.		до РЧА	через 12 мес.	
ФВ ЛЖ, %	45,14±4,9	50,44±6,2	<0,001	42,60±8,5	49,3±7,9	<0,001
Размер ЛП, мм	46,1±4,8	44,1±4,7	<0,001	45,6±3,4	43,6±3,1	<0,001
Объем ЛП, мл	92,26±18,3	83,26±16,95	<0,001	100,88±20,23	88,07±15,77	<0,001
КДР ЛЖ, мм	56,0±6,9	55,2±7,9	<0,001	55,8±7,4	54,1±7,7	<0,001
Психический компонент здоровья, баллы**	39,52±3,54	49,56±6,19	0,008	36,41±2,89	46,32±5,65	0,006
Физический компонент здоровья, баллы**	43,36±6,15	50,78±9,15	0,036	41,24±7,19	48,38±9,89	0,049
Тест 6-минутной ходьбы, м	315,13±85,23	368,83±80,91	0,006	312,0±92,17	352,0±74,94	0,012

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); * – использовался однофакторный дисперсионный анализ. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; ** – использовался опросник SF-36.

мера ЛП ($p < 0.001$ в обеих группах) и объема ЛП ($p < 0.001$ в обеих группах), улучшение психического ($p=0.008$ и $p=0.006$ соответственно) и физического ($p=0.036$ и $p=0.049$ соответственно) компонентов здоровья по данным опросника SF-36 и улучшение показателей Т6МХ ($p=0.006$ и $p=0.012$ соответственно).

В табл. 6 представлена сравнительная характеристика показателей ЭхоКГ, Т6МХ и КЖ в группах

пациентов с различной формой ФП через 12 мес. наблюдения.

По результатам наблюдения в течение 12 мес. статистически значимые различия оцениваемых показателей в группах пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП не выявлены.

Сравнительная характеристика лекарственной терапии у пациентов групп наблюдения через 12 мес. после РЧА представлена в табл. 7. Соглас-

Сравнительная характеристика показателей эхокардиографии, теста 6-минутной ходьбы и качества жизни через 12 мес. наблюдения

Показатель	Группа пароксизмальной ФП (n=29)	Группа персистирующей ФП (n=36)	p*
ФВ ЛЖ, %	50,44±6,2	49,3±7,9	0,345
Размер ЛП, мм	44,1±4,7	43,6±3,1	0,486
Объем ЛП, мл	83,26±16,95	88,07±15,77	0,218
КДР ЛЖ, мм	55,2±7,9	54,1±7,7	0,345
Психический компонент здоровья, баллы**	49,56±6,19	46,32±5,65	0,465
Физический компонент здоровья, баллы**	50,78±9,15	48,38±9,89	0,384
Тест 6-минутной ходьбы, м	368,83±80,91	352,0±74,94	0,418

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); * – использовался однофакторный дисперсионный анализ; ** – использовался опросник SF-36. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка.

Таблица 7

Лекарственная терапия у пациентов сравниваемых групп через 12 мес. наблюдения

Показатель	Группа пароксизмальной ФП (n=29)	Группа персистирующей ФП (n=36)	p*
Ингибиторы АПФ	20 (69)	28 (78)	0,422
β-адреноблокаторы	16 (55)	25 (69)	0,236
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	3 (10)	5 (14)	0,664
Антикоагулянты	25 (79)	32 (89)	0,744
Варфарин	3 (10)	5 (14)	0,664
Ривароксабан	14 (48)	19 (53)	0,719
Дабигатран	4 (14)	6 (17)	0,750
Апиксабан	2 (7)	2 (5)	0,824
НОАК, всего	20 (69)	27 (75)	0,589
Антиаритмические препараты IC класса	6 (21)	8 (22)	0,552
Соталол	5 (17)	8 (22)	0,618
Амиодарон	3 (10)	4 (11)	0,922

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%); * – использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. ФП – фибрилляция предсердий; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; НОАК – новые оральные антикоагулянты.

но полученным данным, значимые различия при оценке частоты назначения ААП через 12 мес. наблюдения не выявлены.

Сравнение частоты назначения в группах наблюдения основных средств лечения ХСН до и через 12 мес. после РЧА показало отсутствие значимых различий (табл. 8).

Назначение ААП после интервенционного вмешательства проводилось с учетом данных интраоперационного электрофизиологического исследования, а также показателей суточного мониторингирования ЭКГ. Через 12 мес. наблюдения в обеих группах отмечалось снижение частоты использования ААП, однако различия не были статистически значимыми.

Смертность по данным наблюдения в течение 12 мес. составила 1,5% (1 пациентка в группе с пароксизмальной формой ФП), причина смерти – кишечная непроходимость. Госпитализации по поводу декомпенсации ХСН за время наблюдения не зарегистрированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным выполненного исследования, продемонстрирована значительная эффективность РЧА ФП в поддержании устойчивого СР у пациентов с ХСН со сниженной и промежуточной ФВ ЛЖ. У 75% пациентов СР сохранялся в течение всего периода наблюдения. По данным ЭхоКГ через 12 мес. после РЧА у пациентов регистрировалось

Динамика назначения лекарственных препаратов по данным 12 мес. наблюдения

Показатель	Группа пароксизмальной ФП (n=29)		p*	Группа персистирующей ФП (n=36)		p*
	до РЧА	через 12 мес.		до РЧА	через 12 мес.	
Ингибиторы АПФ	20 (69)	20 (69)	1,000	26 (72)	28 (78)	0,587
β-адреноблокаторы	23 (80)	16 (55)	0,094	29 (81)	25 (69)	0,277
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	4 (14)	3 (10)	0,687	7 (20)	5 (14)	0,528
Антикоагулянты	29 (100)	25 (79)	0,121	36 (100)	32 (89)	0,123
Варфарин	2 (7)	3 (10)	0,640	5 (14)	5 (14)	1,000
Ривароксабан	17 (59)	14 (48)	0,430	19 (53)	19 (53)	1,000
Дабигатран	5 (17)	4 (14)	0,717	8 (22)	6 (17)	0,552
Апиксабан	4 (14)	2 (7)	0,389	4 (11)	2 (5)	0,394
НОАК, всего	26 (90)	20 (69)	0,106	31 (86)	27 (75)	0,234
Антиаритмические препараты IC класса	10 (35)	6 (21)	0,635	12 (33)	8 (22)	0,293
Соталол	7 (24)	5 (17)	0,517	10 (28)	8 (22)	0,587
Амиодарон	5 (17)	3 (10)	0,447	8 (22)	4 (11)	0,206

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%); * - использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. ФП – фибрилляция предсердий; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; НОАК – новые оральные антикоагулянты.

улучшение сократимости ЛЖ, уменьшение размеров полостей левых отделов сердца. Кроме того, уменьшение размеров ЛП может быть следствием радиочастотного воздействия, так как после нанесения повреждения формируются участки соединительной ткани, которые «сжимают» полость. Также при наблюдении пациентов после РЧА ФП в течение 12 мес. отмечено улучшение толерантности к физической нагрузке по результатам Т6МХ, показателей физического и психического здоровья по данным опросника SF-36. При этом, согласно полученным данным, эффективность РЧА не зависит от формы аритмии, так как и в группе пациентов с пароксизмальной ФП, и в группе пациентов с персистирующей ФП были получены сопоставимые результаты.

К настоящему времени сравнительная оценка эффективности РЧА при различных формах ФП проводилась в основном в небольших исследованиях, результаты которых оказались противоречивыми. Так, A.D. Margulescu и соавт. (2017) провели метаанализ 13 небольших исследований, выполненных в период с 2003 по 2016 гг., в которых наблюдались 898 пациентов после РЧА ФП (505 пациентов с пароксизмальной ФП и 393 пациента с персистирующей ФП). Авторы пришли к выводу, что эффективность РЧА пароксизмальной ФП в поддержании устойчивого СР выше, чем РЧА персистирующей ФП (80% против 69%) [17]. К таким

же выводам пришли Е.С. Котанова и соавт. в исследовании, включавшем 62 пациента с пароксизмальной и 62 пациента с персистирующей ФП. По результатам наблюдения в течение 5 лет устойчивость СР в группе пациентов с пароксизмальной ФП была выше, чем в группе с персистирующей ФП (79% против 69,3%) [18]. В опубликованном в 2019 г. исследовании T. De Potter и соавт., включавшем 787 пациентов (605 пациентов с пароксизмальной и 182 пациента с персистирующей ФП, которым проводилась РЧА ФП в Бельгии в период 2014-2015 гг.), показатели устойчивости СР в группах с пароксизмальной и персистирующей ФП составили 81 и 67,9% соответственно. Средняя длительность наблюдения составила 436±199 дней [19].

Однако по результатам недавно проведенного исследования CASTLE-AF, включавшего в группу РЧА 179 пациентов (54 с пароксизмальной и 125 с персистирующей ФП), различий в устойчивости СР между группами не выявлено (61 и 63% соответственно). Преимущества РЧА были показаны в обеих группах пациентов, как с пароксизмальной, так и с персистирующей ФП. Средняя длительность наблюдения составил 37,8 мес. [20]. Кроме того, в исследовании CASTLE-AF показано значительное преимущество РЧА ФП у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Интервенционное лечение приводило к снижению частоты летальных

исходов и госпитализаций по поводу ХСН по сравнению с ААТ [20].

Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований на большей выборке пациентов с длительным сроком наблюдения после РЧА для более точного определения эффективности, безопасности и влияния на прогноз пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП и ХСН с различной ФВ ЛЖ и тяжестью клинических проявлений.

Выводы

1. У пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью с промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка устойчивое сохранение синусового ритма после радиочастотной абляции наблюдалось в 75% случаев.

2. По данным наблюдения в течение 12 мес. интервенционное лечение фибрилляции предсердий у пациентов с хронической сердечной недостаточностью приводило к увеличению фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии, увеличению дистанции при выполнении теста 6-минутной ходьбы и улучшению качества жизни пациентов.

3. Эффективность радиочастотной абляции в сохранении синусового ритма и улучшении течения хронической сердечной недостаточности не зависит от формы аритмии.

Литература

1. Iwasaki Y.K., Nishida K., Kato T., Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 2011; 124(20): 2264-2274.
2. Sherman D.G., Kim S.G., Boop B.S. et al. Occurrence and characteristics of stroke events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Sinus Rhythm Management (AFFIRM) study. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165(10): 1185-1191.
3. Freeman J.V., Wang Y., Akar J. et al. National Trends in Atrial Fibrillation Hospitalization, Readmission, and Mortality for Medicare Beneficiaries, 1999-2013. *Circulation*. 2017; 135(13): 1227-1239.
4. Lip G.Y., Heinkel F.R., Gaita F. et al. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2016; 18(1): 12-36.
5. Katritsis D.G., Boriani G., Cosio F.G. et al. Executive Summary: European Heart Rhythm Association Consensus Document on the Management of Supraventricular Arrhythmias: Endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.* 2016; 5(3): 210-224.
6. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the

special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2016; 37(27): 2129-2200.

7. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure. *Russian Heart Failure J.* 2017; 18(1): 3-40. In Russian [Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Сердечная недостаточность. 2017; 2018(2011): 2013-2040].

8. Wang T.J., Larson M.G., Levy D. et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003; 107(23): 2920-2925.

9. Heist E.K., Ruskin J.N. Atrial fibrillation and congestive heart failure: risk factors, mechanisms, and treatment. *Progr. cardiovasc. dis.* 2006; 48(4): 256-269.

10. Haissaguerre M., Wright M., Hocini M., Jais P. The substrate maintaining persistent atrial fibrillation. *Circulation. Arrhythm. electrophysiol.* 2008; 1(1): 2-5.

11. Kurita T., Motoki K., Yasuoka R. et al. Rhythm control should be better for the management of patients with atrial fibrillation and heart failure--rhythm control vs. rate control: which is better in the management of atrial fibrillation? (Rhythm-side). *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2011; 75(4): 979-985.

12. Tayehjee M.H., Hunter R.J., Baker V. et al. Pulmonary vein isolation with radiofrequency ablation followed by cryotherapy: a novel strategy to improve clinical outcomes following catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011; 13(9): 1250-1255.

13. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37(38): 2893-2962.

14. Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P. et al. Diagnosis and management of atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology* 2013; 4s3:5-100. In Russian: [Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., и соавт. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал. 2013; (2014s2013): 2015-2100].

15. Du H., Wonggom P., Tongpeth J., Clark R.A. Six-Minute Walk Test for Assessing Physical Functional Capacity in Chronic Heart Failure. *Curr. heart failure reports*. 2017; 14(3): 158-166.

16. Lins L., Carvalho F.M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE open medicine*. 2016; 4: 2050312116671725.

17. Margulescu A.D., Mont L. Persistent atrial fibrillation vs paroxysmal atrial fibrillation: differences in management. *Expert rev. cardiovasc. ther.* 2017; 15(8): 601-618.

18. Kotanova E.S., Rzaev F.G., Sichinava N.V. et al. Long-term results of isolated electrical isolation of the pulmonary vein mouths by radiofrequency ablation in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii* 2009; 4:78-86. In Russian [Котанова Е.С., Рзаев Ф.Г., Сичинава Н.В. Отдаленные результаты изолированной электрической изоляции устьев легочных вен методом радиочастотной абляции у больных с пароксизмальной и персистентной формами фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2009; 2004: 2078-2086].

19. De Potter T., Hunter T.D., Boo L.M. et al. The industrialization of ablation: a highly standardized and reproducible workflow for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J. Intervent. Cardiac. Electrophysiol.* 2019.

20. Marrouche N.F., Kheirhahan M., Brachmann J. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379(5): 492.

Конфликт интересов отсутствует

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПО ДАННЫМ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

А.А. Сеничкина^{1*}, Н.М. Савина², И.К. Иосава², Б.А. Сидоренко², Н.В. Ломакин^{1,2}

¹ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED HEART FAILURE AND PREDICTORS OF UNFAVORABLE PROGNOSIS BASED ON A TWO-YEAR FOLLOW-UP

A.A. Senichkina¹, N.M. Savina², I.K. Iosava², B.A. Sidorenko², N.V. Lomakin^{1,2}

¹Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E mail: seni4ka68@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования: выявить предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) по данным двухлетнего наблюдения. **Материалы и методы.** В открытое наблюдательное исследование последовательно были включены 142 пациента (60% мужчин) старше 65 лет с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН). Средний возраст пациентов составил 76.9 ± 10.21 года. Продолжительность наблюдения пациентов после выписки из стационара составила 2 года. Регистрировались следующие события: общая смертность, сердечно-сосудистая смерть, острый инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, повторные эпизоды ОДСН. Клинические, инструментальные и лабораторные предикторы неблагоприятного прогноза выявлялись с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа. **Результаты.** В течение 2 лет наблюдения из 142 больных умерли 21 (14.8%), из них 16 (76.2%) мужчин и 5 (23.8%) женщин. Средний возраст пациентов в группе умерших составил 82.38 ± 8.85 года, в группе пациентов, завершивших исследование, 75.89 ± 10.47 года ($p=0.008$). Наиболее частой причиной смерти явилось развитие острого ИМ – у 47.6% пациентов, второй частой причиной были повторные эпизоды ОДСН – у 23.8% пациентов. Сердечно-сосудистые события были преобладающими в группе наблюдения и явились причинами смерти у 17 (81%) пациентов. По данным многофакторного логистического регрессионного анализа выявлены следующие предикторы неблагоприятного прогноза: старческий возраст (отношение шансов - ОШ 1.88, 95% доверительный интервал - ДИ 1.817-1.953; $p=0.001$), пороки клапанов сердца (ОШ 1.52, 95% ДИ 1.285-1.948; $p=0.033$), остеопороз (ОШ 1.51, 95% ДИ 1.283-1.905; $p=0.022$), частота сердечных сокращений – ЧСС выше 70 уд/мин (ОШ 1.38, 95% ДИ 1.147-1.978; $p=0.045$), венозный застой по данным рентгенологического исследования легких (ОШ 1.29, 95% ДИ 1.108-1.762; $p=0.012$), увеличенный конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) по данным эхокардиографии - ЭхоКГ (ОШ 1.31, 95% ДИ 1.158-1.611; $p=0.001$). **Выводы.** По данным двухлетнего периода наблюдения смертность пациентов пожилого возраста после эпизода ОДСН составила 14.8%. Предикторами неблагоприятных исходов являлись: старческий возраст, пороки клапанов сердца, остеопороз, ЧСС выше 70 уд/мин, венозный застой по данным рентгенологического исследования легких, увеличенный КДР ЛЖ по данным ЭхоКГ.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, пожилой возраст, прогноз, причины смерти, предикторы.

Abstract

Study objective: to identify predictors of unfavorable outcomes in patients with acute decompensated heart failure (ADHF) according to a two-year observation. **Materials and methods:** an label observational study sequentially included 142 patients (60% of men) over 65 years of age with decompensated chronic heart failure (CHF). The median age of the patients was 76.9 ± 10.21 years. The follow-up of patients after discharge from the hospital was 2 years. The following events were recorded: total mortality, cardiovascular death, acute myocardial infarction (MI), stroke, repeated episodes of ADHF. Clinical, instrumental and laboratory predictors of poor prognosis were identified using a multivariate logistic regression analysis.

Results: during a 2-year follow-up, out of 142 patients, 21 (14.8%) died, of which 16 (76.2%) were men and 5 (23.8%) were women. The median age of patients was 82.38 ± 8.85 years in the group of deceased patients and was 75.89 ± 10.47 years ($p = 0.008$) in the group of patients completing the study. The most common cause of death was the development of acute myocardial infarction in 47.6% of patients, the second most common cause was repeated episodes of ADHF in 23.8% of patients. Cardiovascular events were predominant in the follow-up group and were the causes of death in 17 (81%) patients. According to a multivariate logistic regression analysis, the following predictors of a poor prognosis were identified: advanced age (odds ratio—OR 1.88, 95% confidence interval—CI 1.817-1.953; $p = 0.001$), heart valve disease (OR 1.52, 95% CI 1.285-1.948; $p = 0.033$), osteoporosis

(OR 1.51, 95% CI 1.283-1.905; $p = 0.022$), heart rate—HR above 70 bpm (OR 1.38, 95% CI 1.147-1.978; $p = 0.045$), venous congestion according to the chest radiograph (OR 1.29, 95% CI 1.108-1.762; $p = 0.012$), increased left ventricle end-diastolic diameter (LVED) according to transthoracic echocardiography—TTE (OR 1.31, 95% CI: 1.158-1.611; $p = 0.001$). **Conclusions:** according to a two-year follow-up period, the mortality of elderly patients after an ADHF episode is 14.8%. Predictors of unfavorable outcomes included: advanced age, heart valve disease, osteoporosis, heart rate above 70 bpm, venous congestion according to the chest radiograph, increased LVED according to TTE.

Key words: acute decompensated heart failure, advanced age, prognosis, causes of death, predictors.

Ссылка для цитирования: Сеничкина А.А., Савина Н.М., Иосава И.К., Сидоренко Б.А., Ломакин Н.В. Исходы пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности и предикторы неблагоприятного прогноза по данным двухлетнего наблюдения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 23-30.

Согласно данным эпидемиологических исследований в большинстве стран мира, в том числе и Российской Федерации [1-5], наряду с увеличением заболеваемости хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наблюдается высокая частота острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН). ОДСН является одной из клинических форм острой сердечной недостаточности (ОСН), характеризуется нарастанием тяжести симптомов и клинических признаков ХСН и требует неотложной госпитализации пациента [1,2]. По данным ряда крупных регистров, включавших пациентов с ОСН, пациенты с ОДСН составляли большинство: 75% в регистрах ADHERE ($n=108\,927$) и ESC-HF pilot study ($n=1892$), 87% — в регистре OPTIMIZE-HF ($n=48\,612$) [6-9]. По данным российской программы ЭПОХА-Д-ХСН [10] нарастание отеочного синдрома и появление застойных хрипов в легких с нестабильной гемодинамикой стали причиной госпитализации у 58,5% пациентов с ХСН. Проблема разработки и внедрения в клиническую практику подходов к ведению пациентов с ОДСН является одной из наиболее актуальных для здравоохранения большинства стран мира, в том числе и Российской Федерации. При этом в числе важнейших для определения индивидуальной тактики ведения пациентов с ОДСН остаются вопросы выявления предикторов неблагоприятных клинических исходов на краткосрочном и долгосрочном этапах наблюдения.

Цель исследования: выявить предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с ОДСН по данным двухлетнего наблюдения после выписки из стационара.

Материалы и методы

В открытое наблюдательное исследование последовательно были включены 142 пациента с ОДСН старше 65 лет, госпитализированных в кардиологические отделения Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации в период с января 2016 г. по январь 2019 г.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины старше 65 лет; госпитализация в связи с декомпенсацией имевшейся ранее ХСН.

Критериями исключения являлись: острый инфаркт миокарда (ИМ) в индексную госпитализацию, острый миокардит, перикардит, инфекционный эндокардит, сопутствующие заболевания с тяжелыми нарушениями функций внутренних органов, злокачественные новообразования, психические заболевания, алкогольная зависимость.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации и выполнялось в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Диагноз ХСН и наличие декомпенсации устанавливали в соответствии с европейскими и национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [1,2]. Функциональное состояние госпитализированных пациентов оценивали с помощью классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА), основанной на определении функционального класса ХСН.

Средний возраст пациентов составил 76.9 ± 10.21 года (от 65 до 87 лет), мужчины составили 60%. Клиническая характеристика пациентов с ОДСН представлена в табл. 1.

При оценке скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ уровень СКФ < 60 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ наблюдался у 76 % пациентов с ОДСН, СКФ < 45 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ — у 53.5%, СКФ < 30 мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ — у 10.5%.

Лекарственная терапия пациентов с ОДСН в стационаре включала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента — АПФ (79.6%) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (20.1%), β -адреноблокаторы — β -АБ (92.3%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов — АМКР (84.5%), инотропные препараты (13.4%).

Клиническая характеристика пациентов с ОДСН ($n=142$)

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
ИБС	137	96.5
ИМ в анамнезе	81	57.0
Артериальная гипертензия	132	93.0
Пороки сердца	15	10.5
ДКМП	3	2.1
Фибрилляция предсердий	83	58.5
БЛНПГ	24	16.9
ЭКС	17	12.0
Сахарный диабет 2-го типа	64	45.1
Инсульт в анамнезе	20	14.1
ТЭЛА в анамнезе	12	8.5
ХОБЛ	39	27.5
ХБП	61	43.0
Анемия	75	52.8
Ожирение	54	38.0
Остеопороз	25	17.6
III ФК	56	39.4
IV ФК	46	32.4
ФВ ЛЖ <40%	53	37.3
ФВ ЛЖ 40-49%	41	28.9
ФВ ЛЖ >50%	48	33.8

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот (n , %). ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса; ЭКС — электрокардиостимулятор; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП — хроническая болезнь почек; ФК — функциональный класс; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Диуретики получали 100% пациентов с ОДСН, фуросемид внутривенно назначался в 62% случаев.

Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) проводили в покое в 12 стандартных отведениях на аппаратах EASY ECG (ATES MEDICA, Россия). По показаниям осуществлялось суточное мониторирование ЭКГ для подтверждения/исключения нарушений ритма сердца и проводимости.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на аппарате VIVID E9 (GE HealthCare, США). Определялись размеры и объемы камер сердца, толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ). Фракция выброса (ФВ) ЛЖ (%) определялась по методу дисков Симпсона.

Лабораторные тесты выполнялись на оборудовании Konelab-30 (Финляндия). Проводи-

лись стандартный клинический анализ крови и исследование биохимических показателей сыворотки крови. Определение концевой фракции предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови проводилось конкурентным иммунохемилюминесцентным методом с использованием реактивов PathFast (Япония). Количественное определение NT-proBNP проводили на аппарате LSI Medience Corporation (Япония).

Продолжительность наблюдения пациентов после выписки из стационара составила 2 года. Регистрировались следующие события: общая смертность, сердечно-сосудистая смерть, острый ИМ, инсульт, повторные эпизоды ОДСН.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью стандартного пакета программ SPSS 23.0. Распределение анализируемых показателей оценивалось с помо-

Причины смерти пациентов с ОДСН ($n=21$)

Показатель	Всего	%
Повторный эпизод ОДСН	5	23.8
Острый инфаркт миокарда	10	47.6
Тромбоэмболия легочной артерии	1	4.8
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	4.8
Онкологические заболевания	4	19.0

Примечание. ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности.

стью критерия Колмогорова—Смирнова. В связи с нормальным распределением количественных данных рассчитывали средние величины (M) и стандартное отклонение (SD). Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот. Для сравнения частот использовался критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. При сравнении средних значений использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Взаимосвязь между показателями определялась с помощью корреляционного анализа по Пирсону и Спирмену в зависимости от вида и распределения переменных. Клинические, инструментальные и лабораторные предикторы выявляли с помощью мно-

гофакторного логистического регрессионного анализа. Статистически значимыми считались различия при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

В течение двухлетнего периода наблюдения из 142 пациентов умерли 21 (14.8%), из них 16 (76.2%) мужчин и 5 (23.8%) женщин. Средний возраст пациентов в группе умерших составил 82.38 ± 8.85 года, в группе пациентов, завершивших исследование, — 75.89 ± 10.47 года ($p=0.008$).

Результаты анализа причин смерти пациентов с ОДСН представлены в табл. 2. Наиболее частой причиной смерти явилось развитие острого

Таблица 3

Сравнительная характеристика причин развития сердечной недостаточности и сопутствующей патологии у пациентов с неблагоприятным прогнозом и закончивших исследование

Показатель	Группа пациентов с неблагоприятным прогнозом ($n=21$)	Группа пациентов, завершивших исследование ($n=121$)	p^*
ИБС	20 (95.2%)	117 (96.7%)	0.556
ИМ в анамнезе	10 (47.6%)	71 (58.7%)	0.239
Артериальная гипертензия	21 (100%)	111 (91.7%)	0.190
Хроническая аневризма левого желудочка	3 (14.3%)	4 (3.3%)	0.066
Пороки клапанов сердца	5 (23.8%)	10 (8.3%)	0.048
ДКМП	3 (14.3%)	0 (0%)	0.003
Фибрилляция предсердий	11 (52.4%)	72 (59.5%)	0.352
Сахарный диабет 2-го типа	6 (28.6%)	58 (47.9%)	0.078
Инсульт в анамнезе	1 (4.8%)	19 (15.7%)	0.161
ХОБЛ	6 (28.6%)	33 (27.3%)	0.545
ХБП	8 (40%)	53 (43.8%)	0.474
Анемия	9 (42.9%)	66 (54.5%)	0.225
Ожирение	5 (23.8%)	49 (40.5%)	0.146
Остеопороз	7 (33.3%)	18 (14.9%)	0.040

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот — n (%).* — использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХБП — хроническая болезнь почек.

Сравнительная клинико-гемодинамическая характеристика пациентов с неблагоприятным прогнозом и завершивших исследование

Показатель	Группа пациентов с неблагоприятным прогнозом (n=21)	Группа пациентов, завершивших исследование (n=121)	p*
САД, мм рт. ст.	140.1±26.03	151.0±27.83	0.096
САД ≤ 120 мм рт. ст.	7 (33.3%)	19 (15.6%)	0.055
ДАД, мм рт. ст.	82.1±18.52	90.4±16.84	0.041
ЧСС, уд/мин	76.8±19.99	80.0±16.28	0.415
III ФК	8 (38.1%)	48 (39.7%)	0.547
IV ФК	7 (33.3%)	39 (32.2%)	0.552
ФВ ЛЖ сред, %	40.52±13.34	43.94±9.85	0.168
ФВ ЛЖ < 40%	13 (61.9%)	40 (33.1%)	0.041
ФВ ЛЖ 40-49%	4 (19%)	37 (30.6%)	0.045
ФВ ЛЖ > 50%	4 (19%)	44 (36.4%)	0.021
КДР ЛЖ, см	5.85±1.24	5.29±0.69	0.004
Толщина МЖП, мм	1.06±0.16	1.14±0.18	0.069
Толщина ЗСЛЖ, мм	1.08±0.2	1.2±0.38	0.152
Переднезадний размер ЛП, см	4.9±0.96	4.6±0.65	0.078

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%) или среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$); * - использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера и однофакторный дисперсионный анализ. САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФК – функциональный класс; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ЛП – левое предсердие.

ИМ – у 47.6% пациентов, второй частой причиной были повторные эпизоды ОДСН – у 23.8% пациентов. Сердечно-сосудистые события были преобладающими в группе наблюдения и явились причинами смерти у 17 (81%) пациентов.

Между группами пациентов с неблагоприятным прогнозом в период двухлетнего наблюдения (n=21) и благоприятным прогнозом (n=121) проводился сравнительный анализ этиологии ХСН и сопутствующих заболеваний, клинической выраженности, функциональной способности миокарда и медикаментозной терапии.

Сравнительная оценка этиологических факторов и сопутствующей патологии (табл. 3) показала значимое увеличение числа пациентов с клапанными пороками (p=0.048), дилатационной кардиомиопатией (p=0.003) и остеопорозом (p=0.040) в группе с неблагоприятным прогнозом.

По данным корреляционного анализа с неблагоприятным прогнозом связаны возраст (r=0.181; p=0.01), пороки клапанов сердца (r=0.180; p=0.033) и остеопороз (r=0.172; p=0.041).

Согласно сравнительной оценке симптомов и клинических признаков сердечной недостаточ-

ности в период госпитализации значимые различия между группами пациентов не выявлены.

При межгрупповом сравнении клинико-гемодинамических показателей пациентов с ОДСН в период госпитализации выявлен ряд значимых различий (табл. 4).

При оценке структурно-функциональных параметров сердца по данным ЭхоКГ-исследования (табл. 4) выявлено, что в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом более половины имели ФВ ЛЖ < 40% (p=0.041), в то время как у большинства пациентов, завершивших исследование, имелась промежуточная (p=0.045) и сохраненная (p=0.021) ФВ ЛЖ. В группе пациентов с неблагоприятным прогнозом были значительно выше показатели конечного диастолического размера левого желудочка – КДР ЛЖ (p=0.004).

Сравнительная оценка результатов лабораторных исследований крови пациентов с неблагоприятным прогнозом и закончивших исследование пациентов показала отсутствие значимых различий исследуемых клинических и биохимических показателей. При сравнении уровней NT-proBNP в группах пациентов с неблагоприятным и благоприятным прогнозом различия также не выявлены.

Сравнительная оценка медикаментозной терапии у пациентов с неблагоприятным прогнозом и закончивших исследование

Показатель	Группа пациентов с неблагоприятным прогнозом (n=21)	Группа пациентов, завершивших исследование (n=121)	p*
Ингибиторы АПФ	19 (90,5%)	94 (77,7%)	0.146
β-адреноблокаторы	19 (90,5%)	112 (92,6%)	0.506
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	16 (76,2%)	104 (86%)	0.202
Фуросемид в/в в стационаре	16 (76,2%)	72 (59,5%)	0.024
Петлевые диуретики	19 (90,5%)	96 (79,3%)	0.187
Тиазидные диуретики	3 (14,3%)	32 (26,4%)	0.181
Инотропные препараты в стационаре	6 (28,6%)	18 (14,9%)	0.185

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%); * - использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Течение ОДСН нередко сопровождается прогрессирующим ухудшением функции почек, что оказывает выраженное неблагоприятное влияние на прогноз пациентов. Однако в нашем исследовании при оценке СКФ по формуле СКД-ЕРІ в группах пациентов с неблагоприятным прогнозом и закончивших исследование значимые различия не выявлены.

Современные подходы к терапии ОДСН включают активную терапию диуретиками, внутривенное применение нитратов или положительных инотропных средств в зависимости от показателей гемодинамики и подбор доз ранее назначенных препаратов, доказавших влияние на снижение риска повторной госпитализации и смерти [1,2,4,5]. Согласно результатам сравнительной оценки лекарственной терапии (табл. 5), в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом отмечена более высокая частота внутривенного назначения фуросемида в период госпитализации по сравнению с группой пациентов с благоприятным прогнозом (76,2 и 59,5% соответственно; $p=0,024$). Частота применения остальных сравниваемых препаратов после выписки пациентов из стационара значимо не различалась. Следует отметить, что частота назначения ингибиторов АПФ, β-АБ и АМКР в обеих группах пациентов достигала высоких значений и в целом соответствовала современным рекомендациям по лечению ХСН.

По данным многофакторного регрессионного анализа, выполненного с применением пошагового метода с включением клинических, инструментальных и лабораторных показателей, неблагоприятное прогностическое значение имели: старческий возраст (отношение шансов - ОШ 1.88, 95% доверительный интервал - ДИ

1.817-1.953; $p=0.001$), пороки клапанов сердца (ОШ 1.52, 95% ДИ 1.285-1.948; $p=0.033$), остеопороз (ОШ 1.51, 95% ДИ 1.283-1.905; $p=0.022$), ЧСС > 70 уд/мин (ОШ 1.38, 95% ДИ 1.147-1.978; $p=0.045$), венозный застой по данным рентгенологического исследования легких (ОШ 1.29, 95% ДИ 1.108-1.762; $p=0.012$), увеличенный КДР ЛЖ по данным ЭхоКГ (ОШ 1.31, 95% ДИ 1.158-1.611; $p=0.001$).

Несмотря на совершенствование подходов к медикаментозному лечению и наблюдение после выписки из стационара, прогноз жизни пациентов с ХСН остается неблагоприятным [1,2,5,11]. Еще более неблагоприятные показатели по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) и регистров, выполненных за последнее десятилетие, наблюдаются у пациентов с ОДСН. Наиболее высокий риск смерти наблюдается в течение первого года после эпизода ОДСН. Так, в итальянском регистре IN-HF (2013) уровень смертности в течение 1 года у пациентов с ОДСН составил 24% [12]. В российском регистре ЭПОХА-Д-ХСН смертность у пациентов с ОДСН в течение 1 года после выписки из стационара составила 25,1%. В нашем исследовании за двухлетний период наблюдения пациентов с ОДСН после госпитализации смертность составила 14,8%. После выписки из стационара у пациентов сохраняется высокий риск повторного эпизода ОДСН. По данным исследования EVEREST [13], в 41% случаев летальные исходы пациентов после выписки из стационара были обусловлены очередным эпизодом ОДСН, в 26% – внезапной смертью, в 13% случаев причинами смерти были внесердечные сопутствующие заболевания. В нашем исследовании наиболее частой причиной смерти явилось развитие

ИМ — у 47,6% пациентов, второй частой причиной были повторные эпизоды ОДСН — у 23,8% пациентов. Тромбоэмболия легочной артерии, как и острое нарушение мозгового кровообращения, явились причинами смерти у 4,8% пациентов, в 19,0% случаев причиной смерти были онкологические заболевания.

В выполненных за последнее десятилетие РКИ и регистрах выявлялись предикторы неблагоприятного прогноза у пациентов с ОДСН по данным наблюдения после выписки из стационара. По данным Павловского регистра, включавшего 1001 пациента с ОДСН, были выявлены следующие предикторы смертности: повышенные уровни креатинина и мочевины, СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², ЧСС > 70 уд/мин, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), анемия, дефицит тощей массы тела [14]. В другом российском регистре ОРАКУЛ-РФ (n=2498) риск смерти пациентов с ОДСН в течение 1 года наблюдения увеличивался при наличии хронической болезни почек (ОШ 3.8, 95% ДИ 3.37–4.33), фибрилляции предсердий (ОШ 2.8, 95% ДИ 2.60–3.07), цирроза печени (ОШ 1.9, 95% ДИ 1.6–2.1), ХОБЛ (ОШ 1.6, 95% ДИ 1.43–1.84), пневмонии (ОШ 1.5, 95% ДИ 1.3–1.7) [15]. В крупном регистре OPTIMIZE-HF (n=48 612) наиболее значимыми предикторами были: повышенный уровень креатинина в момент госпитализации, САД ниже 120 мм рт.ст., ХОБЛ, анемия, гипонатриемия [16]. В нашем исследовании риск неблагоприятного исхода по данным двухлетнего наблюдения увеличивали: старческий возраст (ОШ 1.88, 95% ДИ 1.817–1.953; p=0.001), пороки клапанов сердца (ОШ 1.52, 95% ДИ 1.285–1.948; p=0.033), остеопороз (ОШ 1.51, 95% ДИ 1.283–1.905; p=0.022), ЧСС > 70 уд/мин (ОШ 1.38, 95% ДИ 1.147–1.978; p=0.045), венозный застой по данным рентгенологического исследования легких (ОШ 1.29, 95% ДИ 1.108–1.762; p=0.012), увеличенный КДР ЛЖ по данным ЭхоКГ (ОШ 1.31, 95% ДИ 1.158–1.611; p=0.001). Следует отметить, что по данным РКИ и регистров у пациентов с ОДСН наблюдается высокая частота сопутствующей патологии, которая также способна оказывать влияние на прогноз на долгосрочном этапе наблюдения. В нашем исследовании неблагоприятное прогностическое значение имел остеопороз (ОШ 1.51, 95% ДИ 1.283–1.905; p=0.022).

Таким образом, выявление предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с ОДСН может способствовать разработке индивидуальной тактики ведения с включением активной лечебной стратегии, направленной на устранение

или предупреждение воздействия известных неблагоприятных факторов, и интенсивным контролем после выписки из стационара при наличии высокого риска.

Выводы

1. По данным двухлетнего периода наблюдения смертность пациентов пожилого возраста после эпизода острой декомпенсации сердечной недостаточности составила 14,8%.

2. Неблагоприятное прогностическое значение имели следующие предикторы: старческий возраст, пороки клапанов сердца, остеопороз, частота сердечных сокращений выше 70 уд/мин, венозный застой по данным рентгенологического исследования легких, увеличенный конечный диастолический размер левого желудочка по данным эхокардиографии.

Литература

1. Ponikowsky P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2129–2200.
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность* 2017;18(1):3–40 [Marееv V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure. *Russian Heart Failure J* 2017;18(1):3–40 In Russian].
3. Farmakis D., Parissis S., Lekakis J., Filippatos G. Acute heart failure: epidemiology, risk factors, and prevention. *Rev. Esp. Cardiol.* 2015; 68(3): 245–258.
4. Thomsen M.M., Lewinter C., Kober L. Varying effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trials in the ESC and ACCF/AHA guidelines. *ESC Heart Failure.* 2016; 3: 235–244.
5. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2016 ACCF/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Heart Failure guideline for the management of heart failure. *JACC.* 2016;68(13):1476–1488.
6. Adams K.F., Fonarow G.C., Emerman C.L. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am. Heart J.* 2005;149:209–216.
7. Kociol R.D., Hammill B.G., Fonarow G.C. et al. Generalizability and longitudinal outcomes of a national heart failure clinical registry: comparison of Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) and non-ADHERE Medicare beneficiaries. *Am. Heart J.* 2010;160:885–892.
8. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T. et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50:768–777.
9. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. Eurobservational research programme: the Heart Failure pilot survey (ESC-HF pilot survey). *Eur. J. Heart Fail.* 2010;12:1076–1084.
10. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю., Вайсберг А.Р., Краиен Н., Бадин Ю.В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: декомпенсация хронической сер-

дечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). Сердечная недостаточность. 2016; 5 (17): 299-305 [Polyakov DS, Fomin IV, Valikulova FYu, Waissberg A.R., Kraiem N., Badin Yu.V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Heart Failure J.* 2016; 5 (17): 299-305. In Russian].

11. Laribi S., Aouba A., Nikolaou M. et al. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J. Heart Failure.* 2012;14: 234–239.

12. Tavazzi L., Senni M., Metra M. et al. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ. Heart Fail.* 2013;6 (3):473–481.

13. O'Connor C.M., Miller A.B., Blair J.E. et al. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. *Am. Heart J.* 2010;159:841–849.

14. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Соколова А. В., Рылова А. К.. Влияние основных факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности. Кардиология. 2014; 12: 37-43 [Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Sokolova A.V., Rylova A.K. et al. Impact of the main risk factors in patients on prognosis in

decompensated heart failure. *Kardiologiya.* 2014; 12: 37-43. In Russian].

15. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А. К., Пашкевич Д. Д., Витер К.В. и др. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология. 2015; 5: 12-21 [Arutyunov A.G., Dragunov D.O., Arutyunov G.P., Rylova A.K., Pashkevich D.D., Viter K.V. et al. The first open study the syndrome of acute decompensated heart failure and related diseases in the Russian Federation. Independent register ORACLE-RF. *Kardiologiya.* 2015; 5: 12-21. In Russian].

16. O'Connor C.M., Abraham W.T., Albert N.M. et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am. Heart J.* 2008;156(4): 662–673.

Конфликт интересов отсутствует

СКРИНИНГ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ В РЕАЛЬНОЙ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Д.Ю. Селюцкая^{1*}, Е.Ю. Рыжих¹, Л.О. Минушкина^{1,2}, С.В. Кулешова¹, Е.В. Моляренко¹

¹ФГБУ «Поликлиника №2» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

SCREENING FOR FAMILIAL HYPERLIPIDEMIA IN REAL OUTPATIENT PRACTICE

D.Yu. Selyutskaya^{1*}, E.Yu. Rizhikh¹, L.O. Minushkina^{1,2}, S.V. Kuleshova¹, E.V. Molyarenko¹

¹Polyclinic № 2 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: dashysik.91@mail.ru

Аннотация

Целью исследования было оценить возможности проведения скрининга семейной дислипидемии в рутинной амбулаторной практике на основании критериев голландских липидных клиник (ГЛК) (Dutch Lipid Clinic Network Score) с использованием возможностей лабораторной и медицинской информационных систем. Оппортунистический скрининг проведен среди 3850 лиц в возрасте до 55 лет для мужчин и до 60 лет у женщин, проходивших диспансеризацию в течение 9 мес. 2019 г. Отобрано 143 больных (37 мужчин и 106 женщин) с уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛНП) выше 4.9 ммоль/л, средний возраст 52.8±8.33 года. 11 пациентов имели уровень ЛНП выше 6.4 ммоль/л, 55 - отягощенный семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний. 9 больных на момент обследования уже имели ишемическую болезнь сердца. 8 больных имели признаки значимого стенозирующего атеросклероза сонных артерий (5 больных) и артерий нижних конечностей (3 больных). У 3 больных по данным амбулаторной карты фиксировалось наличие липоидной дуги роговицы, выявленной в молодом возрасте. У 2 больных данные обследования позволили говорить об определенной семейной гиперхолестеринемии (9 баллов по шкале ГЛК), у 11 больных – как о возможной (6-8 баллов). Для остальных 130 больных семейная гиперлипидемия может расцениваться как вероятная. Частота определенной/возможной семейной гиперлипидемии (СГЛ) по шкале ГЛК в обследованной возрастной группе оказалась 1:296.

Ключевые слова: семейная гиперлипидемия, скрининг, холестерин, медицинская информационная система.

Abstract

The objective of the study was to assess the feasibility of screening for familial hyperlipidemia in routine outpatient practice based on the Dutch Lipid Clinic Network criteria, using the capabilities of laboratory and medical information systems. An opportunistic screening was carried out in 3850 patients under the age of 55 years for men and up to 60 years for women, who underwent periodic health examinations during 9 months in 2019. 143 patients (37 men and 106 women) with an LDL levels above 4.9 mmol/L and the median age of 52.8 ± 8.33 years were selected. 11 patients had LDL levels above 6.4 mmol/L, 55 patients had a family history of early cardiovascular disorders. Nine (9) patients already had coronary heart disease at the time of the examination. Eight (8) patients had signs of significant carotid artery stenosis (5 patients) and lower extremity arterial stenosis (3 patients) caused by atherosclerosis. The presence of Arcus senilis detected at a young age was noted in 3 patients, according to the outpatient medical record. In 2 patients, the screening findings indicated a definite familial hypercholesterolemia (9 points on the DLCNC scale) and possible familial hypercholesterolemia in 11 patients (6-8 points). For the remaining 130 patients, familial hyperlipidemia can be considered probable. The frequency of definite/possible FH on the DLCNC scale in the examined age group was 1:296.

Key words: familial hyperlipidemia, screening, cholesterol, medical information system.

Ссылка для цитирования: Селюцкая Д.Ю., Рыжих Е.Ю., Минушкина Л.О., Кулешова С.В., Моляренко Е.В. Скрининг семейной гиперлипидемии в реальной амбулаторной практике. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 31-36.

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Европе погибает более 4 млн человек. Профилактика определяется как скоординированная схема действий на популяционном и индивидуальном уровне, направленная на устранение или сведение к минимуму влияния ССЗ и связанной с ними потери трудоспособности. ССЗ зани-

мают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности, несмотря на улучшение исходов для данных заболеваний. Большинство пациентов выживают после первого эпизода ССЗ и находятся в группе с высоким риском рецидива. Кроме того, распространенность некоторых факторов риска, в частности диабета и ожирения, увеличива-

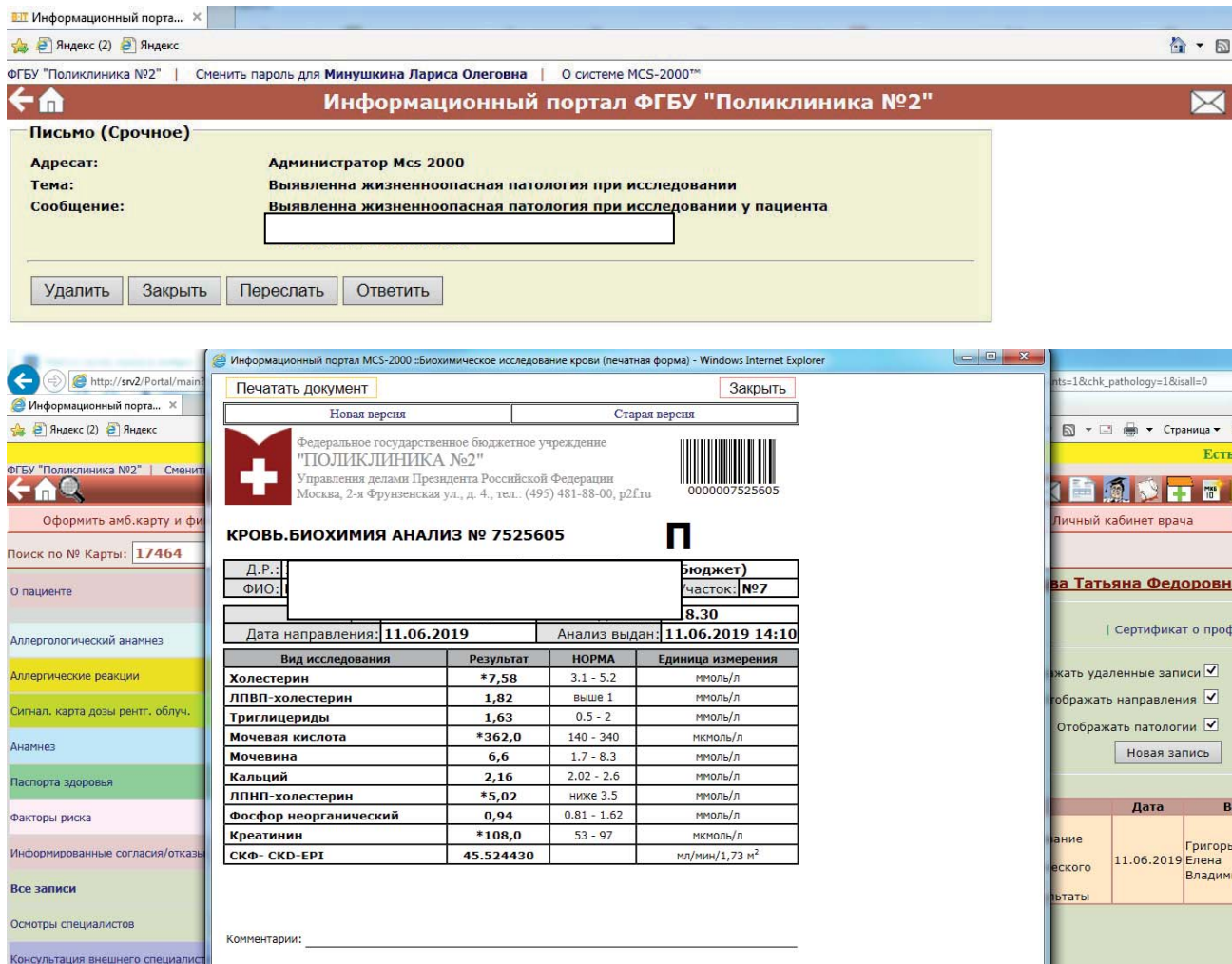


Рис. 2. Система оповещения о высоком уровне холестерина ЛНП в биохимическом анализе крови.

ского происхождения» [3], разработанных в рамках данной темы.

Всего прикрепленный контингент поликлиники составляет 9370 человек — 4076 мужчин и 5294 женщины. Распределение по возрасту представлено в табл. 1.

Из этих больных 465 страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями и получают гиполлипидемическую терапию (группа активного наблюдения).

Первоначальный отбор пациентов для скрининга проводился по данным электронной медицинской карты и ЛСИ. В течение 9 мес. (февраль—октябрь 2019 г.) в поликлинике исследование уровня холестерина ЛНП было выполнено 5274 больным (3850 больным в возрасте до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин), проходившим диспансеризацию.

Исследование уровня липидов крови проводилось в сыворотке венозной крови. Согласно требованиям клинических рекомендаций определение проводилось стандартным оптимизированным методом на биохимическом анализаторе Konelab 20XT реагентами фирмы «HUMAN»,

Германия. Липидный профиль исследовался ферментативными колориметрическими тестами с использованием антилипидного фактора для устранения мутности реакционной смеси.

Из электронной базы данных были отобраны лица, у которых уровень холестерина ЛНП был 5 ммоль/л и выше. При получении данного результата ЛИС заносила анализ в реестр и журнал жизнеопасных изменений (рис. 1), а врачу кабинета профилактики и врачу-кардиологу автоматически генерировалось срочное сообщение в почте портала МИС (рис. 2). Сообщение позволяло прямо перейти к просмотру данных анализа пациента и его амбулаторной карты. В рамках данной работы мы ограничили возраст скринированных больных диапазоном до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин. Из анализа исключались лица, имевшие вторичный характер дислипидемий. Для отобранных пациентов проводилась дальнейшая оценка вероятности семейной гиперлипидемии по системе критериев Голландской сети липидных клиник (ГЛК) [4] (табл. 2). Также проводилась стандартная оценка риска пациентов по системе SCORE [5] и ASCVD [6].

Критерии Голландской сети липидных клиник

Критерии		Баллы
Семейный анамнез	Родственники первой линии родства с ранней ИБС	1
	Родственники первой линии родства с ЛНП > 95 персентиля (с учетом возраста, пола и страны)	1
	Родственники первой линии родства с кожными проявлениями	2
	Дети до 18 лет с повышенным уровнем ЛНП	2
Анамнез больного	Ранняя ИБС	2
	Ранняя ЦВБ или периферический атеросклероз	1
Осмотр	Сухожильные ксантомы	6
	Липоидная дуга роговицы у лиц моложе 45 лет	4
Уровень ЛНП, ммоль/л	>8,5	8
	6,5-8,4	5
	5,0-6,4	3
	4,0-4,9	1
Генетическое тестирование		
Выявление известной мутации гена LDLR, APOB или PCSK9		8

Примечание: если больной набирает более 8 баллов, речь идет об определенной СГ, 6-8 баллов свидетельствует о возможной СГ, 3-5 баллов — о вероятной, менее 3 баллов — диагноз СГ маловероятен.

Результаты и обсуждение

За 9 мес. было отобрано 143 больных (37 мужчин и 106 женщин) с уровнем ЛНП выше 4,9 ммоль/л в возрасте до 55 лет у мужчин и до 60 лет у женщин, средний возраст $52,8 \pm 8,33$ года. В обследованной группе уровень общего холестерина составил в среднем $7,50 \pm 0,740$ ммоль/л, холестерина ЛНП — $5,16 \pm 0,369$ ммоль/л, триглицериды — $1,1 \pm 0,837$ ммоль/л, холестерин ЛВП — $1,24 \pm 0,478$ ммоль/л. У 11 пациентов уровень ЛНП превышал 6,4 ммоль/л. У 55 больных имелся отягощенный семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний. 9 больных на момент обследования страдали ишемической болезнью сердца, у 8 больных имелись признаки значимого стенозирующего атеросклероза сонных артерий (5 больных) и артерий нижних конечностей (3 больных). У 3 больных по данным амбулаторной карты фиксировалось наличие липоидной дуги роговицы, выявленной в молодом возрасте.

У всех пациентов был проведен расчет количества баллов по шкале ГЛК. Распределение количества баллов представлено в табл. 3.

Таким образом, у 2 больных данные обследования позволили говорить об определенной семейной гиперхолестеринемии, у 11 больных — как о возможной. Для остальных 130 больных семейная гиперлипидемия может расцениваться как вероятная. Частота определенной/возможной СГЛ по шкале ГЛК

в обследованной возрастной группе оказалась 1:296. Среди больных с определенной/возможной СГЛ у 4 проводилась гиполипидемическая терапия статинами, однако она была unsuccessful. Пациенты не достигали целевых значений ЛНП и имели плохую приверженность лечению.

Для обследованной группы больных была проведена оценка риска ССЗ по шкале SCORE, которая интегрирована в МИС с автоматическим расчетом риска по результатам диспансеризации, и калькулятору ASCVD. Высокий и очень высокий риск по шкале SCORE имели 8 больных, по шкале ASCVD — 14 больных. 11 больных были моложе 40 лет и риск оценить у них было невозможно.

Таблица 3

Оценка вероятности семейной дислипидемии по шкале ГЛК

Количество баллов по шкале ГЛК	Количество больных, n (%)
3	75 (53,1%)
4	43 (30,0%)
5	12 (8,4%)
6	9 (6,3%)
7	1 (0,7%)
8	1 (0,7%)
9	2 (1,4%)

Выявлению больных с семейной дислипидемией сегодня уделяется очень большое внимание. Это связано, с одной стороны, с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в этой группе пациентов, а с другой — с появлением новых возможностей по коррекции нарушений липидного обмена. Согласно современным рекомендациям, больные с семейной дислипидемией расцениваются как больные высокого риска, а при наличии значимых дополнительных факторов — как больные с очень высоким риском осложнений, что требует интенсивного снижения уровня липидов крови. Пациентам с СГХ с очень высоким риском (для первичной профилактики) рекомендуется снижение холестерина ЛНП не менее чем на 50% от исходного уровня с целевым значением менее 1,4 ммоль/л (менее 55 мг/дл). При недостижении целевого уровня холестерина ЛНП на фоне терапии статинами в максимальной переносимой дозе и эзетимибом к терапии могут быть добавлены ингибиторы PCSK9 [1]. Проведение скрининга таких больных рекомендуется среди пациентов с ранним дебютом ССЗ, при наличии отягощенного анамнеза ранних ССЗ, выявлении сухожильных ксантом или высокого уровня общего холестерина (выше 8 ммоль/л) и ЛНП (выше 4,9 ммоль/л).

Среди больных с ОКС доля пациентов с наличием клинических признаков СГХ наиболее высока. По данным проведенного метаанализа 22 исследований частота этого заболевания среди больных с ОКС может составлять 1:21, а в возрастной группе до 45 лет — 1:7 [7]. При этом проведение только ДНК-диагностики и диагностики на основании шкалы ГЛК показало сопоставимую частоту выявления заболевания (5 и 5,5%). Увеличение диагностической ценности скрининга может быть достигнуто при добавлении к диагностическому алгоритму оценки уровня Apo(a) [8]. Определение уровня Apo(a) особенно значимо увеличивает возможности выявления больных с СГЛ при уровне ЛНП ниже 6,5 ммоль/л, для больных с более высоким уровнем холестерина ЛНП диагностическая ценность определения этого маркера ниже [9]. Важно, что среди пациентов с диагностированной СГХ регистрируется более высокий уровень смертности, как в первый месяц после ОКС, так и при длительном наблюдении [10]. Более высокий риск ИБС и особенно ТИА и инсультов у больных с СГЛ, диагностированной на основе критериев Саймона-Брума, был выявлен в британском когортном проспективном исследовании, включавшем лиц, наблюдавшихся врачами общей практики [11].

При скрининге во взрослой популяции независимо от наличия ранее дебютировавших сердечно-сосудистых заболеваний частота диагностирова-

ния СГЛ не так высока. Например, в китайском регистре, включающем 39 205 лиц от 18 до 79 лет, частота выявления определенной/вероятной СГЛ по системе ГЛК составила 1:286 [12]. Во французском исследовании при проведении скрининга СГЛ в трех регионах на основании критериев ГЛК без генетического тестирования показана частота СГЛ 1:120 среди лиц в возрасте 34-79 лет. У 12% из них уже были выявлены ССЗ, 70% пациентов получали статины, только 13% их назначали в высоких дозах. При этом практически никто не достигал целевого уровня ЛНП, рекомендованного ранее существовавшей версией Европейских рекомендаций (1,8 ммоль/л для очень высокого риска, 2,5 ммоль/л для высокого) [13]. Это может говорить о недооценке значимости выраженной дислипидемии как фактора риска ССЗ в реальной практике. В Казахстане при скрининговом обследовании 8281 больного уровень холестерина ЛНП выше 4,9 ммоль/л был выявлен у 525 больных. Оказалось, что более 8 баллов по шкале ГЛК имели 2 больных, 6-8 баллов — еще 6 больных из этой группы [14]. В австралийском исследовании при проведении оппортунистического скрининга по обращению за исследованием уровня липидов крови среди 4943 взрослых лиц выявлено 106 больных (средний возраст $53,2 \pm 12,9$ года) с уровнем ЛНП выше 4,9 ммоль/л. Из них у 16 была выявлена определенная/вероятная СГЛ по критериям ГЛК. Таким образом, в популяции частота выявления составляет около 1:250 [15]. Эти данные наиболее близки к данным, полученным в нашем исследовании.

В целом во многих странах СГХ остается недостаточно часто диагностируемым заболеванием. Отработка путей выявления семейной дислипидемии, внедрение клинического скрининга на основании существующих алгоритмов и проведение генетического тестирования с использованием секвенирования следующего поколения позволяют выявлять большее число таких пациентов. При этом, как показал анализ клинической практики 12 стран Азиатско-Тихоокеанского региона, использование дорогостоящих методов диагностики и лечение современными гиполипидемическими препаратами, в том числе и ингибиторами PCSK9, является оправданным с точки зрения фармакоэкономики, так как позволяет существенно уменьшить затраты на лечение осложнений [16].

Нужно отметить, что в реальной практике часто используются неадекватные методы оценки риска для подобных больных. Как показало наше исследование, использование стандартной оценки риска по интегрированной в электронную медицинскую карту системе SCORE для данной категории пациентов ведет к недооценке риска. Аналогичные

данные были ранее показаны в большом международном европейском регистре больных с дислипидемиями, где у мужчин средний риск по системе SCORE был оценен в 4%, а у женщин — в 3% [17].

Необходимость выявления больных с выраженными дислипидемиями, в том числе с СГЛ, согласуется и с национальными клиническими рекомендациями, и с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 173н от 29 марта 2019 г. «Порядок проведения диспансерного наблюдения за взрослыми», в котором в отдельную группу выделены больные с высоким уровнем общего холестерина (выше 8 ммоль/л) и подчеркнута необходимость достижения у них целевых значений липидов крови. Внедрение в практику работы современных алгоритмов скрининга и использование возможностей МИС и ЛИС могут существенно облегчить эту задачу на практике.

Литература

1. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290: 140-205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
2. Martin A.C., Bell D.A., Brett T., Watts G.F. Beyond cascade screening : detection of familial hypercholesterolaemia at childhood immunization and other strategies. *Curr. opin. lipidol.* 2017; 28 (4): 321–327.
3. Минушикна Л.О., Зотова И.В., Чумакова О.С., Королева О.С., Юсавва И.К., Спешников Г.И., Затеищников Д.А. Диагностика сердечно-сосудистых заболеваний преимущественно генетического происхождения. Москва, 2018, с. 207. ISBN 978-5-6041172-3-1.
4. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2016; 37(39): 2999-3058.
5. Cooney M.T., Dudina A., Whincup P. et al. SCORE Investigators. Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2009;16:541-549.
6. Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M. et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(14): 1785-1822. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.745.
7. Kramer A.I., Trinder M., Brunham L.R. Estimating the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2019; 35(10): 1322-1331. doi: 10.1016/j.cjca.2019.06.01.
8. Sun D., Cao Y.X., Li S. et al. A modified algorithm with lipoprotein(a) added for diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Clin. Cardiol.* 2019; 42(10): 988-994. doi: 10.1002/clc.23251
9. Chan D.C., Pang J., Hooper A.J. et al. Effect of Lipoprotein(a) on the Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: Does It Make a Difference in the Clinic? *Clin. Chem.* 2019; 65(10): 1258-1266. doi: 10.1373/clinchem.2019.306738.
10. Dyrbus K., Gąsior M., Desperak P. et al. The prevalence and management of familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome in the Polish tertiary centre: Results from the TERCET registry with 19,781 individuals. *Atherosclerosis*. 2019; 288:33-41. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.899.
11. Iyen B., Qureshi N., Kai J. et al. Risk of cardiovascular disease outcomes in primary care subjects with familial hypercholesterolaemia: A cohort study. *Atherosclerosis*. 2019; 287: 8-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.017.
12. Wang Y., Li Y., Liu X. et al. The prevalence and related factors of familial hypercholesterolemia in rural population of China using Chinese modified Dutch Lipid Clinic Network definition. *BMC Public Health*. 2019; 19(1): 837. doi: 10.1186/s12889-019-7212-4.
13. Bérard E., Bongard V., Haas B. et al. Prevalence and Treatment of Familial Hypercholesterolemia in France. *Can. J. Cardiol.* 2019; 35(6):744-752. doi: 10.1016/j.cjca.2019.02.013.
14. Lunegova O.S., Mirrakhimov A.E., Hodzhiboboev E. et al. The frequency of familial hypercholesterolemia amongst patients in the outpatient clinic of the tertiary specialized cardiology center in Kyrgyzstan. *Atheroscler. Suppl.* 1. 2019; 36: 1-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.sup.2019.01.001.
15. Mirzaee S., Choy K.W., Doery J.C.G. et al. The tertiary hospital laboratory; a novel avenue of opportunistic screening of familial hypercholesterolemia. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2019; 23:100354. doi: 10.1016/j.ijcha.2019.100354.
16. Pang J., Chan D.C., Hu M. et al. Comparative aspects of the care of familial hypercholesterolemia in the «Ten Countries Study». *J. Clin. Lipidol.* 2019; 13(2):287-300. doi: 10.1016/j.jacl.2019.01.009.
17. Langlois M.R., Descamps O.S., van der Laarse A. et al. EAS-EFLM Collaborative Project. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis*. 2014; 233(1): 83-90. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.016.

Конфликт интересов отсутствует

РОЛЬ ТЕХНОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О.Ш. Ойноткинова^{1,2,4 *}, Н.А. Ермаков³, Б.Л. Шкловский⁵, Е.В.Крюков⁶, О.М. Масленникова⁴

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва,

²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения города Москвы,

³ФГБОУ ВО «Горно-Алтайский государственный университет», Горно-Алтайск,

⁴ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

⁵ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского», Красногорск,

⁶ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко», Москва

TECHNOGENIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

O.Sh. Oynotkina^{1,2,4 *}, N.A. Ermakov³, B.L. Shklovsky⁵, E.V. Kryukov⁶, O.M. Maslennikova⁴

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia,

²Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow Department of Health, Russia,

³Gorno-Altai State University, Gorno-Altai, Russia,

⁴Central State Medical Academy of Department of President Affairs, Moscow, Russia,

⁵3rd Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Russia,

⁶N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

E-mail: olga-oynotkina@yandex.ru

Аннотация

Актуальность. Вопросы медико-экологической безопасности в клинике внутренних болезней являются важной проблемой. Загрязнение атмосферного воздуха аэрополлютантами приобретает характер экологической эпидемии и становится одной из причин развития заболеваний респираторной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем, инвалидизации и потери трудоспособности. **Цель.** Изучить влияние антропогенных факторов на развитие сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, проживающих в промышленных экологически неблагоприятных районах. **Материал и методы.** Обследованы 263 мужчины и 35 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст составил 44.8±3.2 года, занятых на промышленном производстве. Проанализировано 330 историй болезни мужчин и женщин возрастного диапазона от 39 до 57 лет (средний возраст 48.9±4.9 года). **Результаты.** В группе мужчин в возрасте от 39 до 57 лет выявлена высокая распространенность метаболического синдрома в виде избыточной массы тела – 40%, ожирения – 6%, дислипидемии – 81%, артериальной гипертензии (АГ) – 62%. У 45.4% пациентов среднего возраста впервые диагностирована ишемическая болезнь сердца (ИБС). Наличие указанных факторов риска позволяет данную группу рассматривать как когорту высокого кардиоваскулярного риска, требующую динамического наблюдения. **Выводы.** У лиц молодого и среднего возрастов, проживающих и работающих в экологически неблагоприятных условиях, в программу диспансерного обследования наряду с оценкой суммарного сердечно-сосудистого риска целесообразно включать скрининг на определение уровня тяжелых металлов и поллютантов. Необходимо создание программы «Медико - экологическая безопасность, реабилитация, профилактика» с разработкой методических рекомендаций по диагностике и профилактике заболеваний, обусловленных экологическими факторами. В центрах общественного здоровья промышленных и экологически неблагоприятных районов целесообразно открытие кабинета врача-эколога, внедрение медико-экологического паспорта здоровья и проведение медицинского экоаудита.

Ключевые слова: антропогенные факторы, медико-экологическая безопасность, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания.

Abstract:

Relevance. Issues of medical and environmental safety in the clinic of internal diseases are very important. Air pollution by air pollutants is becoming an environmental epidemic and one of the reasons for the development of respiratory, endocrine, cardiovascular diseases, disability and loss of labor capacity. **Objective.** To study the effects of anthropogenic factors on the development of cardiovascular diseases in people living in industrial environmentally unfriendly areas. **Materials and methods.** The study involved 263 men and 35 women aged 18 to 65 years, the median age was 44.8 ± 3.2 years, employed in industrial production. We analyzed 330 case histories of men and women in the age range from 39 to 57 years (mean age 48.9 ± 4.9). **Results.** A high prevalence of the metabolic syndrome in the form of overweight (40%), obesity (6%), dyslipidemia (81%), arterial hypertension (AH) (62%) was observed in the group of men aged 39 to 57 years. In 45.4% of middle-aged patients, coronary heart disease (CHD) was first diagnosed. The presence of these risk factors allows to consider this group as a high cardiovascular risk cohort requiring follow-up. **Conclusions.** For young and middle-aged people living and working in environmentally unfriendly conditions, it is advisable to include

screening to determine levels of heavy metals and pollutants in the clinical examination program, along with an assessment of the total cardiovascular risk. It is necessary to create a program "Medical and Environmental Safety, Rehabilitation, Prevention" with the development of guidelines for the diagnosis and prevention of diseases caused by environmental factors. It is advisable to open an environmental doctor's office in the public health centers of industrial and ecologically unfriendly areas, introduce a medical and environmental health certificate and conduct a medical environmental audit.

Key word: anthropogenic factors, medical and environmental safety, metabolic syndrome, cardiovascular diseases.

Ссылка для цитирования: Ойроткинова О.Ш., Ермаков Н.А., Шкловский Б.Л., Крюков Е.В., Масленникова О.М. Роль техногенных факторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 37-44.

В настоящее время проблема медико-экологической безопасности становится все более актуальной. Урбанизация и научно-технический прогресс, с одной стороны, способствуют росту благосостояния людей, с другой, загрязняя окружающую среду, несут серьезные антропогенные нагрузки на здоровье человека. По заключению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «состояние здоровья населения на 49–53% определяется их образом жизни (курение, употребление алкоголя и наркотиков, характер питания, условия труда, гиподинамия, материально-бытовые условия, семейное положение и др.), на 18–22 % – генетическими и биологическими факторами, на 17–20 % – состоянием окружающей среды (природно-климатические факторы, качество объектов окружающей среды) и только на 8–10 % – уровнем развития здравоохранения (своевременность и качество медицинской помощи, эффективность профилактических мероприятий)» [1]. Обсуждая проблему влияния неблагоприятной медико-экологической обстановки (МЭО) на рост заболеваемости и инвалидизацию, мы подразумеваем состояние воздуха, воды, почвы, продуктов питания. Это обусловлено тем, что эпидемиологический анализ и многочисленные исследования, проведенные среди населения, проживающего в промышленно загрязненных районах, показали высокий процент заболеваемости по ряду нозологий [2,3]. По оценке Европейского бюро ВОЗ, в «Европейских странах на фоне экологического фактора риска отмечено сокращение ожидаемой продолжительности жизни на 8 мес., в наиболее загрязненных территориях – на 13 мес., а повышенный уровень загрязнения атмосферного воздуха ежегодно приводит к дополнительной смертности до 40 тыс. человек» [4]. По данным федерального информационного центра социально-гигиенического мониторинга, до 50 млн человек проживает под воздействием вредных веществ, превышающих гигиенические нормативы в 5 раз и более. По заключению Г.Г.Онищенко [5], «загрязнение воздуха в городах обуславливает в среднем 20% общей заболеваемости населения, составляя от 16,7% в слабо

загрязненных районах до 44,6% в сильно загрязненных мегаполисах. Ведущими загрязнителями являются формальдегид, 3,4-бенз(а)пирен, этилбензол, фенол, диоксид азота, оксид углерода, диоксид серы, свинец и его неорганические соединения. Среднее содержание тяжелых металлов в атмосфере в десятки раз превышает гигиенические нормы: свинца до 13,3 раза по сравнению с гигиеническими нормами, цинка в 4,6 раза, меди и кадмия в 3 и 1,5 раза, что становится причиной развития заболеваний бронхолегочной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной, детородной систем. Проживание в центрах размещения нефтехимии и оргсинтеза ведет к увеличению заболеваемости бронхолегочной системы в 2-3 раза, поражений кожи и слизистых оболочек в 1,5-2,0 раза» [5].

По прогнозам экспертов, при сохранении существующих техногенных нагрузок в течение последующих 20 лет доля здоровых новорожденных в популяции может снизиться до 15-20%. При этом следует учитывать тот факт, что детский контингент через определенный промежуток времени становится пациентами терапевтов, врачей общей практики и профильных специалистов с уже имеющимся хроническим заболеванием или его осложнениями. Поэтому уже в педиатрической практике необходимо учитывать медико-экологические факторы и проводить мероприятия среди детей и подростков по первичной профилактике и причинно-следственной коррекции тех или иных отклонений.

Г.Г. Онищенко считает, что не менее важное значение имеет высокий уровень загрязнения водоемов фенолом, диоксином, различными микробами, так как сопровождается токсическим поражением микробиоты кишечника и развитием дисбиоза. По его мнению, например, употребление морепродуктов, 500 г нежирной рыбы (5%) дает 1250 пкг токсикантов, что в два раза превышает допустимую суточную дозу, при этом содержащиеся метилртутные соединения поглощаясь накапливаются в организме.

Эколого-эпидемиологические исследования свидетельствуют о закономерности развития у ра-

бочих завода заболеваний эндокринной системы, хлоракне, гепатита, ослабления иммунной системы и высокого уровня смертности от онкологических заболеваний: в 17,5% возросло число случаев рака легких и гортани у мужчин, рака груди у женщин. Так, например, воздействие на организм углеводородов бензинового ряда приводит к функциональным нарушениям центральной нервной системы. В городах с развитой металлургической промышленностью взрослое население в 1,5 раза чаще страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и вклад загрязнения воздуха в ССЗ колеблется от 10,7 до 32,4%, в заболевания органов дыхания — от 20 до 50%, в 1,7 раза чаще заболеваемость органов пищеварения, в 3% раза чаще заболеваемость кожи и слизистых оболочек глаз, на 5% выше рост злокачественных новообразований [5,6].

Таким образом, анализ влияния стойких органических загрязнителей на здоровье человека показывает, какую серьезную опасность для здоровья населения представляет антропогенный экологический диссонанс. Вместе с тем, несмотря на Стокгольмскую конвенцию, подписанную в 2001 г. большинством стран мира о запрете использования технологий, в которых образуются хлорорганические соединения, проблема до сих пор далека от разрешения. По данным каталитического анализа установлено, что у лиц, проживающих вблизи химических предприятий, увеличен уровень заболеваемости ССС в 2–4 раза [7], что обусловлено, очевидно, влиянием химических загрязнителей. Риск развития инфаркта миокарда (ИМ) на 20 % выше, чем у лиц, не подверженных воздействию органических загрязнителей [8]. Наибольшая степень «химического загрязнения» организма токсичными элементами отмечена у больных ИМ, проработавших более 10 лет в контакте с производственными ксенобиотиками. По данным J.R. Tiller и соавт., между частотой госпитализаций по поводу обострения ИБС, декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), гипертонической болезни (ГБ) и уровнем повышения среднемесячной концентрации оксида углерода, диоксида азота, фенола и формальдегида в атмосферном воздухе имеется прямая корреляционная взаимосвязь [7]. На основании результатов исследований A.R. Hampel и соавт. [9] и R. Devlin и соавт. отмечено нарушение реполяризации миокарда [10], а исследование, проведенное в Лондоне, показало, что увеличение в атмосфере содержания поллютантов с сульфитным компонентом у пациентов с имплантированным кардиовертером — дефибриллятором увеличивает частоту желудоч-

ковых экстрасистол, трепетания и фибрилляции предсердий [11,12]. По данным American Heart Association [13,14], калифорнийского исследования [15], 12-летнего наблюдения в Китае [16], в Лос-Анжелесе и Германии [26, 28, 29], выявлена взаимосвязь между повышением уровня пылевых частиц с размером менее 2.5 мкм, оксида азота с утолщением комплекса интима/медиа и высоким риском сердечно-сосудистой и цереброваскулярной смертности, госпитализацией по поводу ИМ и декомпенсации ХСН. Патологическая взаимосвязь липофильных ксенобиотиков с ишемической болезнью сердца (ИБС) происходит, очевидно, через нарушение липидного метаболизма с развитием выраженной дислипидемии на фоне процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетения ферментов антиоксидантной защиты (ФАЗ) и развития стенозирующего атеросклеротического процесса [16–19]. Исследование, проведенное в Бельгии, показало, что у некурящих пациентов с сахарным диабетом каждое удвоение расстояния места проживания от крупных автомагистралей ассоциировалось со снижением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [20]. В качестве этиопатогенетического фактора рассматриваются, с одной стороны, раннее развитие атеросклеротического процесса с субклиническим течением, с другой — коагулопатии со склонностью к тромбообразованию, обусловленные токсическим оксидативным стрессом и вторичным воспалением. При этом, с одной стороны, развитие окислительного стресса является закономерным ответом организма на воздействие антропогенных факторов независимо от их природы [21, 22], с другой — сами антропогенные факторы способны повреждать сосудистую стенку с развитием генерализованной воспалительной реакции, запускающей пролиферацию гладкомышечных клеток, мышечно-эластическую гиперплазию интимы преимущественно в сосудах мелкого и среднего калибра [23–25], приводя к атеросклерозу сосудов без липидного компонента [23]. По мнению Л.В. Хрипач и соавт., продукты ПОЛ ответственны за инициацию повреждения генома клеток сосудистого эндотелия, лежащего в основе развития СС континуума [26] и раннего субклинического атеросклероза [27–29].

Таким образом, видно, что в последнее десятилетие произошла значимая смена спектра заболеваний среди населения урбанизированных мегаполисов. Увеличение заболеваемости ССС на фоне роста потребления лекарственных препаратов в ряде случаев с очевидностью свидетельствует о неэффективности проводимых методов лечения на фоне возрастающего влияния неблагоприят-

ных факторов окружающей среды. В результате большая часть заболеваний химической и физической этиологии остается не идентифицированной, не анализируются причинно-следственные закономерности и клиницистами не учитываются антропогенные факторы. В этой связи важны конкретные, научно обоснованные рекомендации по первичной профилактике тех или иных органических нарушений, ассоциированных с неблагоприятными медико-экологическими факторами. В своей работе мы проанализировали и изучили причинно-следственную закономерность в развитии ССЗ у лиц трудоспособного возраста, проживающих и занятых в экологически неблагоприятном мегаполисе и на производстве.

Цель исследования: изучить состояние липидного метаболизма, реологические показатели крови и электрическую стабильность миокарда у лиц, проживающих в условиях неблагоприятных эколого-биогеохимических зон.

Контингент и методы исследования

Обследованы 263 мужчины и 35 женщин в возрасте от 28 до 59 лет, занятых на металлургическом производстве. По данным катаннеза проанализировано 330 историй болезни мужчин и женщин возрастного диапазона 39-57 лет (средний возраст $48,9 \pm 4,9$ года). Наличие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний из анамнеза в исследуемых группах (количество пациентов и доля данных пациентов внутри группы) представлено в табл. 1. С целью исключения наследственной детерминированности ранних ССЗ у лиц молодого и среднего возраста, были проведены каскадный скрининг, изучение липидного спектра, мониторинг артериального давления (АД) и оценка состояния сократительной способности миокарда. Опрос пациентов, включенных в исследование, проводился с помощью русифицированной версии стандартного опросника ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) по следующим разделам: па-

спортные данные, социальный статус, семейный анамнез, статус курения, употребление алкоголя, оценка питания, сопутствующие заболевания, принимаемые лекарственные препараты. Учитывались антропогенные факторы, включая микроэлементы тяжелых металлов.

Содержание общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли на биохимическом автоматическом анализаторе «AU 640» (Beckman Coulter). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали путем измерения в сыворотке крови диеновых конъюгатов (ДК), шиффовых оснований (ШО) спектрофотометрически, малонового диальдегида (МДА) спектрофлуориметрически. Ферменты антиоксидантной системы (ФАОС) - α -токоферол (ТФ), супероксиддисмутазу (СОД), церулоплазмин (ЦП), каталазу (К) измеряли спектрофлуориметрически [35]. Интенсивность окислительного стресса (ИОС) оценивали по величине коэффициента, который рассчитывали по формуле:

$$K = \left(\frac{ДК_i}{ДК_n} \times \frac{МДА_i}{МДА_n} \times \frac{СО_i}{СО_n} \right) : \left(\frac{ТФ_i}{ТФ_n} \times \frac{ЦП_i}{ЦП_n} \right),$$

где обозначения с индексом i соответствуют исследуемому образцу, а обозначения с индексом n – среднему значению показателя в норме. Электрокардиографический контроль осуществляли на многоканальных электрокардиографах «Resog» фирмы «Siemens» (Германия) и Е-350 фирмы «Burdick» (США). Эхокардиографию проводили с помощью эхокардиографов «ASPEN» («Acuson», США), «Sonos 2500» («Hewlett Packard», США).

Статистический анализ проведен с использованием прикладных программ SPSS 17.0. и показателей: χ^2 , t -тест Стьюдента, критерий Фишера (F -тест) и t -критерий Даннетта. Корреляция проводилась по методу Пирсона, применялся шаговой регрессионный анализ, ROC-анализ.

Таблица 1

Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, занятых на производстве металлургического комбината, в возрасте от 28 до 55 лет

Показатель	Мужчины (n=263)		Женщины (n=35)		p
	абс.	%	абс.	%	
Наследственная отягощенность	0	0	0	0	>0.05
Курение	34	12.9	8	22.8	>0.05
Избыточная масса тела (ИМТ более 25 кг/м ²)	98	37.2	27	77.2	>0.05
Артериальная гипертензия	198	75.2	16	45.7	>0.05
Гиперхолестеринемия	135	51.3	32	91.4	>0.05

Результаты и обсуждение

При изучении процессов ПОЛ и ФАОС в 69% случаев выявлено увеличение концентрации как первичных продуктов ПОЛ - гидроперекисей в 2.3 раза ($p<0.05$), так и вторичных продуктов ПОЛ - ДК в 3.7 раза ($p<0.05$), ШО в 3.2 раза ($p<0.05$), активности МДА в 2.1 раза ($p<0.05$) при сравнении с нормальными значениями. При этом активность К плазмы была ниже нормы на 26.1% ($p<0.05$), ее термостабильной фракции - на 23.3% ($p<0.05$), СОД - на 37.6% ($p<0.05$). Содержание ТФ (3.22 мкг/мл • мг; Ме, интерквартильный размах 2.42-4.12) и ЦП (41.2 мг/100 • мл; Ме, интерквартильный размах 36.4; 48.2) в крови было в пределах нормальных значений. Интегральный показатель интенсивности окислительного стресса К был повышен на 75% ($p<0.05$). Таким образом, было обнаружено, что у пациентов, занятых на производстве с экологически неблагоприятным фоном, со временем развивается резкий дисбаланс в прооксидантно-антиоксидантной системе, сопровождающийся повышением показателей прооксидантного звена, а также снижением антиоксидантного потенциала и одновременной дискоординацией в работе антиоксидантных ферментов (снижение активности СОД, К на фоне некоторого повышения активности и отсутствия изменений неферментативного антиоксиданта ТФ).

При изучении показателей реологических свойств крови (РСК) отмечено увеличение вязкости плазмы на 18.9% ($p<0.05$) по сравнению с нормальными значениями, предела текучести на 15,2% ($p<0.05$), повышение агрегационной активности эритроцитов на 24% ($p<0.05$) по сравнению с нормой и, в меньшей степени, агрегационной активности тромбоцитов - на 14,4% ($p>0.05$), снижение индекса деформируемости эритроцитов на 15% ($p<0.05$).

При анализе липидограммы у 54% лиц в возрасте 28 лет обнаружены повышенные уровни ХС-ЛПНП, АпоВ при нормальном показате-

ле общего холестерина (ОХС) - 5.5 ммоль/л. У 18% обследуемых лиц в возрасте от 35 до 45 лет диагностированы ранний атеросклероз и ишемическая болезнь сердца (ИБС). У 77% обследованных в возрасте от 40 до 49 лет выявлены повышенные показатели общего ХС - в среднем 6.2 ± 1.3 ммоль/л, при этом у 52% отмечена умеренная гиперхолестеринемия, ОХС составил 5.9 ± 0.6 ммоль/л, у 25% - 6.9 ± 1.3 ммоль/л, а в возрасте от 50 до 59 лет в 42% случаев диагностирована выраженная ГХС с высокими показателями ОХС - 7.5 ± 2.1 ммоль/л.

У 16% продолжительность ИБС в среднем составила 4.4 ± 1.2 года. Атеросклеротическое поражение периферических артерий выявлено в 21.4% наблюдений (магистральных артерий головы в 8,9% случаев и артерий нижних конечностей в 12.5%). Ожирение II-III степени диагностировано у 31%, гипертоническая болезнь 2-й стадии - у 54% и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки - у 11% больных. Из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний наиболее частыми были избыточная масса тела - в 71% случаев, курение - в 61%, гиперхолестеринемия - в 78.5% случаев. В обследуемых группах лиц были диагностированы дисметаболическая кардиомиопатия с нарушением проводящей системы и нарушением сердечного ритма вследствие дисфункции электрической стабильности миокарда (табл. 2), пульмопатии.

Ранние проявления изменения состояния миокарда в виде нарушения реполяризации миокарда регистрируются у лиц молодого возраста с 18 - 29 лет. В возрасте от 40 до 59 лет одинаково часто у обоих полов диагностируются те или иные нарушения ритма сердца и проводимости, обусловленные метаболическими нарушениями на фоне признаков гипоксии и ишемии миокарда, дилатации или гипертрофии левого желудочка, диастолической дисфункции, у женщин чаще наблюдаются признаки стресс-реакции. Гендерным отличием является то, что если у жен-

Таблица 2

Характер и частота развития нарушений ритма сердца у обследуемых пациентов

Вид нарушения ритма сердца	Мужчины (n= 263)	Женщины (n= 35)
Суправентрикулярная тахикардия	67 (25.4%)	22 (62.8%) *
Синусовая брадикардия	28 (10.6 %)	13 (4.9%) *
Фибрилляция желудочков	14 (5.3%)	2 (5.7 %)
Впервые появившиеся частые полиморфные (одиночные и групповые) желудочковые экстрасистолы	89 (33.8%)	19 (54.2%) *

Примечание. Данные приведены в виде числа и процентного содержания от общего количества пациентов в группе; * - достоверность различий при $p<0,05$.

щин увеличение доверительного интервала происходит плавно, то у мужчин наблюдается более резкое увеличение в возрастной группе старше 40 лет. Проведение математического анализа M показывает, что с возрастом состояние сократительной способности миокарда как у женщин, так и у мужчин в целом ухудшается от нормы $x_6=0$ до уровня гипоксии $x_7=0.18$, о чем свидетельствует увеличение доверительного интервала, коррелирующее с величиной сократительной способности миокарда.

В 27% наблюдений в органах дыхания обследованных пациентов, в основном у молодых людей в возрасте от 18 до 29 лет, выявлены признаки легкой рестрикции, что требует более длительного наблюдения, так как данные признаки являются предикторами неблагоприятного прогноза по заболеваемости в будущем. С годами морфологические изменения и функциональные нарушения в легких прогрессируют от легкой рестрикции до развития обструкции. В интервале от 50 до 69 лет обнаруживается большое количество лиц с тяжелой рестрикцией.

У 30.7% лиц в возрасте 18-29 лет и у 45% в возрасте 30-39 лет отмечена тенденция к избыточной массе тела с теми или иными проявлениями метаболического синдрома в виде дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе, артериальной гипертензии. При этом выявлен дисбаланс между ПОЛ и ФАОС в виде повышения уровня МДА — 1153.9 ± 187.03 мкмоль/л, снижения уровня К — 0.332 ± 0.19 ммоль/л ($p > 0.05$), коррелирующих с показателями АД ($r = +0.64$), с ГХС ($r = +0.68$), фракцией выброса ($r = +0.56$) ($p > 0.05$), который можно охарактеризовать как проявления оксидативного стресса, отражающего влияние хронической антропогенной интоксикации на организм. В исследуемых группах стандартизованные по возрасту средние уровни ($M \pm SD$) систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) исходно находились в пределах 135.2 ± 14.1 и 86.3 ± 9.4 мм рт. ст. соответственно, при этом САД колебалось от 95 до 165 мм рт. ст., ДАД — от 60 до 115 мм рт. ст. Диапазон частоты сердечных сокращений (ЧСС) варьировал от 53 до 95 уд/мин, среднее ее значение составило 70.4 ± 9.5 уд/мин. Согласно опросу, проведенному с использованием анкеты ARIC, 55,2% обследованных имели неблагоприятный семейный анамнез в отношении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Исходно у 51.8% диагностирована АГ I-II стадии, что превышает популяционные показатели. Повышенная ЧСС > 80 уд/мин имела место у 11.5% обследованных; у 15.5% исходно

на ЭКГ присутствовали признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), у 37.9 % - нарушения реполяризации миокарда. Таким образом, наши данные согласуются с мнением ряда авторов о том, что в патогенезе дисметаболической висцеро- и кардиомиопатии значительную роль играет нарушение стабильности биологических мембран на фоне хронического антропогенного воздействия на клеточные субстанции организма и гомеостаз [30,31,35].

Катамнестический анализ 10-летней динамики факторов риска развития ССЗ у лиц, работающих на промышленном предприятии, показал увеличение распространенности АГ на 37%. При этом отмечено, что у лиц в возрасте от 18 до 29 лет наблюдается возрастание САД на 16.8 мм рт. ст. ($p < 0.0001$) против 9.8 мм рт. ст. ($p < 0.001$) у лиц в возрасте от 54 до 60 лет и ДАД на 10,8 мм рт. ст. ($p < 0.0001$) против 5.4 мм рт. ст. ($p < 0.01$). Достоверно возросло число пациентов с ЧСС > 80 уд/мин и с ЭКГ-признаками гипертрофии левого желудочка. Более выраженная тенденция с увеличением ЧСС на 3.7-5.4 уд/мин ($p < 0.0001$) отмечена также среди молодых лиц. У 27 мужчин (14,1%) зарегистрированы новые случаи сахарного диабета 2-го типа. В этой группе пациентов у 70.8% исходно имелась АГ I-II стадии, у 83.3% - ГХС, у 87.5% - семейный анамнез ранних ССЗ. У мужчин в возрасте 39-57 лет также выявлена высокая распространенность АГ - 62%, ГХС - 81%, избыточная масса тела имелась у 40%, ожирение — у 6%, у 25.4% пациентов впервые установлена ИБС. Высокая распространенность ряда факторов риска ССЗ позволяет рассматривать данную группу пациентов как когорту высокого сердечно-сосудистого риска, требующую установления причинно-следственной связи с влиянием антропогенных факторов, а также динамичного мониторинга и проведения ранних профилактических и лечебных мероприятий.

Как видно из представленного обзора данных литературы и собственных исследований, проблема загрязнения окружающей среды антропогенными компонентами, включая тяжелые металлы и другие поллютанты, их влияние на здоровье населения в целом и развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы в частности [28,29] вызывает тревогу. Полученные нами данные требуют дальнейшего персонифицированного изучения и установления причинно-следственного взаимодействия. Приоритетом клинициста является не стремление лечить больных граждан, а недопустимость рождения и проживания в экологически «нездоровой окружающей среде» больного населения, экоболезни которых с возрастом

будут только усугубляться». Следует отметить, что еще в 1972 г. экотема была отражена в Программе ООН по охране окружающей среды (ЮНЕП) в соответствии с рекомендациями Стокгольмской конференции по окружающей среде. Среди первоочередных мер были названы «санитария окружающей среды, здоровье человека, экологическое образование, профессиональная подготовка» и др. В Декларации тысячелетия ООН, принятой резолюцией 55/2 ГА ООН от 8 сентября 2000 г., «определены 8 целей развития текущего тысячелетия, одна из них — задача обеспечения экологической устойчивости» [32–34].

Таким образом, очевиден факт важности изучения влияния многочисленных антропогенных факторов риска на здоровье человека и, в частности, раннее развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы, требующий дальнейшего изучения причинно-следственных факторов и, исходя из этого, разработки комплексных методов коррекции.

Заключение

Весомый вклад в антропогенное загрязнение окружающей среды и развитие заболеваний внутренних органов вносят промышленные выбросы и отходы, органические, неорганические и металлоорганические токсиканты в городской среде и промышленно развитых мегаполисах. Проблема выявления этиологии и причинно-следственных медико-экологических взаимосвязей развития сердечно-сосудистых заболеваний требует интеграции усилий терапевтов, кардиологов и медицинских экологов. В промышленных экологически неблагоприятных районах в программу диагностических скринингов необходимо включать не только определение уровней факторов риска и оценку суммарного сердечно-сосудистого риска, но и оценку уровня загрязненности окружающей среды ксенобиотиками. Установление причинно-следственных взаимосвязей позволит идентифицировать патогенетически детерминированные механизмы влияния окружающей среды и персонализировать методы коррекции на ранних этапах функциональных отклонений. Необходимо адресное внедрение в работу специализированных реабилитационных центров экологически неблагоприятных регионов программы «Медико-экологическая безопасность, реабилитация, профилактика», предусматривающей обучение и популяризацию значимости ведения здорового образа жизни, рекомендации по биологически и функционально активному питанию, имеющему доказательную базу, а также персонализированное консультирование врачом-экологом, внедре-

ние медико-экологического паспорта здоровья, а также проведение медико-экологического аудита на рабочих местах.

Литература

1. Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения Кемеровской области: информационно-аналитический обзор. Кемерово: Кузбассвуиздат, 2011. 215 с. [Assessment of the influence of environmental factors on the health of the population of the Kemerovo region: informational and analytical review. Kemerovo: Kuzbassvuzizdat, 2011. p.215. In Russian].
2. Вельтищев Ю.Е., Фокеева В.В. Экология и здоровье детей. Химическая экотоксикология. М.: Медицина, 1996: 119-175 [Veltishchev Yu. E., Fokeeva V.V. Ecology and children's health. Chemical ecopathology. Moscow: Medicine; 1996: 119-175. In Russian].
3. Лисицын Ю.П. Общественное здоровье и управление здравоохранением: Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. с.512 [Lisitsyn Yu P. Public Health and Health Management: Textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. p.512. In Russian].
4. Ревич Б.А., Малеев В.В. Изменение климата и здоровья населения России: Анализ ситуации. М.: ЛЕНАД, 2011. с. 208 [Revich B.A., Maleev V.V. climate Change and population health in Russia: situation Analysis. Moscow: LENARD, 2011. p. 208. In Russian].
5. Онищенко Г.Г. О санитарно-эпидемиологическом состоянии окружающей среды. Гигиена и санитария. 2013; 2: 4–10. [Onishchenko G.G. on sanitary-epidemiological state of the environment. Hygiene and sanitation. 2013; 2: 4-10. In Russian]
6. Baker E. L. Jr., Landrigan P. J., Glueck C. J. et al. Metabolic consequences of exposure to polychlorinated biphenyls (PCB) in sewage sludge. Am. J. Epidemiol. 1980; 112: 553–563.
7. Tiller J.R., Schilling R. S. F., Morris J.N. Occupational Toxic Factor in Mortality from Coronary Heart Disease. Br. Med. J. 1968. 4: 407–411.
8. Сергеев А. В., Плотников Д. О. Показатели госпитализации по ишемической болезни сердца в связи с проживанием вблизи территорий, загрязненных стойкими органическими загрязнителями и другими загрязнителями. Окружающая среда. Здоровье Перспектива. 2005. С.113 [PP. Sergeev A.V., Carpenter D.O. Hospitalization rates for coronary heart disease in relation to residence near areas contaminated with persistent organic pollutants and other pollutants. Environ. Health Perspect. 2005; 113: 756-761. In Russian].
9. Hampel R., Breitner S., Zareba W. et al. Immediate ozone affects on heart rate and repolarisation parameters in potentially susceptible individuals. Occup. Environ. Med. 2012; 69: 428-436.
10. Devlin R.B., Duncan K.E., Jardim M. et al. Controlled exposure of healthy young volunteers to ozone causes cardiovascular effects. Circulation. 2012; 126: 104-111.
11. Anderson H.R., Armstrong B., Hajat S. et al. Air pollution and activation of implantable cardioverter defibrillators in London. Epidemiology. 2010; 21: 405-413.
12. Распознавание угрожающих экологических состояний. Математические методы анализа. М.: Вильямс, 2008. с.1056 [Recognition of threatening environmental conditions. Mathematical methods of analysis. Moscow: Williams, 2008. p. 1056. In Russian].
13. Brook R.D., Rajagopalan S., Pope III C.A. et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010;121(21): 2331-2378.
14. Gold D.R., Metteman M.A. New insights into pollution and the cardiovascular system 2010 to 2012. Circulation. 2013;127: 1903-1913.
15. Lipsett M.J., Ostro B.D., Reynolds P. et al. Long-term exposure to air pollution and cardiorespiratory disease in the

- California Teachers Study cohort. *Am. J. Respir. Care Med.* 2011; 184(6): 828–835.
16. Zhang P., Dong G., Sun B. et al. Long-term exposure to ambient air pollution and mortality due to cardiorespiratory disease and cerebrovascular disease in Shenyang China. *PLoS ONE.* 2011; 6: 20827.
 17. Lind P.M., Orberg J., Edlund U.B. et al. The dioxin-like pollutant PCB 126 (3,3',4,4',5-p entachlorobiphenyl) affects risk factors for cardiovascular disease in female rats. *Toxicol. Lett.* 2004; 150: 293–299.
 18. Matsusue K., Ishii Y., Ariyoshi N., Oguri K.A. Highly toxic PCB produces unusual changes in the fatty acid composition of rat liver. *Toxicol. Lett.* 1997; 91: 99–104.
 19. Schiller C.M., Adcock C.M., Moore R.A., Walden R. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and fasting on body weight and lipid parameters in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1985; 81: 356–361.
 20. Jacobs L., Emmerechts J., Hoylaerts M.F. et al. (2011). Traffic air pollution and oxidized LDL. *PloS one*; 6 (1): e16200.
 21. Глобальная экологическая перспектива (ГЕО-3). М.: Издание ЮНЕП ООН, 2008 [Global environmental Outlook (GEO-3). Moscow: UNEP UN; 2008. In Russian].
 22. Lehnert B.E., Iyer R. Exposure to low-level chemicals and ionizing radiation: reactive oxygen species and cellular pathways. *Hum. Exper. Toxicol.* 2002; 21: 65–69.
 23. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.Н. Атеросклероз — конкретная патология артерий или «унифицированное» групповое определение? Поиск причин атеросклероза: экологическая концепция. *Архив патологии.* 2006; 68 (4): 49–53 [Zerbino D.D., Solomenchuk T.N. Atherosclerosis - specific pathology of arteries or “unified” group definition? Search for causes of arteriosclerosis: ecological concept. *Archive of pathology.* 2006; 68 (4): 49–53. In Russian].
 24. Hennig B., Meerarani P., Slim R. et al. Proinflammatory properties of coplanar PCBs: in vitro and in vivo evidence. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2002; 181: 174–183.
 25. Taylor A.E. Cardiovascular Effects of Environmental Chemicals *Otolaryngology - Head and Neck. Surgery.* 1996; 114: 209–211.
 26. Хрипач Л.В., Ревазова Ю.А., Рахманин Ю.А. Роль свободнорадикального окисления в повреждении генома факторами окружающей среды. *Вестник РАМН.* 2004; 3: 16–18 [Khrpach L.V., Revazova Yu.a., Rakhmanin Yu.a. The Role of free radical oxidation in genome damage by environmental factors. *Vestnik RAMS.* 2004; 3: 16–18. In Russian].
 27. Bauer M., Moebus S., Möhlenkamp S. et al. Urban particulate matter air pollution is associated with subclinical atherosclerosis: results from the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 1803–1808.
 28. Fuks K., Moebus S., Hertel S. et al. Long-term urban particulate air pollution, traffic noise, and arterial blood pressure. *Environ. Health Perspect.* 2011; 119: 1706–1711.
 29. Künzli N., Perez L., von Klot S. et al. Investigation air pollution and atherosclerosis in humans: concepts and outlook. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2011; 53: 334–343.
 30. Lehnert B.E., Iyer R. Exposure to low-level chemicals and ionizing radiation: reactive oxygen species and cellular pathways. *Hum. Exper. Toxicol.* 2002; 21: 65–69.
 31. Боев В.М., Красиков С.И., Лейзерман В.Г., Бугрова О.В., Шарапова Н.В., Свистунова Н.В. Влияние окислительного стресса на распространенность гиперхолестеринемий в условиях промышленного города. *Гигиена и санитария.* 2007; 1: 21–25 [Boev V.M., Krasikov S.I., Leyzerman V.G., Bugrova O.V., Sharapova N.V., Svistunova N.V. Influence of oxidative stress on the prevalence of hypercholesterolemia in the industrial city. *Hygiene and sanitation.* 2007; 1: 21–25. In Russian].
 32. Weber R.A. *Information Systems Control and Public Health Service.* Pearson Education. 2008: 241–242.
 33. ООН. Детерминанты и последствия демографического роста. Т. 1, ч. 2. Женева, 2006. с. 295. UN. *Determinants and consequences of demographic growth.* Vol. 1, ch. 2. Geneva, 2006. p. 295.
 34. Наше общее будущее: Доклад Международной комиссии по окружающей среде и развитию (МКОСР). М.; 2006 [Our common future: Report of the International Commission on environment and development (ICEDD). Moscow; 2006].
 35. Ойноткинова О.Ш., Немытин Ю.В. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь. М.: Медицина; 2001 [Oynotkinova O.S., Nemytin Y.V. Atherosclerosis and abdominal ischemic disease. Moscow: Meditsina; 2001. In Russian].

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-013-00099.

Конфликт интересов отсутствует.

НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА НА НЕМОТОРНОЙ СТАДИИ

А.А. Рагимова^{1*}, М.А. Самушия¹, А.Ф. Иволгин², И.Г. Смоленцева³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого», Красногорск,

³ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ, Москва

NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS OF PARKINSON'S DISEASE IN PREMOTOR STAGE

A.A. Ragimova^{1*}, M.A. Samushiya¹, A.F. Ivolgin², I.G. Smolentseva³

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²3rd Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Russia,

³Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: ragimovaasia@gmail.com

Аннотация

Нейропсихические симптомы болезни Паркинсона являются одними из определяющих качество жизни пациента, но зачастую остаются недооцененными со стороны клиницистов, особенно в продроме заболевания, когда аффективные симптомы могут оцениваться вне связи с неврологическим заболеванием.

Цель: изучение клинических особенностей аффективных расстройств и коморбидных им патохарактерологических особенностей, манифестирующих в продроме болезни Паркинсона (БП) в течение 10-15 лет до диагностики БП, а также их влияния на приверженность к лечению.

Материалы и методы: обследованы 29 пациентов с диагностированной болезнью Паркинсона с помощью опросников [Торонтская шкала алекситимии (TAS); Личностный опросник Мини-мульт (Minimult questionnaire); Личностный опросник по критериям DSM-IV (SCID-II); Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS); Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D)], клинико-психопатологического метода со сбором объективных сведений, неврологического осмотра.

Результаты: среди больных с БП чаще диагностировались личностные преморбидные особенности кластера C (48%). Аффективные расстройства в продромальном периоде БП представлены следующими нозологиями: дистимия (13.7%), циклотимия (6.8%), рекуррентное депрессивное расстройство (34.4%), единственный депрессивный эпизод (44.8%).

Аффективные расстройства при БП характеризуются поздним началом, преобладанием тревоги, астено-апатических расстройств, а также высоким уровнем алекситимии и соматизации.

Ключевые слова: психиатрия, неврология, болезнь Паркинсона, депрессия, психоневрология, нейропсихические симптомы.

Abstract

Neuropsychiatric symptoms of Parkinson's disease are some of the factors determining the patient's quality of life, but often remain underestimated by clinicians, especially in the prodromal stage, when affective symptoms can be assessed without regard to the neurological disease.

Objective: to study the clinical characteristics of affective disorders and their comorbid pathological characteristics, manifesting in the prodromal phase of Parkinson's disease (PD) within 10-15 years before the diagnosis of PD, as well as their effect on adherence to treatment.

Materials and methods: 29 patients with diagnosed Parkinson's disease were examined using questionnaires (Toronto alexithymia scale (TAS); Minimult questionnaire; Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II); Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); Hamilton Scale for Evaluation of Depression (HAM-D)), a clinical psychopathological method with collection of objective information, a neurological examination.

Results: premorbid features of cluster C personality disorders were more often diagnosed (48%) in patients with PD. Affective disorders in the prodromal period of PD are represented by the following conditions: dysthymia (13.7%) cyclothymia (6.8%), recurrent depressive disorder (34.4%), single depressive episode (44.8%).

Affective disorders in PD are characterized by a late onset, predominance of anxiety, asthenic and apathetic disorders, as well as a high level of alexithymia and somatic symptom disorder.

Key words: psychiatry, neurology, Parkinson's disease, depression, psychoneurology, neuropsychiatric symptoms.

Ссылка для цитирования: Рагимова А.А., Самушия М.А., Иволгин А.Ф., Смоленцева И.Г. Нейропсихические симптомы болезни Паркинсона на немоторной стадии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019; 4: 45-56.

Болезнь Паркинсона (БП) встречается у 0.5–5% лиц старше 65 лет [1,2]. БП — клинически гетерогенное заболевание, что отображает неоднородность последовательности вовлечения структур головного мозга в дегенеративный процесс [3,4]. Немоторные симптомы встречаются у 60–100% пациентов с БП [5]. Согласно исследованию С. Juri (2006), немоторная манифестация заболевания присутствовала у 81.5% пациентов, 1 ведущий симптом имелся в 25.8% случаев, 2 симптома — в 25%, 3 и более симптомов — в 30.7%. Нейропсихические проявления присутствовали в 50,8% случаев, когнитивные нарушения — в 30.6%, вегетативные нарушения — у 43.5%, нарушения сна — у 54.8% пациентов [6]. По данным исследования L.M. Chahine (2014), информативными немоторными проявлениями БП являются: изменение функции обоняния, нарушения быстрой фазы сна, повышение дневной сонливости, нарушение работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также ряд нейропсихических симптомов: тревога, снижение настроения, характерологические изменения [7]. Хотя нейропсихические симптомы при БП встречаются реже, чем при деменции с тельцами Леви и болезни Альцгеймера, комплексное психиатрическое изучение больных с БП продиктовано негативным влиянием невролого-психопатологических проявлений на течение нейродегенеративного процесса, качество жизни и тяжесть симптомов БП. Пациенты с БП и с коморбидной психопатологической симптоматикой отличаются большей «хрупкостью», нежели пациенты без нее. У пациентов с БП и коморбидной психопатологической симптоматикой чаще наблюдаются парадоксальные ответы на медикаменты, а также делирии [8, 9]. У пациентов с БП зарегистрировано повышение частоты обращения за психиатрической помощью в премоторный период заболевания, а у пациентов с психическими заболеваниями повышен риск манифестации БП [10]. Несмотря на коморбидность БП и ряда психических нарушений, внимание клиницистов акцентировано на моторной сфере, а психопатологическая симптоматика остается нераспознанной, в том числе за счет симптоматического «перекрытия» психиатрических и моторных жалоб [11]. Отмечается расхождение взглядов на вопрос происхождения нейропсихических симптомов БП. С одной стороны, существует подход, основанный на делении жалоб в зависимости от действия дофаминергической терапии: симптомы периода «OFF» (период отсутствия действия препарата) и «ON» (период действия препарата). На начальных стадиях заболевания для периода «OFF» характер-

ны снижение исполнительных функций, утомляемость, тревожные и депрессивные расстройства, которые по мере прогрессирования заболевания замещаются на деменцию, болевые ощущения, выраженные тревожные расстройства. В период «ON» на ранних этапах заболевания могут отмечаться расстройства импульс-контроля, депрессия, в то время как на поздних стадиях в связи с истощением нейрогуморальных ресурсов головного мозга преобладают галлюцинаторные расстройства, психозы [12].

С другой стороны, согласно теории Н. Браак (2004), премоторные симптомы при БП возникают в среднем за 17 лет до появления первых моторных симптомов за счет поражения недофаминергической системы головного мозга и дисфункции мезокортико-лимбических и стриарных кругов [4, 7, 12–14].

Изменение личностных свойств как характеристика премоторной фазы

Особые «преморбидные» личностные черты, характерные для пациентов с БП, наблюдались разными авторами начиная с 1913 г.: описаны ананкастные, зависимые, паранойяльные и ригидные дименсии с низким эмоциональным интеллектом и склонностью к «подавлению» или вытеснению эмоциональных переживаний [15–22]. Подобные характеристики получили подтверждение при изучении рабочего маршрута больных. Будущие пациенты с БП лучше справлялись с организаторской работой, трудовой деятельностью в рамках регламентированных правил, не были склонны к творческому исполнению задания, построению теоретических концепций и обману, реже выказывали карьерные амбиции [23–29].

Согласно ретроспективным исследованиям объективного анамнеза у пациентов с БП выявлены черты самоконтроля, ригидности, интроверсии, зависимости от оценки и мнения окружающих, тревоги задолго до появления первых симптомов паркинсонизма [30, 31].

При использовании метрических инструментов данные о личностных характеристиках значительно раличались в зависимости от применяемых опросников. Так, при применении опросника Big Five Model (BFM) («Опросник большой пятерки», валидизирован в РФ) преимущественно описывались черты нейротизма и снижения характеристик экстраверсии, в то время как при применении Cloninger Psychobiological Model (CPM) («Психологическая модель Клонеджера», нет валидации в РФ) отмечалось снижение функции поиска новизны и повышение избега-

ния вредности [32–34]. Несмотря на обилие работ, использующих описанные выше опросники, отмечается редкое применение инструментов, позволяющих рассмотреть «паркинсоническую личность» в соответствии с критериями DSM [35]. По данным А. Nicoletti (2013), было отмечено накопление обсессивно-компульсивных черт у пациентов с БП по сравнению с сопоставимой по возрасту группой контроля и их распространенность увеличивалась с увеличением возраста и давности болезни. Подобное накопление обсессивно-компульсивных черт отмечается только при прогрессирующем супрануклеарном параличе, что может свидетельствовать о дисфункции лобно-стриатальных путей до начала заболевания [36, 37].

Благодаря прогрессу нейронаук стало доступно больше данных, подтверждающих прямое влияние БП на личность. Например, у пациентов с БП, не получавших терапию, подкорковая атрофия коррелировала с расторможенностью поведения, атрофия зоны островка — с апатией [38]. Типичные для пациентов с БП личностные характеристики имеют также нейрогуморальные корреляты: характеристика поиска новизны ассоциирована с дофаминергической системой, избегание ущерба — с серотонинергической активностью и функционированием орбитофронтальной, теменной и затылочной коры, зависимость от вознаграждения — с норадренергической активностью [38].

Изменения функции поиска новизны изучены и на модели формирования привычек, т.е. действий, обусловленных определенной моделью поведения (model-based decision making) [39]. При подъеме уровня дофамина (путем введения L-дopa) повышается вероятность совершения «привычных» действий, что подтверждено с помощью нейровизуализационных исследований, которые показали, что только увеличение активности латеральной префронтальной коры обуславливает привычное поведение, а повышение плотности дофамина в вентральном стриатуме увеличивает свободное от модели поведение (model-free decision making) [40, 41].

Именно нарушения в привычном поведении считаются вовлеченными в патологический процесс у пациентов с БП. Так, по данным М.Е. Sharp (2015), на модели машинного обучения показано, что у пациентов в период «OFF» ухудшалась функция оперативной памяти при сохранении функции предсказания негативного результата, исходя из окружающей обстановки. Нарушение прогнозирования отрицательного результата и увеличение реакции на него обусловлено

уменьшением ингибирующего действия серотонина на дофаминергическую систему головного мозга [39, 43].

Становление премоторной фазы БП также характеризуется изменением субъективного восприятия собственного тела, физического здоровья и собственных возможностей: пациенты с БП чаще предъявляют жалобы на слабость и утомляемость в сочетании с ощущением несостоятельности, неспособности контролировать как тело, так и собственную волю к действиям [42]. Нарушение самовосприятия у пациентов с БП коррелирует с психическим статусом пациента и включает в себя изменения во внутренней оценке энергетических резервов, нарушения в зрительном анализаторе, снижение ощущения громкости собственного голоса, притупление вкусовых и обонятельных стимулов (которые зависят не только от нарушения работы рецепторов, но от снижения пластичности дофаминергической системы в ответ на положительные стимулы) [15, 42].

Фактором, определяющим трудность диагностики изменений психической деятельности в период становления заболевания, является алекситимия (трудность распознавания как собственных, так и посторонних эмоций) — у 26% пациентов с диагностированной БП и 21% пациентов в начальной стадии заболевания [14]. Наиболее распространена «лобная» теория происхождения алекситимии, которая подтверждается нарушением выполнения зрительно-пространственных, исполнительных и невербальных заданий при нейрокогнитивном тестировании [42].

Тревога и спектр тревожных расстройств

Тревога встречается на всех этапах БП: от премоторного периода до выраженных стадий болезни [11, 45, 46]. В классическом «Эссе о дрожательном параличе» J. Parkinson была отмечена важность симптомов тревоги в динамике БП [47].

Факторами, предрасполагающими к появлению спектра тревожных расстройств у пациентов с БП, являются раннее начало БП, мужской пол, наличие выраженных симптомов постуральной нестабильности, а также высокие дозировки дофаминергической терапии. Согласно результатам эпидемиологических исследований, пациенты с БП более склонны к развитию тревожных расстройств и приему анксиолитических средств до установления диагноза по сравнению с популяцией соответствующего возраста [48]. Распространенность тревожных расстройств у пациентов с БП составляет до 60%, однако тревога остается нераспознанной за счет сходства симпто-

мов с неврологическим заболеванием и коморбидности с депрессивными расстройствами — у 92% пациентов с БП с диагностированной тревогой было выявлено депрессивное расстройство, а у 62% депрессивных пациентов с БП — тревожное расстройство [11, 30, 49, 50]. Подобное перекрытие симптомов объясняется общим нейробиологическим субстратом: дегенерацией подкорковых ядер, дофаминовых, норадренергических и серотониновых путей в контурах лобно-базальных ганглиев со специфической потерей дофаминергической и норадренергической иннервации в *locus coeruleus* и лимбической системе головного мозга [51]. Несвоевременное распознавание тревожных жалоб у склонных к соматизации пациентов ведет к повышенной обращаемости за медицинской помощью. Влияние тревоги на течение БП, качество жизни и адаптацию пациента более существенно, чем когнитивное снижение: до 67% больных БП отмечали негативное влияние тревожных расстройств на моторные симптомы [52–55]. При исследовании тревожных пациентов с БП у 36% тревога манифестировала до начала заболевания и у 64% — после постановки диагноза. До начала моторных симптомов БП паническое расстройство встречалось в 17.8%, агорофобия — в 14.4% [56, 57]. По данным исследования В.К. Gultekin (2014), у 42.5% пациентов с БП обнаружены признаки агорофобии, при этом у 8.8% ($n=3$) она существовала и до манифестации БП; у 26.5% ($n=34$) отмечались симптомы социальной фобии, из которых 16,4% получали терапию СИОЗС в домоторном периоде; у 52.9% ($n=18$) — генерализованного тревожного расстройства; у 17.6% ($n=6$) — панического расстройства [58, 59].

Аффективные расстройства

Депрессивные расстройства при БП встречаются в 20–35%, а риск возникновения за период одного года болезни составляет 18%. История депрессивных расстройств в течение 10 лет является достоверным фактором риска возникновения БП наряду с воздействием гербицидов и наследственностью [59]. В исследовании А.Ф. Leentjens (2013) показано, что депрессия в анамнезе у пациентов с БП встречалась в 9.2% по сравнению с 4% в группе контроля [60, 61]. При изучении 1358 пациентов с БП, депрессия выявлена у 14%, тогда как в 67 570 наблюдений здоровой, сопоставимой по возрасту группы контроля она встречалась только у 0.38%. Факторами риска возникновения депрессивных расстройств являются женский пол, тяжесть двигательных симптомов, трудности дозировки дофаминергических препа-

ратов, снижение когнитивных функций/деменция, психотические эпизоды, беспокойство и нарушение сна [48]. Большой депрессивный эпизод чаще отмечается до манифестации БП — в 27.8%, дистимия — в 7.8%, малая депрессия — в 7.8% наблюдений [57, 58].

Как и в случае спектра тревожных расстройств, отмечается клиническая гетерогенность депрессивных расстройств при БП, в частности, авторы выделяют расстройство адаптации как реакция в ответ на постановку диагноза, большое депрессивное расстройство, дистимию [48]. Отмечается снижение дофаминергического обмена в лимбической системе головного мозга, таламуса, уменьшение норадренергической иннервации голубого ядра, уменьшение серотониновой иннервации переднего мозга [52].

Гипомания и мания в структуре биполярного аффективного расстройства (БАР), предвещающего манифестацию БП, является редкостью, однако в литературе имеются данные о единичных клинических случаях [10, 62]. По данным зарубежной литературы, распространенность БАР варьирует от 1% в случае БАР I до 5% при БАР II, примечательно, что как маниакальные, так и гипоманиакальные эпизоды были зафиксированы больными или ухаживающими за ними лицами исключительно до манифестации моторных симптомов и не повторялись после начала дофаминергической терапии, у 3% из пациентов с БАР после манифестации БП отмечалось наступление депрессии, требующей медикаментозной терапии [63]. Своевременное выявление БАР позволяет своевременно получить информацию о повышенном риске расстройств импульсного контроля, злоупотребления препаратами, развития лекарственной гипомании [64].

Шизофрения

Шизофрения и БП — социально значимые заболевания [65]. Оба заболевания вызывают преждевременную дезадаптацию и ухудшение социального функционирования. Как для шизофрении, так и для БП характерно нарастание негативных расстройств, зачастую определяющих качество жизни и остающихся нераспознанными в ходе рутинного клинического обследования. Общими для этих двух заболеваний являются симптомы апатии, снижения мотивации, способности к инициации действия, измененная эмоциональная реактивность, которые зачастую не отображают динамики неврологических нарушений (или в случае шизофрении позитивных расстройств), а имеют собственную динамику и предвещают появление позитивных/моторных

симптомов. В качестве нейрокогнитивного субстрата появления негативных расстройств представляется теория изменения в контроле внимания за выделением основной информации из общего потока информации («salience dysregulation» англ.) [66]. Данные о сходных нарушениях в контексте головного мозга получены при нейровизуализационных исследованиях [67].

На данный момент отсутствуют данные о распространенности спектра эндогенных расстройств у пациентов с БП. При ретроспективном исследовании больных БП не обнаруживается связи между шизофренией и БП, однако при изучении больных психиатрических клиник отмечается накопление больных БП, которые до манифестации моторных симптомов обращались амбулаторно или госпитализировались в психиатрический стационар с диагнозом шизофрении. По данным Hsiu-Li Lin и соавт. (2014), 6,8% пациентов с шизофренией заболевают БП в течение 6 лет наблюдения. Своевременная диагностика дебюта неврологического заболевания крайне важна в связи с увеличением смертности у пациентов с коморбидной БП шизофренией. В качестве терапии психических расстройств у пациентов с БП в первую очередь предполагается назначение дофаминергических препаратов, а использование психотропных средств позволяет корректировать персистирующие симптомы [48].

Ниже представлены результаты собственного исследования особенностей аффективных заболеваний у пациентов в преморбиде БП, а также их личностные характеристики, предшествующие появлению моторных симптомов неврологического заболевания.

Цель исследования: изучение клинических особенностей аффективных расстройств, патохарактерологических черт у больных в продроме болезни Паркинсона в течение 10-15 лет до диагностики БП, а также их влияние на приверженность к лечению.

Задачи:

- 1) Установление преморбидной структуры личности больных аффективной патологией с последующим развитием БП.
- 2) Изучение особенностей аффективных расстройств на доманифестном этапе БП.
- 3) Уточнение особенностей клинической картины аффективных расстройств после установления диагноза БП и проявления моторных симптомов.
- 4) Изучение влияния личностных свойств и психических расстройств на приверженность к терапии.

- **Критерии включения:** информированное согласие; возраст до 85 лет при отсутствии признаков явного когнитивного снижения; 1-2.5 стадия по Хен-Яру; наличие аффективных расстройств в продромальной фазе БП за 0.5-10 лет до начала моторных признаков БП.
- **Критерии исключения:** тяжелая соматическая или психическая патология (психоз, выраженные когнитивные нарушения любого генеза); вторичная болезнь Паркинсона, развившаяся вследствие любого другого заболевания; наличие сопутствующего заболевания, требующего назначения гормонального/хирургического лечения, планируемого в период исследования.

Материалы и методы

Исследованы 29 пациентов с недавно установленным диагнозом БП, у которых в продромальном периоде за 0.5-15 лет до начала моторных симптомов были зафиксированы в анамнезе аффективные расстройства. Средний возраст больных составил 69 ± 8.3 года; мужчин 14 (48.2%), женщин 15 (51.8%). Стадии заболевания по Хен-Яру: у 20 (69%) - 2-я стадия; у 9 (31%) - 2.5 стадия. Формы заболевания БП: у 22 - смешанная, у 3 - дрожательная, у 4 - акинетико-ригидная.

Исследование проводилось с помощью опросников:

- Торонтская шкала алекситимии (TAS).
- Личностный опросник Мини-мульт (Minimult questionnaire).
- Личностный опросник по критериям DSM-IV (SCID-II).
- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).
- Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D).

При обследовании использовался клинко-психопатологический метод со сбором объективных сведений, всем пациентам проведен неврологический осмотр.

Исследование проводилось на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации.

В связи с тем, что данное исследование является пилотным и требует дальнейшего набора материала и контрольной группы, статистическая обработка полученного материала на данный момент не является возможной.

Особенности депрессий в продроме БП

У всех обследованных больных с аффективной патологией в дебюте БП отмечалось позднее



Рис. 1. Распространенность соматических симптомов в рамках депрессивных фаз у пациентов в дебюте болезни Паркинсона (n=29).

начало первого эпизода аффективной симптоматики ($59 \pm 13,6$ года). Депрессия в продроме БП носила эндореактивный характер и отличалась большой выраженностью тревожных черт: ипохондрическая тревога имела место у 22 (75.8%), моральная ипохондрия (тревога за когнитивные способности) – у 27.5%), тревога по поводу симптомов БП – у 10 (34.4%), тревога по поводу общего состояния здоровья – у 4 (13.7%), панические атаки – у 5 (17.2%) пациентов. Для многих пациентов – $n=16$ (55.1%) были характерны чувство собственной измененности, неуверенность в когнитивных функциях, потребность в поддержке близкими, неуверенность в выполнении повседневных действий, что чаще всего выступало главной причиной увольнения с работы и сужению круга деятельности задолго до манифестации первых моторных симптомов.

Ощущение неуверенности в собственных силах зачастую сочеталось с апатией и утомляемостью, которые встречались при депрессиях в продромальном периоде у 12 (41.3%) и 23 (79.3%) пациентов соответственно. Апатия – $n=12$ (41.3%) была представлена снижением интереса к окружающим событиям трудностью эмоционального вовлечения и зачастую сопровождалась утомляемостью – $n=23$ (79.3%) и раздражительностью – $n=15$ (50%), которые возникли на фоне повышенных нагрузок с тенденцией к быстрому истощению умственных и физических сил.

Снижение способности к мотивационной деятельности – $n=14$ (48.2%) также сопровождалось ухудшением настроения в продромальном периоде. Если до аффективной фазы пациенты самостоятельно планировали и осуществляли списки ежедневных дел, то на фоне снижения настроения больше ответственности перекладывали на окружающих, реже отстаивали свою точку зре-

ния, принимались за масштабные проекты.

Соматизация и алекситимия (трудность распознавания как своих переживаний, так и эмоций посторонних) встречались в рамках личностных характеристик в преморбиде, а также прослеживались в структуре депрессий в продроме БП.

По данным Торонтской шкалы алекситимии (TAS) развернутые характерологические черты алекситимии на момент осмотра наблюдались у 15 (52%), субклинические черты – у 10 (34%), не отмечалось алекситимии у 4 (14%). На фоне снижения способности к осознанию собственных аффективных симптомов на фоне снижения настроения у пациентов отмечались распространенные симптомы соматизации (см. рис. 1).

По данным HADS самоопросник тревога наблюдалась у 29 (100%) пациентов, в то время как депрессия на момент осмотра встречалась лишь в 14 (48.3%) случаях. По данным HAMD (объективный опросник) депрессия наблюдалась у 19 (65.5%) больных. Возможная причина расхождения – высокий уровень алекситимии и трудности распознавания эмоций среди пациентов с БП, что, однако, требует дальнейшего изучения на больших выборках.

Среди изученных пациентов в продроме БП были отмечены следующие варианты аффективных заболеваний: дистимия у 4 (13.7%) циклотимия у 2 (6.8%), рекуррентное депрессивное расстройство у 10 (34.4%), единственный депрессивный эпизод у 13 (44.8%).

Дистимия $n=4$ (13.7%), длительность 11.5 ± 7.2 года

Проявления инициального этапа дистимии соответствовали клинической картине тревожной депрессии, сопровождающейся вегетативными пароксизмами по типу «панических атак».

Характерна также «сосредоточенность депрессивного самосознания на соматической сфере». Во всех случаях отмечался соматизированный характер дистимии (сердцебиение, головные боли, нарушения сна, снижение аппетита, запоры, метеоризм и т.д.) и высокий риск обострения хронической соматической патологии или манифестации (впервые) соматических заболеваний (гастрит, гастродуоденит, заболевания сетчатки, ГБ, пародонтоз и т.д.). В представленных случаях наблюдаются астенодинамические нарушения на фоне тревожных расстройств (падение активности, утомляемость, вялость, снижение жизненного тонуса — «адинамическая астения» по Е.А.Осиповой).

Циклотимия $n=2$ (6.8%), длительность 5 ± 2.3 года

Клиническая картина полярных эпизодов была представлена эндореактивными симптомокомплексами. В ряду признаков циркулярной меланхолии в структуре первого депрессивного эпизода на первый план выступает витальная тоска, тревога с апатией и ангедонией с отчетливым суточным ритмом (усилением тоски в утренние часы), нарушением витальных функций (нарушение сна, снижение аппетита). Стойкий психогенный комплекс представлен доминированием ситуации потери близких, развода и т.д. со стойким персистированием тревожно-фобической симптоматики. В рамках гипоманиакального эпизода выявляется относительно равномерное, стабильное ускорение ассоциативных и моторных процессов с явлениями сенсорной гиперестезии, общим повышением витального тонуса, гиперактивностью. Наблюдается витализация аффекта с ощущением прилива сил, энергии, чувством омоложения, ощущением «сверхвозможностей». Отмечается сокращение потребности во сне (до 5–6 ч в сутки), повышенная работоспособность, расширение сферы деятельности, но в пределах конвенциональных норм. В структуре последнего депрессивного эпизода (перед диагностикой БП) выступают астенодинамические нарушения (падение активности, утомляемость, вялость, снижение жизненного тонуса) на фоне тревожных опасений, адресованных событиям будущего (предчувствие беды, боязнь неприятностей).

Рекуррентное депрессивное расстройство $n=10$ (34.4%), длительность 7 ± 3.2 года

В представленных 10 случаях (34.4%) психопатологические расстройства манифестируют после психотравмирующей ситуации (переезд, развод,

смерть близкого родственника, конфликт на работе и т.п.). В 8 случаях (27.6%) наблюдались 2 депрессивных эпизода, в 2 случаях (6.8%) — 3. Длительность первой депрессивной фазы варьировала от 3 до 14 мес. (в среднем 8.64 ± 2.39 мес.). Во всех случаях наблюдалась симптоматическая ремиссия средней длительности — 3.25 года $\pm$ 8.06 мес. Средняя длительность второй депрессивной фазы составила 14.27 ± 3.6 мес.

Последняя депрессивная фаза возникала за 10 ± 3.7 мес. до появления первых моторных симптомов.

Единственный депрессивный эпизод $n=13$ (44.8%), длительность 2 ± 0.7 года

Единственный депрессивный эпизод отличался реактивной природой и возникал после значимых психотравмирующих ситуаций (смерть родственника, увольнение с работы, развод), отличался преобладающими апатическими чертами, на фоне которых нарастала замедленность движений, появлялись психосоматические симптомы, которые длительно воспринимаются врачами-клиницистами как проявление аффективного, а не неврологического заболевания: потеря аппетита, нарушение работы ЖКТ, подъемы АД, нарушения сна. К врачу-неврологу данные пациенты попадали на фоне выраженных моторных симптомов, которые зачастую не воспринимались пациентами как что-то болезненное, а расценивались в качестве проявлений перенесенного депрессивного эпизода.

Личностные особенности

Личностные особенности были исследованы с помощью личностного опросника Мини-мульт (Minimult questionnaire) и личностного опросника по критериям DSM-IV (SCID-II).

У 13 (44.8%) пациентов при использовании SCID-II регистрировалось обсессивно-компульсивное расстройство личности, что хорошо согласуется с данными литературы, обсужденными выше в рамках настоящей публикации. Существенно реже фиксировалось истерическое расстройство личности — $n=4$ (13.8%). С примерно равной небольшой частотой также были выявлены параноидное — $n=3$ (10.3%), шизотипическое — $n=3$ (10.3%), шизоидное — $n=3$ (10.3%) и избегающее — $n=3$ (10.3%) расстройства личности.

Результаты опросника Мини-мульт (рис. 2) в целом подтверждают данные, полученные при использовании SCID-II с пиком по шкале психастении. Второй пик по шкале ипохондрии характеризует не личность как таковую, а особенность

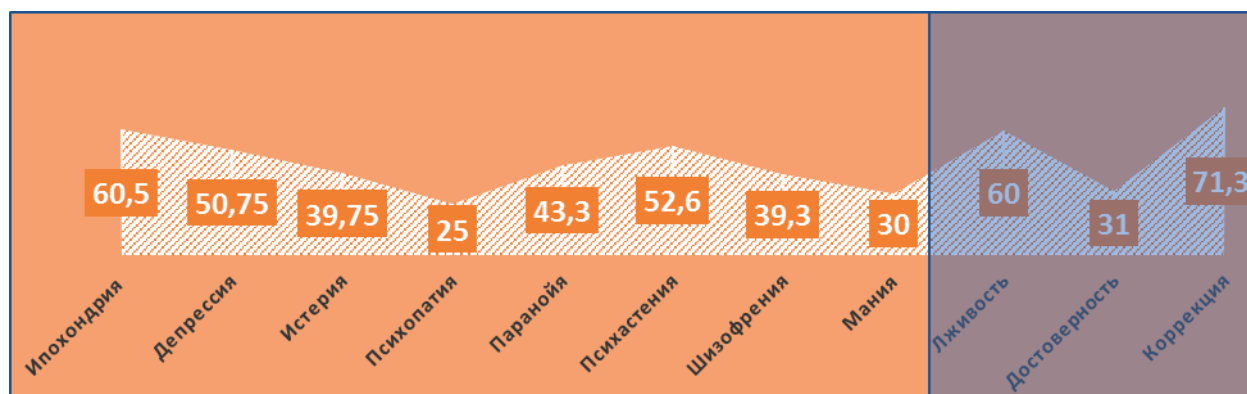


Рис. 2. Результаты опросника Мини-мульти. Среднее значение показателей для всех пациентов (n=29).

реагирования на болезнь. При этом отдельного обсуждения заслуживают пики по шкалам лживости и коррекции при относительно низком уровне шкалы достоверности. В свете особенностей личности пациентов с БП можно предположить, что такие результаты связаны не с собственно лживостью, а со склонностью давать социально приемлемые ответы и ориентироваться на общественные нормы.

Важным следствием полученных результатов является тот факт, что выявление личностных особенностей пациентов с БП должно осуществляться с привлечением клинического опроса, позволяющего скорректировать неизбежные у таких пациентов систематические искажения результатов опросников.

Расстройства сна при БП



Рис. 3. Расстройства сна при начальных стадиях БП (n=29).



Рис. 4. Реакция на диагноз болезни Паркинсона (n=29).

До включения в настоящее исследование расстройства сна были диагностированы у 5 (17.2%) пациентов, терапию по поводу расстройств сна принимали только 2 (6.8%). Столь низкие по-

казатели, вероятно, связаны с тем, что в настоящем исследовании использовалось подробное клиничко-психопатологическое обследование, которое не применялось у пациентов настоящей выборки в рутинной клинической практике.

При ретроспективной оценке было выявлено, что нарушения сна чаще формировались за несколько лет до дебюта БП — за 1-2 года в 12 наблюдениях (41.3%) и за 3-5 лет в 10 наблюдениях (34.4%), всего у 22 (75.8%) пациентов выборки, что позволяет считать их в ряде случаев одним из продромальных симптомов БП.

На момент осмотра нарушения ночного сна были отмечены у большинства пациентов — 24 (82.7%). Структура инсомнических расстройств в изученной выборке была неоднородной. Наиболее часто отмечались трудности при засыпа-

нии — у 11 (38%), пробуждения в течение ночи и ранние окончательные пробуждения регистрировались реже — у 7 (24%) и 3 (10.3%) пациентов соответственно. Наконец, в 3 (10.3%) случаях со

слов больных и их родственников были зарегистрированы симптомы, относящиеся к нарушениям поведения в REM-фазу сна: повышенная двигательная активность, снохождение, сноговорение (рис. 3).

При оценке типа реагирования на диагноз БП была выявлена высокая распространенность диссоциативного отношения к болезни. В 11 (38%) случаях регистрировались легкие диссоциативные реакции, не сопровождающиеся поведенческими нарушениями. Клинически такие реакции характеризовались так называемой «позой бравого солдата», при которой на первый план выходили наигранные сомнения в серьезности диагноза, попытки убедить себя, родственников и медицинский персонал в том, что болезнь не представляет собой существенной угрозы для благополучия. При детальном клиническом обследовании у таких пациентов все же определялись явления латентной тревоги и лабильность аффекта — транзиторные нарушения засыпания, раздражительность, избирательное избегание информации, касающейся неврологической патологии.

В 5 (17%) случаях были выявлены более тяжелые диссоциативные реакции, в структуре которых отмечались явления избегания/откладывания. Такие пациенты изредка посещали неврологов, в основном во время госпитализации в соматический стационар по другой причине, отказывались верить в поставленный диагноз. Несмотря на наличие очевидных неврологических симптомов (падения, брадикинезия, тремор), отказывались принимать терапию вопреки положительному эффекту от ее использования.

Реагирование в пределах ресурсов личности (гармоническое) было выявлено в 10 (35%) наблюдениях. У 3 пациентов (10.3%) были зарегистрированы явления ипохондрии здоровья — охотное согласие на дополнительные, в том числе ненужные, обследования, стремление получить максимально эффективное лечение, игнорирование возможных побочных эффектов терапии.

Суммарная распространенность диссоциации — $n=16$ (55%) в выборке пациентов с БП существенно превышает таковую при большинстве соматических заболеваний и сопоставима с онкологической практикой, где диссоциация регистрируется наиболее часто [68,69]. Также заслуживает упоминания тот факт, что у всех пациентов выборки в анамнезе были хронические соматические заболевания (сердечно-сосудистые, гастроэнтерологические), но даже при их большой тяжести ни у одного из пациентов не выявлено диссоциативного реагирования на них. В связи с этим высокая частота диссоциации при БП не

может быть объяснена только семантикой и тяжестью неврологической патологии, а данный вопрос заслуживает дополнительного изучения.

Приверженность к терапии

Среди пациентов настоящей выборки, у которых БП началась с психиатрических симптомов, степень приверженности к терапии была невысокой. Лишь 17 (58.6%) пациентов придерживались рекомендованной неврологом схемы приема противопаркинсонической терапии. В остальных случаях — $n=12$ (41.3%) имели место как пропуски терапии, так и манипулирование лечением со злоупотреблением дофаминергическими препаратами. При этом наиболее склонными к злоупотреблению дофаминергической терапией были пациенты с истерическими — $n=3$ (10.3%) и шизотипическими личностными чертами — $n=2$ (6.9%), обостренно ощущающие эффект от стимуляции дофаминовых рецепторов.

Назначаемая терапия после осмотра

На момент осмотра лишь 5 (17.2%) больных принимали психофармакотерапию (антидепрессивные, противотревожные препараты), остальные пациенты — $n=24$ (82.7%), несмотря на наличие показаний (депрессия, инсомния и т. д.), терапию не получали. Из этих 24 пациентов психофармакотерапия была назначена в 22 случаях (75.8%), у 2 пациентов было зарегистрировано улучшение психического статуса на фоне начала приема или коррекции противопаркинсонической терапии. С учетом анализа соотношения безопасности и эффективности пациентам назначались преимущественно антидепрессанты из группы СИОЗС (эсциталопрам, пароксетин) — $n=11$ (38%), а также тразадон (антагонист рецепторов серотонина/ингибитор обратного захвата серотонина) — $n=11$ (38%). Для коррекции тревожных расстройств и инсомнии также в малых дозах использовался кветиапин, один из двух антипсихотиков, разрешенных для применения при БП, — $n=5$ (17.2%).

Выводы

1. В группе больных с БП чаще диагностировались личностные преморбидные особенности в рамках РЛ кластера С (обсессивно-компульсивное и избегающее РЛ) — 48%, что соответствует международным публикациям.
2. Аффективные расстройства в продромальном периоде БП представлены дистимией — $n=4$ (13.7%), циклотимией — $n=2$ (6.8%), рекуррентным депрессивным расстройством

- $n=10$ (34.4%), единственным депрессивным эпизодом — $n=13$ (44.8%), что несколько больше, чем в зарубежных публикациях, где большой депрессивный эпизод отмечался в 27.8%, а дистимия — в 7.8% случаев.
3. Аффективные расстройства при БП характеризуются поздним началом, преобладанием тревоги, астенопатических расстройств, а также высоким уровнем алекситимии и соматизации.
 4. В нашем исследовании впервые была отмечена связь личностных черт и приверженности к терапии: наименее комплаентными являются пациенты с истерическими — $n=3$ (10.3%) и шизотипическими личностными чертами — $n=2$ (6.9%) из всех $n=12$ (41.4%).
 5. Была отмечена высокая распространенность диссоциативных реакций (55%) в ответ на постановку диагноза БП, сопоставимая с таковой в онкологической практике.

Литература

1. Schapira A.H.V., Chaudhuri K.R., Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017; 18(8): 509-509. doi:10.1038/nrn.2017.91.
2. Rijk M.C.D., Tzourio C., Breteler M.M. et al. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. *European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1997; 62(1): 10-15. doi:10.1136/jnnp.62.1.10.
3. Klein J., Rolinski M., Grifanti L. et al. Cortical structural involvement and cognitive dysfunction in early Parkinson's disease. *NMR Biomed.* 2018; 31(4). <https://doi.org/10.1002/nbm.3900>.
4. Braak H., Ghebremedhin E., Rüb U, Bratzke H., Tredici K.D. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004; 318(1): 121-134. doi:10.1007/s00441-004-0956-9.
5. Khagai O., Selyanina N. Comparative characteristics of non-motor manifestations of Parkinson's disease in men and women. *Med. Almanac.* 2018. doi:10.21145/2499-9954-2018-5-120-122.
6. Juri C.C., Chaná C.P. Levodopa for Parkinson's disease: What have we learned? *Rev. Med. Chil.* 2006; 134(7): 893-901.
7. Chahine L.M., Stern M.B. Characterizing Premotor Parkinson's Disease: Clinical Features and Objective Markers. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2014; 1(4): 299-306. doi:10.1002/mdc3.12062.
8. Chiu P.-Y., Tsai C.-T., Chen P.-K., Chen W.-J., Lai T.-J. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease Dementia Are More Similar to Alzheimer's Disease than Dementia with Lewy Bodies: A Case-Control Study. *PloS One.* 2016; 11(4). doi:10.1371/journal.pone.0153989.
9. Lubomski M., Rushworth R.L., Tisch S. Hospitalisation and comorbidities in Parkinson's disease: a large Australian retrospective study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 2014; 86(3): 324-330. doi:10.1136/jnnp-2014-307822
10. Lin H.-L., Lin H.-C., Chen Y.-H. Psychiatric diseases predated the occurrence of Parkinson's disease: a retrospective cohort study. *Ann. Epidemiol.* 2014; 24(3): 206-213. doi:10.1016/j.annepidem.2013.12.010.
11. Han J.W., Ahn Y.D., Kim W.-S. et al. Psychiatric Manifestation in Patients with Parkinson's Disease. *J. Korean Med. Sci.* 2018; 33(47). doi:10.3346/jkms.2018.33.e300.
12. Fuente-Fernández R.D.L. Imaging of Dopamine in PD and Implications for Motor and Neuropsychiatric Manifestations of PD. *Front. Neurol.* 2013; 4: 90. doi:10.3389/fneur.2013.00090.
13. Kim S.R., Nho J.-H., Nam J.-H. Relationships among Type-D personality, symptoms and quality of life in patients with ovarian cancer receiving chemotherapy. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2017; 39(4): 289-296. doi:10.1080/0167482x.2017.1372416.
14. Poletti M., Frosini D., Pagni C. et al. Alexithymia Is Associated with Depression in de novo Parkinson's Disease. *Psychother. Psychosom.* 2011; 80(4): 251-253. doi:10.1159/000322029.
15. Созинова Е.В. Личность пациента с болезнью Паркинсона. Лечение заболеваний нервной системы. 2010; 1(3): 29-33 [Sozinova E.V. Personality of patient with Parkinson's disease. *Lechenie zabolevanij nervnoj sistemy.* 2010; 1(3): 29-33. In Russian].
16. Poewe W. The premorbid personality of patients with Parkinson's disease. *New Vistas in Drug Research Early Markers in Parkinson's and Alzheimer's Diseases.* 1990: 23-30. doi:10.1007/978-3-7091-9098-2_4
17. Lit A.C. Man behind a mask. An analysis of the psychomotor phenomena of Parkinson's disease. *Acta Neurol. Belg.* 1968; 68: 863-874.
18. Machover S. Rorschach Study on the Nature and Origin of Common Factors in the Personalities of Parkinsonians. *Psychosom. Med.* 1957; 19(4): 332-338. doi:10.1097/00006842-195707000-00010.
19. Prichard J.S., Schwab R.S., Tillmann W.A. The Effects of Stress and the Results of Medication in Different Personalities with Parkinson's Disease. *Psychosom. Med.* 1951; 13(2): 106-111. doi:10.1097/00006842-195103000-00003
20. Booth G. Psychodynamics in Parkinsonism. *Psychosom. Med.* 1948; 10(1): 1-14. doi:10.1097/00006842-194801000-00001.
21. Sands I.J. The type of personality susceptible to Parkinson's disease, *J. Mt. Sinai Hosp.* 1942; 9: 792-794.
22. Jelliffe S.E. The Parkinsonian Body Posture. *J. Nervous. Mental. Dis.* 1940; 91(5): 663.
23. Sullivan K.L., Mortimer J.A., Wang W. et al. Occupational Characteristics and Patterns as Risk Factors for Parkinson's Disease: A Case Control Study. *J. Parkinson's Dis.* 2015; 5(4): 813-820. doi:10.3233/jpd-150635.
24. Rosen J.B., Brand M., Polzer C. et al. Moral decision-making and theory of mind in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neuropsychology.* 2013; 27(5): 562-572. doi:10.1037/a0033595
25. Gatto N.M., Bordelon Y., Gatz M., Ritz B. Personality Characteristics and Motor Skills Attributed to Occupations in Parkinson's Disease. *Cogn. Behav. Neurol.* 2011; 24(1): 18-25. doi:10.1097/wnn.0b013e318218c5eb.
26. Abe N., Fujii T., Hirayama K. et al. Do parkinsonian patients have trouble telling lies? The neurobiological basis of deceptive behaviour. *Brain.* 2009; 132(5): 1386-1395. doi:10.1093/brain/awp052.
27. Schneider J.S. Behavioral persistence deficit in Parkinson's disease patients. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14(3): 300-304. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01647.x.
28. Hooker C., Roese N.J., Park S. Impoverished Counterfactual Thinking is Associated with Schizophrenia. *Psychiatry.* 2000; 63(4): 326-335. doi:10.1080/00332747.2000.11024925.
29. Ward C.D., Duvoisin R.C., Ince S.E. et al. Parkinson's disease in 65 pairs of twins and in a set of quadruplets. *Neurology.* 1983; 33(7): 815-815. doi:10.1212/wnl.33.7.815
30. Menza M.A., Robertson-Hoffman D.E., Bonapace A.S. Parkinson's disease and anxiety: Comorbidity with depression. *Biol. Psychiat.* 1993; 34(7): 465-470. doi:10.1016/0006-3223(93)90237-8.
31. Duvoisin R.C., Eldridge R., Williams A. et al. Twin study

of Parkinson disease. *Neurology*. 1981; 31(1): 77-77. doi:10.1212/wnl.31.1.77

32. Cerasa A. Re-examining the Parkinsonian Personality hypothesis: A systematic review. *Pers. Individ. Dif.* 2018; 130: 41-50. doi:10.1016/j.paid.2018.03.045.

33. Baig F., Lawton M.A., Rolinski M. et al. Personality and addictive behaviours in early Parkinsons disease and REM sleep behaviour disorder. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 37: 72-78. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.01.017.

34. Volpato C., Signorini M., Meneghello F., Semenza C. Cognitive and Personality Features in Parkinson Disease: 2 Sides of the Same Coin? *Cogn Behav Neurol.* 2009; 22(4): 258-263. doi:10.1097/wnn.0b013e3181c12c63

35. Luca A., Nicoletti A., Mostile G., Zappia M. The Parkinsonian Personality: More Than Just a "Trait." *Front. Neurol.* 2019; 9. doi:10.3389/fneur.2018.01191.

36. Nicoletti A., Luca A., Raciti L. et al. Obsessive Compulsive Personality Disorder and Parkinson's Disease. *PLoS One.* 2013; 8(1). doi:10.1371/journal.pone.0054822.

37. Fineberg N.A., Potenza M.N., Chamberlain S.R. Probing Compulsive and Impulsive Behaviors, from Animal Models to Endophenotypes: A Narrative Review. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 35(3): 591-604. doi:10.1038/npp.2009.185.

38. Stallings M.C., Hewitt J.K., Cloninger C.R. et al. Genetic and environmental structure of the Tridimensional Personality Questionnaire: Three or four temperament dimensions? *J Personal Social Psychol.* 1996; 70(1): 127-140. doi:10.1037/0022-3514.70.1.127.

39. Heinz A. A New Understanding of Mental Disorders: Computational Models for Dimensional Psychiatry. Cambridge, MA: MIT press; 2017.

40. Wunderink L., Nieboer R.M., Wiersma D. et al. Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy. *JAMA Psychiat.* 2013; 70(9): 913. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.19.

41. Deserno L., Huys Q.J.M., Boehme R. et al. Ventral striatal dopamine reflects behavioral and neural signatures of model-based control during sequential decision making. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112(5): 1595-1600. doi:10.1073/pnas.1417219112.

42. Costa A., Peppe A., Carlesimo G.A. et al. Alexithymia in Parkinsons disease is related to severity of depressive symptoms. *Eur J Neurol.* 2006; 13(8): 836-841. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01216.x.

43. Sharp M.E., Foerde K., Daw N.D., Shohamy D. Dopamine selectively remediates 'model-based' reward learning: a computational approach. *Brain.* 2015; 139(2): 355-364. doi:10.1093/brain/awv347.

44. Sieurin J., Gustavsson P., Weibull C.E. et al. Personality traits and the risk for Parkinson disease: a prospective study. *Eur. J. Epidemiol.* 2015; 31(2): 169-175. doi:10.1007/s10654-015-0062-1.

45. Lahey B.B. Public health significance of neuroticism. *Am. Psychol.* 2009; 64(4): 241-256. doi:10.1037/a0015309.

46. Bell I.R., Amend D., Kaszniak A.W. et al. Trait shyness in the elderly: evidence for an association with Parkinson's disease in family members and biochemical correlates. *J. Geriatr. Psychiat. Neurol.* 1995; 8: 16-22.

47. Chen J.J., Marsh L. Anxiety in Parkinson's disease: identification and management. *Ther Adv Neurol. Disord.* 2013; 7(1): 52-59. doi:10.1177/1756285613495723.

48. Weisskopf M.G., Chen H., Schwarzschild M.A. et al. Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinsons disease. *Mov. Disord.* 2003; 18(6): 646-651. doi:10.1002/mds.10425.

49. Valli M., Mihaescu A., Strafella A.P. Imaging behavioural complications of Parkinson's disease. *Brain Imaging Behav.* 2017; 13(2): 323-332. doi:10.1007/s11682-017-9764-1.

50. Broen M.P.G., Narayan N.E., Kuiff M.L. et al. Prevalence of anxiety in Parkinsons disease: A systematic review and meta analysis. *Mov. Disord.* 2016; 31(8): 1125-1133. doi:10.1002/mds.26643.

51. Remy P., Doder M., Lees A. et al. Depression in Parkinsons disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain.* 2005; 128(6): 1314-1322. doi:10.1093/brain/awh445.

52. Wiesli D., Meyer A., Fuhr P., Gschwandtner U. Influence of Mild Cognitive Impairment, Depression, and Anxiety on the Quality of Life of Patients with Parkinson Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra.* 2017; 7(3): 297-308. doi:10.1159/000478849.

53. Siciliano M., Trojano L., Micco R.D. et al. Motor, behavioural, and cognitive correlates of fatigue in early, de novo Parkinson disease patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 45: 63-68. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.10.004.

54. Carrozzino D., Morberg B.M., Siri C. et al. Evaluating psychiatric symptoms in Parkinsons Disease by a clinimetric analysis of the Hopkins Symptom Checklist (SCL-90-R). *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 2018; 81: 131-137. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.10.024.

55. Timpka J., Svensson J., Nilsson M.H. et al. Workforce unavailability in Parkinsons disease. *Acta Neurol. Scandinav.* 2016; 135(3): 332-338. doi:10.1111/ane.12602.

56. Dissanayaka N.N., White E., O'Sullivan J.D. et al. The clinical spectrum of anxiety in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2014; 29(8): 967-975. doi:10.1002/nbm.3900.

57. Dissanayaka N.N., Osullivan J.D., Pachana N.A. et al. Disease-specific anxiety symptomatology in Parkinsons disease. *Int Psychogeriatr.* 2016; 28(7): 1153-1163. doi:10.1017/s1041610215002410

58. Ozdilek F.B., Bestepe E.E., Gultekin B.K. Social phobia in Parkinson's disease: Prevalence and risk factors. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014; 829. doi:10.2147/ndt.s62942.

59. Behari M., Srivastava A.K., Das R.R., Pandey R. Risk factors of Parkinsons disease in Indian patients. *J. Neurol. Sci.* 2001; 190(1-2): 49-55. doi:10.1016/s0022-510x(01)00578-0.

60. Leentjens A.F., Akker M.V.D., Metsemakers J.F. et al. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinsons disease: A register study. *Mov. Disord.* 2003; 18(4): 414-418. doi:10.1002/mds.10387

61. Schuurman A.G., Akker M.V.D., Ensink K.T. et al. Increased risk of Parkinsons disease after depression: A retrospective cohort study. *Neurology.* 2002; 58(10): 1501-1504. doi:10.1212/wnl.58.10.1501.

62. Novaretti T.M., Novaretti N., Tumas V. Bipolar disorder, a precursor of Parkinsons disease? *Dement Neuropsychol.* 2016; 10(4): 361-364. doi:10.1590/s1980-5764-2016dn1004018.

63. Kummer A., Dias F.M.V., Cardoso F., Teixeira A.L. Low frequency of bipolar disorder, dopamine dysregulation syndrome, and punding in Brazilian patients with Parkinsons disease. *Braz. J. Psychiat.* 2010; 32(1): 62-65. doi:10.1590/s1516-44462010000100012.

64. Weintraub D., David A.S., Evans A.H. et al. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinsons disease. *Mov Disord.* 2014; 30(2): 121-127. doi:10.1002/mds.26016.

65. Andlin-Sobocki P., Rossler W. Cost of psychotic disorders in Europe. *Eur. J. Neurol.* 2005; 12(s1): 74-77. doi:10.1111/j.1468-1331.2005.01198.x.

66. Winograd-Gurvich C., Fitzgerald P., Georgiou-Karistianis N., Bradshaw J., White O. Negative symptoms: A review of schizophrenia, melancholic depression and Parkinsons disease. *Brain Resh Bull.* 2006; 70(4-6): 312-321. doi:10.1016/j.brainresbull.2006.06.007.

67. Pläschke R.N., Cieslik E.C., Müller V.I. et al. On the integrity of functional brain networks in schizophrenia, Parkinsons disease, and advanced age: Evidence from connectivity-based

single-subject classification. *Hum Brain Mapping*. 2017; 38(12): 5845-5858. doi:10.1002/hbm.23763.

68. Смулевич А.Б., Иванов С.В., Мясникова Л. К., Двойников С.Ю., Самушия М.А., Петелин Д.С. Диссоциативные расстройства в онкологии: психопатология, аспекты коморбидности с расстройствами личности. *Психические расстройства в общей медицине*. 2014;3-4:4-14 [Smulevich A.B., Ivanov S.V., Mjasnikova L.K., Dvoynikov S.Ju., Samushija M.A., Petelin D.S. Dissociative disorders in oncology: psychopathology, aspects of comorbidity with personality disorders. *Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2014;3-4:4-14. In Russian].

69. Иванов С. В., Петелин Д. С. Типология нозогенных реакций с явлениями аутоагрессии (феномен откладывания) при злокачественных новообразованиях. *Психические расстрой-*

ства в общей медицине. 2016;3:17-25 [Ivanov S.V., Petelin D.S. Typology of nosogenic reactions with auto-aggression phenomena (delay phenomenon) in malignant tumors. *Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine*. 2016; 3: 17-25. In Russian].

Конфликт интересов отсутствует

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

О.А. Полякова*, Л.К. Михайлова, Ю.Е. Садовская, Е.С. Тырцева, А.С. Суюндукова
ФГБУ «Детский медицинский центр» УД Президента РФ, Москва

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS IN CHILDREN

O.A. Polyakova *, L.K. Mikhailova, Y.E. Sadovskaya, E.S. Tyrtseva, A.S. Suyundukova
Children's Medical Center of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: beresklettt@gmail.com

Аннотация

Вопросы ранней диагностики и профилактики выходят на передовые рубежи в клинической амбулаторной практике и имеют не только большое медицинское, но и социально-экономическое значение. Препятствием к своевременному выявлению мукополисахаридоза (МПС) являются: редкость нозологии, отсутствие патогномоничных признаков, прогрессирующий клинический патоморфоз с высокой клинической вариабельностью, недостаточная осведомленность о редких орфанных болезнях у широкой медицинской общественности. Целью исследования было создание панели клинических симптомов, повышающих выявляемость МПС на ранних сроках манифестации заболевания. Задачи исследования: провести анализ служб первичного выявления МПС, возраста и сроков установления диагноза; систематизировать нарушения по возрасту и клинической симптоматике, а также выделить ортопедические маркеры различных типов МПС в эволюционном аспекте. Нами разработана и апробирована в условиях Детского медицинского центра диагностическая панель для раннего выявления МПС. Основной клинический спектр симптомов МПС, включая неспецифичные на начальных этапах, с помощью которых следует расширить алгоритм диагностики и можно заподозрить мукополисахаридоз, представлен в диагностической панели.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, МПС, орфанное заболевание, дизостоз, ранняя диагностика МПС.

Abstract

The severity of the problem of the rare orphan pathology of mucopolysaccharidosis (MPS) is related, first of all, to the expansion of the possibilities of effective treatment methods. Issues of early diagnosis and prevention becomes of utmost importance in clinical outpatient practice and are not only of great medical and socio-economic significance. Obstacles to timely detection of MPS include rarity of the disorder, lack of pathognomonic signs, progressive clinical pathomorphism with high clinical variability, lack of awareness of rare orphan diseases in the broader medical community. The study goal was to create a panel of clinical symptoms that increase the detection of MPS in the early stages of disease manifestation. The study objectives were to analyze the services for primary diagnosis of MPS, age and timing of diagnosis; and systematize manifestations by age and clinical symptoms, as well as identify orthopedic markers of various types of MPS in the evolutionary aspect. We have developed and tested a diagnostic panel for the early detection of MPS in the Children's Medical Center settings. The main clinical spectrum of MPS symptoms, including non-specific ones in the initial stages, which may be used to expand the diagnostic algorithm and suspect mucopolysaccharidosis in the diagnostic panel.

Key words: mucopolysaccharidosis, MPS, orphan disease, dysostosis, early diagnosis of MPS.

Ссылка для цитирования: Полякова О.А., Михайлова Л.К., Садовская Ю.Е., Тырцева Е.С., Суюндукова А.С. Трудности диагностики мукополисахаридоза в детском возрасте. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 57-66.

Актуальность проблемы орфанных болезней в нашей стране возросла в связи с бурным развитием новых методов лечения на ранних сроках заболевания. Орфанные заболевания — редкие заболевания, затрагивающие небольшую часть популяции, которые встречаются с определенной частотой, жизнеугрожающие или хронические прогрессирующие заболевания, без лечения приводящие к смерти и инвалидизации пациента. Не существует единого, широко применяемого определения редких заболеваний, по-

рог отнесения патологии к орфанной болезни широко варьирует по разным странам и колебания составляют от 11 500 до 12 500 населения страны [1]. Мукополисахаридоз (МПС) — орфанное, полиморфное, непрерывно прогрессирующее заболевание с дебютом на первых месяцах или в первой декаде жизни. Современное название патологии — «мукополисахаридоз» — вошло в литературу с 1952 г. благодаря исследованиям G. Brante, выделившего из печени больных фракцию, содержащую гексозамин и уро-

новую кислоту, являющиеся гликозаминогликанами (ГАГ), что и определило общепринятое клиничко-биохимическое наименование этой группы болезней.

Аутосомно-рецессивный тип наследования означает, что «дефектный» ген был унаследован от обоих родителей и при этом не содержится в половых (X и Y) хромосомах, и вероятность того, что родится ребенок с МПС, составляет 25%. Даже если родители не болеют, а являются носителями, то у них могут появиться как здоровые дети, так и нездоровые. Первые признаки заболевания могут проявиться как в младенчестве, так и в подростковом возрасте. Если в семье уже был случай МПС, родителям необходимо обязательно обратиться в центр планирования беременности для прогноза рождения здорового ребенка. Пренатальная диагностика проводится путем измерения активности идуронат-2-сульфатазы в биоптате ворсин хориона на 9–11-й неделе беременности или определения спектра ГАГ в амниотической жидкости на 20–22-й неделе беременности. Диагноз подтверждается скрининг-тестом мочи, когда обнаруживается повышенный уровень ГАГ. Для пренатальной диагностики используется метод культуры фибробластов. Классифицируют МПС по типу патологически измененного лизосомного фермента обмена гликозаминогликанов и по тяжести клинической симптоматики выделяют 15 подтипов (табл. 1) [2 – 8].

Возросшая острота проблемы редких орфанных заболеваний обусловлена прежде всего расширением возможности эффективных способов лечения – с 2005 г., когда появился первый ферментзаместительный препарат для лечения МПС. Таким образом, вопросы ранней диагно-

стики и профилактики выходят на передовые рубежи в клинической амбулаторной практике и имеют не только большое медицинское, но и социально-экономическое значение. В настоящее время стали доступны высокотехнологические способы диагностики МПС: молекулярно-генетические методы, энзимодиагностика, радиологические методы (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), которые обеспечили возможность ранней верификации МПС и применения высокоэффективных методов лечения (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ферментзаместительная терапия). На сайте Минздрава РФ размещены стандарты и клинические рекомендации по диагностике и лечению МПС тип 1, МПС тип 2. В случае позднего выявления болезни в зависимости от типа МПС и соответственно при отсутствии таргетной терапии пациенты неизбежно погибают до 20-летнего возраста [9]. Выбор таргетной программы помощи зависит от типа МПС. Изучение генофенотипических корреляций и естественного течения заболевания крайне актуально для создания в дальнейшем алгоритмов мультидисциплинарного ведения пациентов [10].

По данным EURORDIS (Европейского союза организаций больных редкими заболеваниями) более 75% редких наследственных болезней манифестируют в раннем возрасте, в 65% случаев приводят к тяжелым инвалидизирующим расстройствам, часто имеют неблагоприятный прогноз. Диагностируют МПС поздно. Препятствием к своевременному выявлению МПС являются ряд факторов: редкость нозологии, отсутствие патогномичных признаков, прогрессирующий клинический патоморфоз с высокой

Таблица 1

Классификация мукополисахаридозов

Тип МПС	Дефектный фермент	Частота МПС в популяции
МПС 1-го типа – синдром Гурлер, синдром Гурлер-Шейе, синдром Шейе	α -L-идуронидаза	1 на 100 тыс. человек
МПС 2-го типа – синдром Хантера	Идуронат-сульфатаза	1 на 110 – 132.5 тыс. человек
МПС 3-го типа – синдром Санфилиппо	1. Гепаран-N-сульфатаза (A) 2. α N-ацетилглюкозаминидаза (B), 3. Ацетил-CoA-глюкозаминидацетилтрансфераза (C) 4. N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза (D)	1 на 100 – 200 тыс. человек
МПС 4-го типа – синдром Моркио типы А и В	N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (A)	1 на 76 – 216.4 тыс. человек
	β -галактозидазы (B)	Очень редко
МПС 6-го типа – синдром Марото – Лами	Арилсульфатаза В	1 на 43.3 – 1505 тыс. человек
МПС 7-го типа – синдром Слая	β -глюкуронидаза	Очень редко
МПС 9-го типа	Гиалуронидаза	Очень редко

клинической вариабельностью, недостаточная осведомленность о редких орфанных болезнях широкой медицинской общественности; клиническая гетерогенность МПС определяется не экзогенными факторами, а типами мутационных повреждений гена.

Тяжесть течения МПС зависит от интенсивности накопления ГАГ в тканях, лабораторным маркером которого служит уровень экскреции ГАГ с мочой. Вместе с тем при одном и том же типе МПС выявляется различная степень тяжести течения заболевания, не имеющая линейной зависимости от сроков начала заместительной терапии (рис. 1, 2).

У пациентов с МПС формируется типичный фенотип Гурлер, который наблюдается при многих заболеваниях, связанных с патологией лизосомальных ферментов.

Фенотип Гурлер:

- Грыжа передней брюшной стенки.
- Гротескные черты лица.
- Помутнение роговицы.
- Глухота.
- Множественный дизостоз.
- Умственная отсталость.
- Тугоподвижность в суставах.
- Висцеромегалия.

На КТ и МРТ головного мозга выявляют вен-трикуломегалию и пониженную плотность белого вещества полушарий, множественные кисты лучистого венца, мозолистого тела, гиппокампа; в области гипоталамуса часто выявляется кистозный арахноидит, вызывающий сообщающуюся гидроцефалию; расширение пространства Вирхова–Робена; гипоплазию зубовидного отростка, атлантоаксиальную нестабильность, бульбоспинальную компрессию, в ряде случаев приводящую к квадриплегии. Поражение периферической нервной системы пациентов с МПС 1, 6-го типов сопровождается двусторонним туннельным синдромом вследствие компрессии срединного нерва в результате теносиновияльного отложения мукополисахаридов. Нарушение функции срединного нерва, по мнению К. White и соавт. (2011), чаще встречается в возрасте 5 – 10 лет и у взрослых пациентов [11,12].

Цель исследования: создание панели клинических симптомов, повышающих выявляемость МПС на ранних сроках манифестации заболевания.

Задачи исследования: 1) провести анализ служб первичного выявления МПС, возраста и сроков установления диагноза; 2) систематизировать нарушения по возрасту и клинической симптоматике; 3) выделить ортопедические маркеры различных типов МПС в эволюционном аспекте.

Дизайн исследования: моноцентровое исследование клинических признаков МПС у пациен-



Рис. 1. Внешний вид пациентки 3. в 2,5 года с диагнозом: МПС 1, синдром Гурлер: множественный дизостоз: контрактуры в локтевых, тазобедренных, коленных суставах, пупочная грыжа, макроцефалия, выраженные лицевые дисморфии (выступающие лобные бугры, широкие скулы, западающая переносица, гипертелоризм, короткие носовые ходы с «вывернутыми» ноздрями, полуоткрытый рот, утолщенные губы), типичные рентгенологические изменения (платиспондилия, клиновидная деформация Th 12 позвонка, патологический кифоз позвоночника).

тов детского возраста на репрезентативном клиническом материале. Уровень доказательности – 4 (по UK Oxford версия 2009).

Материалы и методы

Работа основана на результатах обследования и лечения 63 пациентов (34 женского пола, 29 мужского пола). В группу вошли пациенты, возраст которых на момент начала наблюдений составлял от 8 мес до 45 лет (средний возраст 6,7 года). Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от типа МПС: мукополисахаридоз 1-го типа – 33 пациента, мукополисахаридоз 4-го типа – 15 пациентов, мукополисахаридоз 6-го типа – 15 пациентов. Критериями включения в группу являлись типы МПС 1, 4, 6 (табл. 2). При обследовании пациентов использованы клинический, лабораторный, инструментальные и лучевые методы. Клиническое обследование пациентов включало антропometriю, ангулометрию, функциональные тесты. Лучевые и инструментальные методы диагностики: рентгенография, КТ, МРТ, УЗИ, нейрмиография. При выявлении признаков, сходных с МПС, применяли лабораторные исследования: биохимический анализ крови, анализ мочи на наличие гликозаминогликанов. Диагноз МПС верифицировали генетически. Полученный комплекс данных подвергался статистической обработке.

Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0.05. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Исследование проводилось путем выборочного статистического наблюдения, в клинической картине ведущими клиническими проявлениями были нарушения опорно-двигательной и нервной систем.

Результаты

На 1-м уровне амбулаторно-поликлинической помощи педиатры, хирурги, ортопеды, неврологи, кардиологи фиксировали подозрение на системное заболевание и для уточнения наличия или генеза системного заболевания пациентов направляли в учреждения 3-го уровня – специализированные консультативно-диагностические центры: в Российской детской клинической больнице ФГБОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова, Морозовской детской городской клинической больницы, клинике ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им Е.М. Тареева, НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова и других учреждениях, где дифференцировали патологию и диагностировали клинически МПС. Лабораторное подтверж-

Таблица 2

Общая характеристика пациентов с МПС типов 1, 4, 6

Возраст	МПС1 (n=33)	МПС4 (n=15)	МПС6 (n=15)	Всего	Уровень P (df=2)
До 3 лет	20 (60.6%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)	25	0.0009
С 3 до 7 лет	7 (21.2%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)	17	0.5566
С 7 до 12 лет	1 (3.0%)	6 (40.0%)	9 (60.0%)	16	<0.0001
Старше 12 лет	5 (15.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0.0847
Итого пациентов ...	33	15	15	63	

Таблица 3

Распределение случаев выявления МПС у пациентов разного возраста по типу лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), в котором патология заподозрена

Возраст	Число случаев, абс.	Доля случаев, %	Заподозрен МПС в ЛПУ по месту жительства	Заподозрен МПС в профильном ЛПУ	Заподозрен МПС ортопедом
До 3 лет	30	39 %	9	21	3
С 3 до 7 лет	22	29 %	15	7	9
С 7 до 12 лет	18	24 %	15	3	10
Старше 12 лет	6	8 %	3	3	1
Всего ...	76	100%	42	34	23

дение за-
болева-
ния вы-
полняли
в ФГБНУ

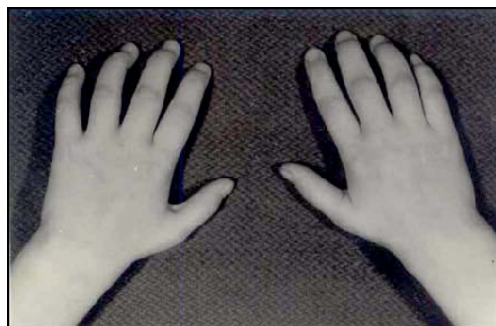
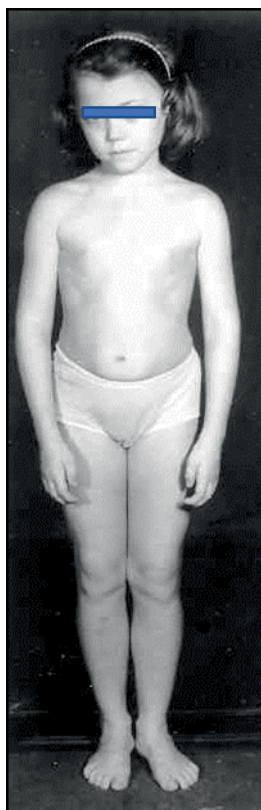


Рис. 2. Пациентка Г., 8 лет. Диагноз: МПС 1-го типа, синдром Шейе (диагноз заподозрен в ЦИТО).

Снижен рост, «укорочена» шея, выражены «крыловидные» лопатки, гиперлордоз в поясничном отделе, множественные сгибательные контрактуры суставов: локтевых 170°, коленных 160°, межфаланговых. Уплотнение стоп.

Таблица 4

Клинические проявления МПС в различные возрастные периоды

Синдромы МПС		МПС1 (n=33)	МПС4 (n=15)	МПС6 (n=15)	Всего	Уровень P (df=2)
Выявление до 3 лет						
Низкий рост	18 (54.5%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)	23	0.0013	
Отягощенный дородовой анамнез: крупный плод	5 (15.2%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	11	0.8797	
Частые респираторные инфекции	33 (100.0%)	15 (100.0%)	15 (100.0%)	63	1.0000	
Лицевые дизморфии	33 (100.0%)	12 (80.0%)	8 (53.3%)	53	0.0002	
Кардиопатия	21 (63.6%)	11 (73.3%)	12 (80.0%)	44	0.4904	
Гипертрихоз	23 (69.7%)	9 (60.0%)	12 (80.0%)	44	0.4904	
Грыжи передней брюшной стенки различной локализации	22 (66.7%)	5 (33.3%)	6 (40.0%)	33	0.0549	
Кифоз патологический грудопоясничного отдела	21 (63.6%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)	27	0.0002	
Другие формы множественного дизостоза	19 (57.6%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)	24	0.0020	
Килевидная деформация грудной клетки	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	2	0.0367	
Выявление в возрасте 3-7 лет						
Множественные контрактуры суставов конечностей	32 (97.0%)	4 (26.7%)	7 (46.7%)	43	<0.0001	
Гипермобильность кистевых суставов	0 (0.0%)	15 (100.0%)	0 (0.0%)	15	<0.0001	
Килевидная деформация грудной клетки	0 (0.0%)	13 (86.7%)	0 (0.0%)	13	<0.0001	
Низкий рост	15 (45.5%)	10 (66.7%)	15 (100.0%)	40	0.0013	
Лицевые дизморфии	8 (24.2%)	11 (73.3%)	5 (33.3%)	24	0.0047	
Стеноз позвоночного канала с явлениями миелопатии на уровне C0-C1 и Th-L (до 10 лет)	27 (81.8%)	12 (80.0%)	8 (53.3%)	47	0.0945	
Миелопатия, требующая оперативного устранения стеноза позвоночного канала	2 (6.1%)	1 (6.7%)	11 (73.3%)	14	<0.0001	

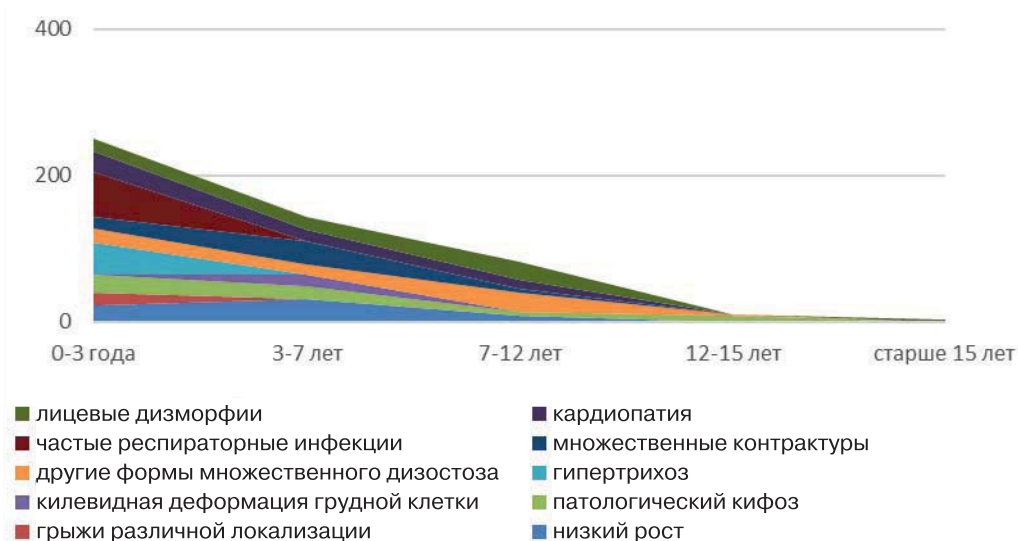


Диаграмма. Возраст выявления клинических симптомов МПС у пациентов.

«Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» (Москва).

Среди пациентов до 3 лет МПС заподозрен у 30 детей (39%), с 3 до 7 лет — у 2 (29%), с 7 до 12 лет — у 18 (24%), 12 лет и старше — у 6 (8%). В 30% случаев ортопедами различных учреждений диагноз МПС установлен впервые в жизни, из них в НМИЦ ТО им. Приорова в 8 случаях (10%), на 1-м и 2-м уровне амбулаторно-поликлинической помощи в 42 случаях, что в общей выборке составляет 55%, на 3-м уровне в 34 случаях (44%)(табл. 3).

До трех лет гораздо чаще выявляются случаи заболевания МПС типа 1 (60.6 % случаев) и МПС типа 4 (26.7 % случаев). 1/3 случаев МПС типа 4 и МПС типа 6 (33.3 %) выявляются от 3 до 7 лет. Большинство же случаев МПС типа 4 и МПС типа 6 выявляются только с 7 до 12 лет. Данные табл. 4 свидетельствуют о полиморфизме МПС: типы МПС различаются практически по всем клиническим проявлениям, кроме частых респираторных заболеваний, которые присущи всем без исключения, наличия килевидной деформации грудной клетки до 3 лет, которая встречается крайне редко, наличия лицевых дизморфий и гипермобильности кистевых суставов, которые встречаются одинаково часто в группах пациентов, которым был поставлен диагноз в разное время.

Из 17 параметров 9 имеют статистически достоверные различия. Результаты статистического анализа позволяют утверждать, что группы различаются по клиническим проявлениям, однако лицевой дизморфизм и частые респираторные инфекции типичны для пациентов со всеми типами МПС, принимающих участие в исследовании.

Сводные данные ранних клинических прояв-



Рис. 3. Рентгенограмма больной 2 лет, диагноз: МПС 1-го типа, синдром Гурлер. Укорочены и скошены гипоплазированные вертлужные впадины, уплощение головок бедренных костей.

лений МПС представлены на диаграмме.

Симптомы полиморфны и возникают в различные возрастные периоды. В перинатальном периоде обращает на себя внимание крупный плод (более 4000 г), быстрый рост на первом году жизни, паховые, пахово-мошоночные и пупочные грыжи уже при рождении, частые респираторные инфекции, ринорея и хронические инфекционные заболевания ушей и пазух носа, в том числе у детей первых трех лет жизни, гипертрихоз; при синдроме Гурлер — задержка психомоторного развития и специфический лицевой дизморфизм. К концу первого года жизни выявляют лицевые дизморфии (фенотип Гурлер): широкие скулы, западающая переносица, гипертелоризм, короткие носовые ходы с «вывернутыми» ноздрями, полуоткрытый рот, макрогlossия, толстые губы и гиперплазия десен; дефор-

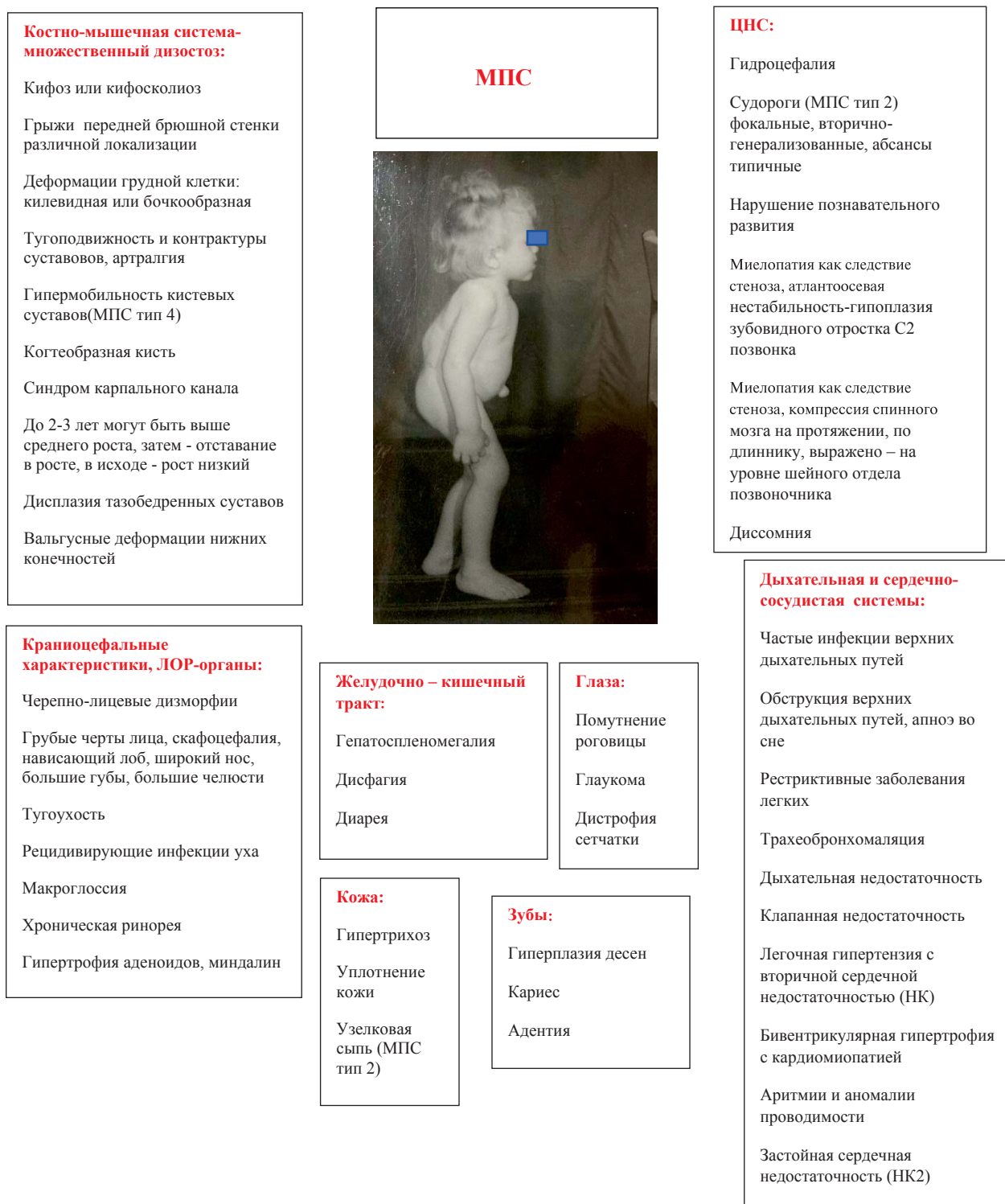


Рис. 4. Клинические признаки, позволяющие заподозрить МПС.

мации костей черепа: макрокrania, скафоцефалия, выступающие лобные бугры (см. рис.1). В 0-3 лет – множественный дизостоз (рис. 3), задержка физического развития, низкорослость, нарушение прорезывания зубов, множественный кариес, задержка психомоторного и речевого развития. В 3-7 лет – прогрессирующее помутнение роговицы, кондуктивная, нейросенсорная тугоухость, контрактуры в суставах, кифоз поясничного отдела позвоночника, дефор-

мация грудной клетки, гепатоспленомегалия, вторичные пороки сердца и усиление нарушений, характерных для предыдущего возрастного этапа, в ряде случаев – миелопатия, поражение периферической нервной системы. От 7-15 лет – прогрессирование изменений со стороны всех органов и систем: отставание в росте, множественный дизостоз, множественные контрактуры, пороки клапанов сердца, гепатоспленомегалия, синдром двигательных нарушений, вы-

званный, в том числе, поражением ЦНС — миелопатией, обусловленной компрессией спинного мозга

Обнаружение у пациента 2–3 неспецифических симптомов указывает на вероятность системного заболевания, в связи с чем целесообразно выделение клинических тревожных симптомов — по большей части ортопедических — «красных флагов» для МПС всех типов, которые можно обнаружить при первичном осмотре пациента.

Таким образом, невысокая настороженность врачей, недостаточная информированность о редкой патологии приводят к поздней диагностике МПС. Нами разработана и апробирована в условиях Детского медицинского центра диагностическая панель для раннего выявления МПС, представленная на рис. 4.

Обсуждение

Сегодня в мире насчитывается около 7000 редких заболеваний. Примерно половина из них обусловлена генетическими отклонениями. Симптомы могут быть очевидны с рождения или проявляться в детском возрасте.

Мукополисахаридоз относится к редким заболеваниям с прогрессивным типом течения, что в первую очередь определяет трудности диагностики. Выявление и диагностика мукополисахаридоза проводятся различными специалистами, при этом приоритетные позиции занимает ортопедическая служба, поскольку нарушения скелета являются облигатными при всех типах МПС [13]. В нашем исследовании первичное выявление МПС ортопедами первичного звена составило 29,5%, что свидетельствует о хорошей преемственности между специалистами различного профиля и высокой настороженности ортопедов к редкой генетической патологии. Нами впервые в РФ проанализирована структура выявления МПС по специализированным службам.

Срок установления диагноза составляет 12–18 мес. от первичного подозрения до лабораторного подтверждения МПС, по данным зарубежной литературы [14]. Длительность периода установления диагноза в РФ составляет от 3 до 10 лет, что, к сожалению, разительно отличается от зарубежных показателей.

При сравнении среднего возраста установления диагноза в нашей исследовательской группе с данными зарубежных авторов обнаружены статистически достоверные различия при синдроме Гурлер и Гурлер—Шейе. При самом тяжелом течении МПС — типе 1 (синдроме Гурлер)

средний возраст первично установленного диагноза составил 0.8 года (К. D'Aco, L. Underhill), а в нашей группе — 2.1 года; при синдроме Гурлер—Шейе — 3.8 года, в нашей группе — 5.8 года, при легком течении МПС — синдроме Шейе — 9.4 года, в нашей группе — 9 лет [15]. Возможно, данные сроки связаны скорее с поздним выявлением, чем с ретардированным стартом МПС, и не связаны с этнической и популяционной вариативностью.

Список заболеваний при проведении дифференциального диагноза различных научно-практических подразделений также отличается — в нашей группе дифференцировали в 69% с детским церебральным параличом (спастические формы — диплегия, тетрапарез), спондилоэпифизарной дисплазией, ревматоидным артритом, болезнью Легга—Кальве—Пертеса, задержкой психомоторного развития, а также с дисплазией тазобедренных суставов (1-й год жизни), лизосомными болезнями накопления: муколипидозами, α -маннозидозом, множественной сульфатазной недостаточностью (грудной возраст). В иностранной литературе список представлен артрогрипозом, артритами различной этиологии, склеродермией, дермато/полимиозитом, остеоартрозом [16].

Среди клинического многообразия наиболее значимыми и часто ранними симптомами являются **нарушения опорно-двигательной системы**: сниженный рост, множественный дизостоз с контрактурами, патологический фиксированный кифоз (формируется с 6 — 12 мес жизни) [11,17], карпальный туннельный синдром, а с момента вертикализации появляются вальгусные деформации нижних конечностей [18 — 22], что соотносится с установленными нами ортопедическими отклонениями.

Со стороны внутренних органов выявляют грыжи различной локализации, гепатоспленомегалию, пороки сердца, поражение легких, при котором развивается обструктивное и рестриктивное поражение дыхательной системы. Бронхиальная обструкция вызывается сужением дыхательных путей из-за отложения ГАГ в слизистой оболочке, и трахеобронхомаляция, служащая причиной острой обструкции или коллапса дыхательных путей. Рестриктивная дыхательная недостаточность связана с деформацией и нарушением эластичности грудной клетки, нарушением формирования позвоночника [23]. Вовлечение нервной системы — неотъемлемая составляющая клинического патоморфоза МПС. Наибольшую угрозу жизни при МПС представляет поражение центральной нервной системы, спинного мозга

вследствие стеноза позвоночного канала на различных уровнях. Нестабильность шейного отдела позвоночника, деформации позвоночника приводят к стенозу позвоночного канала, компрессии спинного мозга [24, 25].

По нашим наблюдениям, сроки появления, степень выраженности симптомов и характер течения процесса совпадают с данными литературы, но отличаются сроки выявления ранних симптомов и длительность установления диагноза, т.е. специалисты не связывают разрозненные неспецифические симптомы с возможной манифестацией МПС.

Неспецифические признаки МПС часто выявляются в детской популяции, но мы обращаем внимание, что именно их сочетание повышает диагностическую выявляемость МПС. Нет ни одного клинического признака, который неопровержимо свидетельствовал о МПС у пациента (см. рис. 4).

Заключение

Учитывая полиморфизм нозологии, настаивать должно именно сочетание нескольких неспецифических клинических и рентгенологических признаков.

Анализ большой репрезентативной выборки детей с МПС ($n = 63$) позволил прийти к заключению, что у ортопедов наиболее высокая клиническая настороженность по выявлению МПС. Вместе с тем, к сожалению, выявляется МПС в поздние сроки и средний возраст диагностирования патологии существенно отличается от аналогичного показателя в зарубежных клиниках.

Основной клинический спектр симптомов МПС (включая неспецифические на начальных этапах, с помощью которых следует расширить алгоритм врачебного поиска), который позволяет заподозрить орфанное заболевание, представлен в диагностической панели (см. рис. 4).

Оценка ребенка с МПС должна носить многокомпонентный характер, не фиксировать внимание при осмотре на отдельно взятом признаке, а стремиться найти объяснение или связь нескольких неспецифических или патологических симптомов по различным системам, т.е. необходимо собирать в единый симптомокомплекс все клинические проявления, чтобы заподозрить генетический синдром. Значительная роль в диагностике МПС отводится специалистам, длительно наблюдающим ребенка: амбулаторно-поликлинической службе, участковым педиатрам, семейным врачам.

Литература

1. McGabe C., Claxton K., Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity. *BMJ*. 2005; 331: 1016-1019.
2. Hamosh A., Scott A.F., Amberger J.S. et al. Online Mendelian Inheritance In Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res*. 2005; 33: D514.
3. Бучинская Н.В., Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., Калашикова О.В., Часнык В.Г. и др. Скелетные проявления при мукополисахаридозах разных типов. *Генети ортопедии*. 2014; 2: 81-90 [Buchinskaja N.V., Kostik M.M., Chikova I.A., Isupova E.A., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G. et al. Skeletal manifestations for mucopolysaccharidoses of different types. *Genij ortopedii*. 2014; (2): 81-90. In Russian].
4. Parini R., Deodato F., Di Rocco M. et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis I-Hurler. *Orphanet J. Rare Dis*. 2015; 12: 112. doi: 10.1186/s13023-017-0662-9.
5. Young I.D., Harper P.S. Incidence of Hunter's syndrome. *Hum. Genet*. 1982; 60 (4): 391-392.
6. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum. Genet*. 1997; 101 (3): 355-8.
7. Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J. et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum. Genet*. 1999. 105 (1-2): 151-156.
8. Zhang W.M., Shi H.P., Meng Y. et al. Postnatal and prenatal diagnosis of mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2008; 46(6): 407-410.
9. Волков М.В., Меерсон Е.М., Нечволодова О.Л., Самойлова Л.И. Юкина Г.П. Наследственные системные заболевания скелета. *АМН СССР - М.: Медицина*; 1982. с 231- 270 [Volkov M.V., Meerson E.M., Nechvolodova O.L., Samoilova L.I. Yukina G.P. Hereditary systemic diseases of the skeleton. *USSR Academy of Medical Sciences - Moscow: Medicine*; 1982. p. 231-270. In Russian].
10. Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю., Семьякина А.Н., Вашакмадзе Н.Д., Гамзатова А.И., Михайлова С.В. и др. Современные подходы к лечению синдрома Хантера. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (4): 324-332 [Zakharova E.Y., Voskoboeva E.Y., Semyachkina A.N., Vashakmadze N.D., Gamzatova A.I., Mikhailova S.V. et al. Current Approaches to the Treatment of Hunter Syndrome. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(4):324-332. In Russian] doi: 10.15690/pf.v15i4.1947.
11. White K.K. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. 2011; 50: 26-33. doi:10.1093/rheumatology/ker393.
12. Escolar M.L., Jones S.A., Shapiro E.G. et al. Practical management of behavioral problems in mucopolysaccharidoses disorders. *Mol Genet Metab*. 2017; 122: 35-40. doi:10.1016/j.ymgme.2017.09.010.
13. Link B., de Camargo Pinto L.L., Giugliani R. et al. Orthopedic manifestations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) enrolled in the Hunter Outcome Survey. *Orthop. Rev. (Pavia)*. 2010; 2(2): e16.
14. Burton BK, Giugliani R. Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *Eur J Pediatr*. 2012; 171(4): 631-639.
15. D'Aco K., Underhill L., Rangachari L. et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I registry. *Eur. J. Pediatr*. 2012; 171(6): 911-919.
16. Lehman T., Miller N., Norquist B., Underhill L., Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. 2011; 50: v41-v48.
17. Yasin M.N., Sacho R., Oxborrow N.J. et al. Thoracolumbar kyphosis in treated mucopolysaccharidosis 1 (Hurler syndrome). *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014; 39 (5):381-387. doi:10.1097/BRS.0000000000000157.
18. Giugliani R., Harmatz P., Wraith J.E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. 2007; 120(2):405-418. doi:10.1542/peds.2006-2184.

19. Hendriksz C.J., Harmatz P., Beck M. et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab.* 2013; 110(1-2): 54-64. doi:10.1016/j.ymgme.2013.04.002.
20. Vinchon M., Cotten A., Clarisse J. et al. Cervical myelopathy secondary to Hunter syndrome in an adult. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 1995; 16(7):1402-1403.
21. Solanki G.A., Lo W.B., Hendriksz C.J. MRI morphometric characterisation of the paediatric cervical spine and spinal cord in children with MPS IVA (Morquio-Brailsford syndrome). *J. Inherit Metab. Dis.* 2013; 36(2): 329-337. doi:10.1007/s10545-013-9585-3.
22. Beck M., Arn P., Giugliani R. et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med.* 2014; 16(10):759–765. doi: 10.1038/gim.2014.25
23. Semenza G.L., Pyeritz R.E. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine (Baltimore).* 1988; 67: 209-219.
24. Whitley C.B. The mucopolysaccharidoses. In: Beighton P editor. *McKusick's Heritable disorders of connective tissue.* St Louis: Mosby; 1993 . p 367-499.
25. Valayannopoulos V., Wijburg F.A. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology.* 2011; 50(5): 49-59. doi:10.1093/rheumatology/ker396.

Конфликт интересов отсутствует

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ ПОСЛЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ХИРУРГИИ

Т.А. Чернышенко, Ф.В. Ненахов, О.С. Ковалева*,
М.Г. Мамаджанян, А.М. Данилов, А.В. Сопина, Т.Н. Сумеди, Н.Р. Черткова
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

STRUCTURAL ABNORMALITIES IN THE OVARIAN TISSUE IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC DISORDERS AFTER USING CURRENT METHODS OF INTRAUTERINE SURGERY

T.A. Chernishenko, F.V. Nenahov, O.S. Kovaleva *,
M.G. Mamadjanyan, A.M. Danilov, A.V. Sopina, T. N. Sumedi, N. R. Chertkova
Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia

E-mail: replikaciya1987@mail.ru

Аннотация

Органосохраняющие методы лечения доброкачественных гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) в постменопаузе (абляция и резекция эндометрия) обладают высокой эффективностью, практически не имеют противопоказаний к выполнению. Однако в старших возрастных группах чаще, чем в репродуктивном периоде, возникают истинные опухоли яичников, 85% из них являются доброкачественными. У пациенток в постменопаузе после органосохраняющих внутриматочных операций остается вероятность возникновения патологических процессов в яичниках. В связи с чем целью исследования явилось определение тактики ведения пациенток в постменопаузе на основании оценки состояния яичников и причин возникновения рецидивов гиперпластических процессов эндометрия после внутриматочных хирургических вмешательств по поводу доброкачественной патологии эндометрия. Обследованы 93 пациентки в постменопаузе с доброкачественными ГПЭ, основную группу составили 63 больные, которым были выполнены различные методы абляции эндометрия, в группу сравнения были включены 30 пациенток, которым была произведена гистероскопия с механическим удалением патологического очага. На до- и послеоперационном этапе изучались эхографическое состояние эндометрия, яичников, концентрация ФСГ и эстрадиола. Анализ динамического наблюдения за больными не выявил значимых изменений объема овариальной ткани и концентрации ФСГ и эстрадиола между группами. Истинные опухоли яичников выявлены у 12 (12.9%) из 93 больных. Исходя из результатов проведенного исследования выявлено, что метод воздействия на эндометрий не влияет на структурные и функциональные изменения ткани яичников, возникновение рецидивов ГПЭ в постменопаузе не связано с появлением истинных опухолей яичников. Методом выбора хирургического лечения в случае рецидивов ГПЭ у больных в постменопаузе после абляции эндометрия должна являться гистерэктомия с придатками.

Ключевые слова: абляция эндометрия, гиперпластический процесс эндометрия, опухоль яичника, постменопауза.

Abstract

Organ-preserving methods of treatment of benign endometrial hyperplastic disorders (EHD) in postmenopausal women (endometrial ablation and resection) are highly effective, and have practically no contraindications. However, true ovarian tumors occur in older age groups more often than in the reproductive period, 85% of them being benign. There is still the probability of ovarian abnormalities in postmenopausal patients who underwent organ-preserving intrauterine surgeries. In this regard, the study objective was to determine the management tactics based on an assessment of the condition of the ovaries and causes of recurrence of endometrial hyperplastic disorders in postmenopausal patients after intrauterine surgery for benign endometrial disorder.

We examined 93 postmenopausal patients with benign EHD, the main group consisted of 63 patients who underwent various methods of endometrial ablation, and the comparison group included 30 patients who underwent hysteroscopy with mechanical removal of the abnormal lesion.

At the pre- and postoperative stages, the echographic state of the endometrium, ovaries, FSH and estradiol levels were studied.

Analysis of the follow-up of patients did not reveal any significant changes in the ovarian tissue volume and FSH and estradiol levels between the groups. True ovarian tumors were detected in 12 (12.9%) of 93 patients.

The study results demonstrated that the method of treatment did not affect the structural and functional changes in the ovarian tissue, the occurrence of relapses in the postmenopausal women was not associated with development of true ovarian tumors. The

surgical method of choice for recurrent EHD in postmenopausal patients after endometrial ablation should be a hysterectomy with removal of appendages.

Key words: endometrial ablation, endometrial hyperplastic disorder, ovarian tumor, postmenopause.

Ссылка для цитирования: Чернышенко Т.А., Ненахов Ф.В., Ковалева О.С., Мамаджанян М.Г., Данилов А.М., Сопина А.В., Сумеди Т.Н., Черткова Н.Р. Структурные изменения яичников у пациенток в постменопаузе с гиперпластическими процессами эндометрия после современных методов внутриматочной хирургии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 67-72.

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) в структуре заболеваний женщин в постменопаузе занимают лидирующие позиции, достигая 15–40%, и не имеют тенденции к снижению [1-3]. Своевременная диагностика и адекватное лечение ГПЭ в постменопаузе являются профилактикой рака эндометрия.

Современные подходы в лечении ГПЭ предусматривают на 1-м этапе удаление патологического очага под контролем гистероскопии, на 2-м этапе применяется гормонотерапия, абляция эндометрия (как гистероскопическая, так и негистероскопическая), гистерэктомия.

Абляция эндометрия в лечении ГПЭ в последние годы востребована, что обусловлено многими факторами: появлением аппаратуры, невозможностью адекватного проведения гормональной терапии из-за наличия выраженных экстрагенитальных заболеваний, а также изменением психологии женщин старших возрастных групп, нежеланием и в ряде случаев категорическим отказом от проведения радикальных (органоуносящих) операций [4-7].

В то же время у пациенток в постменопаузе после органосохраняющих внутриматочных операций остается вероятность возникновения патологических процессов в яичниках. По данным литературы известно, что в этих возрастных группах чаще, чем в репродуктивном периоде, возникают истинные опухоли яичников, 85% из них являются доброкачественными [8-10]. У пациенток старших возрастных групп преобладают эпителиальные опухоли, их доля значительно возрастает после 40 лет — с 15.8 до 42.2% [11, 12].

До настоящего времени не решен вопрос об объеме хирургического лечения доброкачественной патологии эндометрия в постменопаузе, целесообразности проведения радикальных операций с удалением яичников и органосохраняющих вмешательств. В доступной литературе мы не встретили данные о влиянии внутриматочной хирургии, особенно различных видов энергий, на структуру и функцию яичников, что является актуальным, учитывая высокую эффективность и приемлемость современных методов внутриматочной хирургии.

Цель исследования: определить тактику ведения больных в постменопаузе на основании оценки со-

стояния яичников и причин возникновения рецидивов гиперпластических процессов эндометрия у пациенток в периоде постменопаузы после внутриматочных хирургических вмешательств по поводу доброкачественной патологии эндометрия определить тактику ведения больных.

Материалы и методы

В исследование были включены 93 пациентки в постменопаузе с ГПЭ, которым были выполнены различные методы современной внутриматочной хирургии. Критериями исключения послужили: наличие истинных опухолей яичников на момент взятия под динамическое наблюдение, атипическая гиперплазия и аденокарцинома эндометрия по данным гистологического заключения, острые воспалительные заболевания.

Основную группу составили 63 пациентки, которым были выполнены различные виды абляции эндометрия: баллонная абляция эндометрия — 13 (14.1%) больным, тотальная электрохирургическая резекция — 20 (21.5%), субтотальная электрохирургическая резекция — 19 (20.4%), лазерная абляция эндометрия (процедура ELITT) — 11 (11.8%) пациенткам.

Группу сравнения составили 30 (32.2%) пациенток в постменопаузе, которым по поводу ГПЭ было выполнено механическое удаление патологического очага под контролем гистероскопии без последующего назначения гормональной терапии.

Негистероскопические методики абляции эндометрия (баллонная и лазерная абляция эндометрия) проводились через 14–21 день после гистероскопии, отдельного диагностического выскабливания и получения результатов гистологического исследования.

Кровяные выделения на фоне постменопаузы были поводом для обследования и госпитализации у 20 (31.7%) из 63 пациенток основной группы, в группе сравнения — у 12 (40%), у остальных больных ГПЭ был выявлен по результатам ультразвукового исследования органов малого таза.

Виды патологии эндометрия у обследованных больных представлены на рис. 1.

На рис. 1 видно, что более чем у двух третей больных в постменопаузе были полипы эндоме-

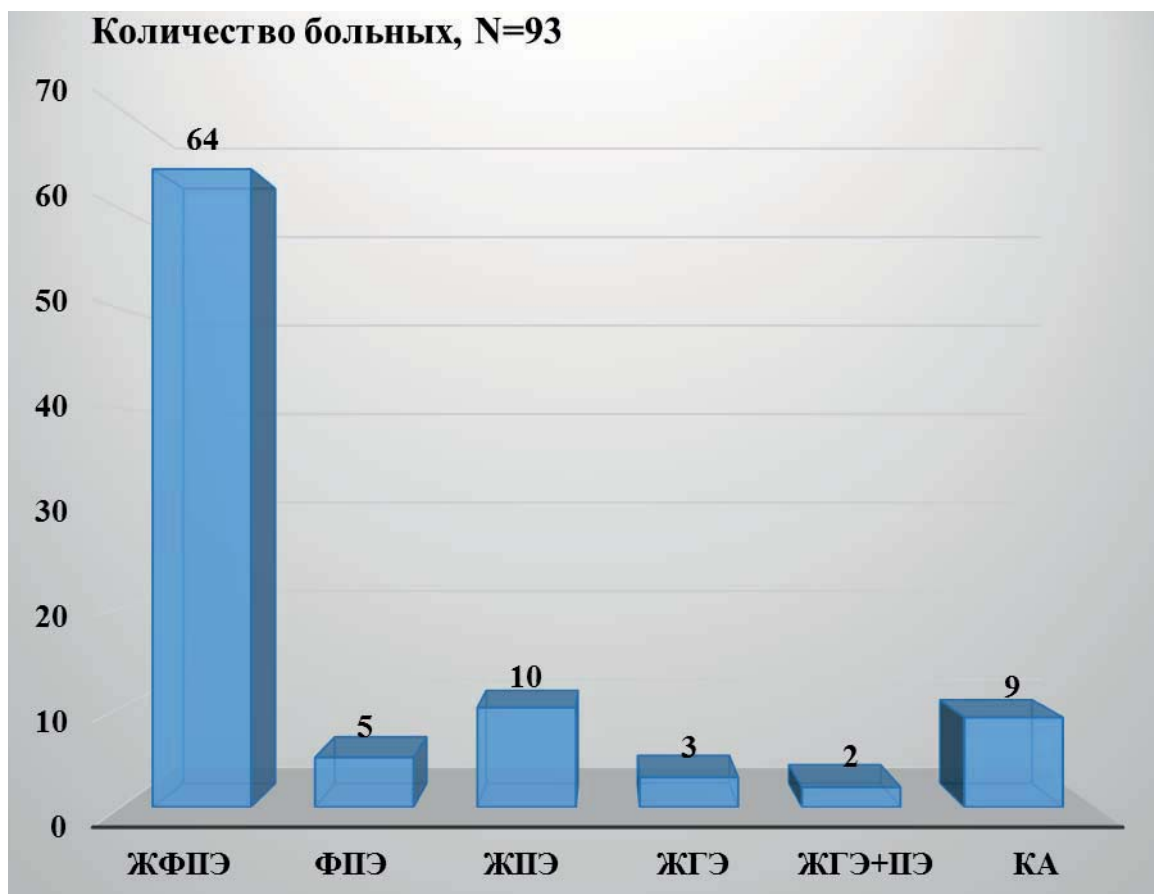


Рис. 1. Результаты гистологических исследований у обследованных больных с ГПЭ в постменопаузе, которым выполнены современные методики внутриматочной хирургии.

ЖФПЭ – железисто-фиброзный полип эндометрия; **ФПЭ** – фиброзный полип эндометрия; **ЖПЭ** – железистый полип эндометрия; **ЖГЭ** – железистая гиперплазия эндометрия; **КА** – кистозная атрофия эндометрия.

трия (84.9%), у 5 из 7 пациенток с гистероскопической картиной гиперплазии эндометрия в постменопаузе при гистологическом исследовании диагноз был подтвержден, причем у двух из них ЖГЭ сочеталась с ЖПЭ, у остальных при гистологическом исследовании определялись изолированные ЖПЭ. Ни у одной из наблюдаемых пациенток при гистологическом исследовании малигнизации патологического процесса в эндометрии не выявлено.

У всех пациенток, помимо стандартного общеклинического и гинекологического обследования, были использованы различные методы диагностики. Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось в регламентированные сроки, через 3, 6, 12 мес., 2 года и при длительности наблюдения более 5 лет. У больных при выявлении в динамике структурных изменений в яичниках проводились исследования крови на онкологический маркер СА 125. До проведения хирургического лечения и спустя год после определяли концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола в сыворотке крови у обследованных больных (по стандартным методикам).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакетов Microsoft Office 2010 для статистической обработки материала - Microsoft Excel (версия 7.0) и программы статистической обработки материала Statistica (версия 6.0). Различия считались достоверными при $p < 0.05$. Для оценки качественных величин был выбран критерий Хи-квадрат Пирсона.

Результаты и обсуждение

Размеры яичников у обследованных пациенток в постменопаузе до лечения были сопоставимы, несмотря на различную продолжительность этого возрастного периода.

Оценивая состояние яичников у пациенток после проведенного лечения при динамическом наблюдении, достоверное уменьшение овариальной ткани выявили спустя 5 лет после абляции эндометрия у больных в поздней постменопаузе.

При сравнении концентраций эстрадиола и ФСГ до лечения у пациенток в постменопаузе без ГПЭ и с наличием патологических изменений в эндометрии достоверных отличий не обнаружено, однако статистически значимыми были снижение концентрации эстрадиола и повышение

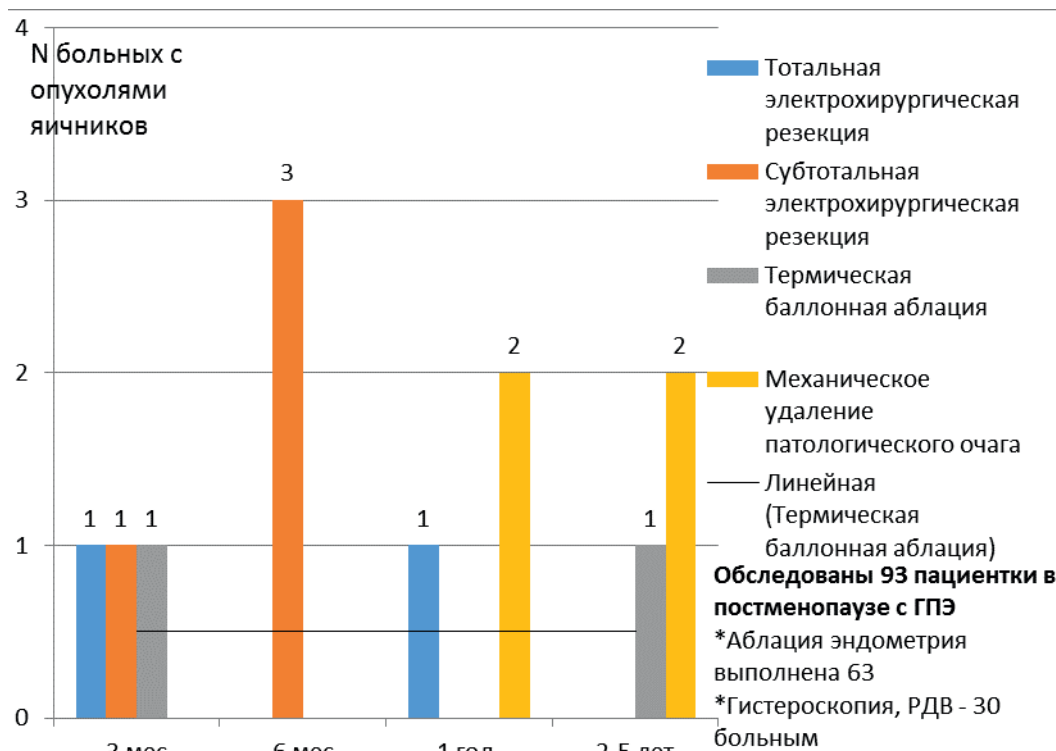


Рис. 2. Сроки возникновения истинных опухолей в постменопаузе в зависимости от метода лечения.

ФСГ с увеличением продолжительности постменопаузы, что соответствует физиологии постменопаузы.

При динамическом наблюдении после проведенных методов внутриматочной хирургии концентрация эстрадиола снижалась, а ФСГ увеличивалась, без статистической значимости, как после абляции эндометрия, так и после механического удаления патологического очага.

Таким образом, анализ динамического наблюдения за больными в периоде постменопаузы, перенесшими различные методы абляции эндометрия и механическое удаление патологического очага по поводу ГПЭ, не выявил значимых изменений объема овариальной ткани и концентрации ФСГ и эстрадиола между группами.

В ходе наблюдения за обследованными больными структурные изменения в яичниках выявлены у 12 (12.9%) из 93 больных, из них после абляции эндометрия опухоли яичников возникли у 8 (12.7%) из 63 пациенток, после гистероскопии с механическим удалением патологического очага — у 4 (13.3%) из 30. На рис. 2 представлены сроки возникновения опухолей яичников и их количество в зависимости от метода лечения.

Как видно на рис. 2, в постменопаузе опухоли яичников возникали в различные сроки и после всех проведенных методов лечения, в количественном соотношении достоверно не отличаясь от варианта воздействия на эндометрий.

Учитывая выявленные при ультразвуковых исследованиях объемные образования яичников, 7 из 8 больных в постменопаузе из основной группы были прооперированы в объеме гистерэктомии с придатками.

В группе сравнения опухоли яичников в различные сроки были выявлены у 4 (13.3%) из 30 наблюдаемых больных, у одной из них на фоне рецидива ГПЭ спустя 1 год после лечения.

На рис. 3 представлены морфологические варианты опухолей яичников у пациенток в периоде постменопаузы после современных методов внутриматочной хирургии.

Как видно на рис. 3, у 6 (50%) из 12 наблюдаемых новообразования яичников относились к группе опухолей стромы полового тяжа и гиперпластических процессов ткани яичников.

При анализе статистической значимости отличий выявлено, что у больных в постменопаузе после абляции эндометрия и механического удаления патологического очага по поводу ГПЭ метод хирургического лечения не влияет на появление структурных изменений в яичниках (критерий Хи-квадрат 0.007, уровень значимости $p > 0.05$).

При оценке эффективности использованных видов внутриматочной хирургии в нашем исследовании у пациенток в постменопаузе было отмечено, что эффективность лазерной абляции составила 91%, термической баллонной абляции — 69%, тотальной электрохирургической резекции эндо-

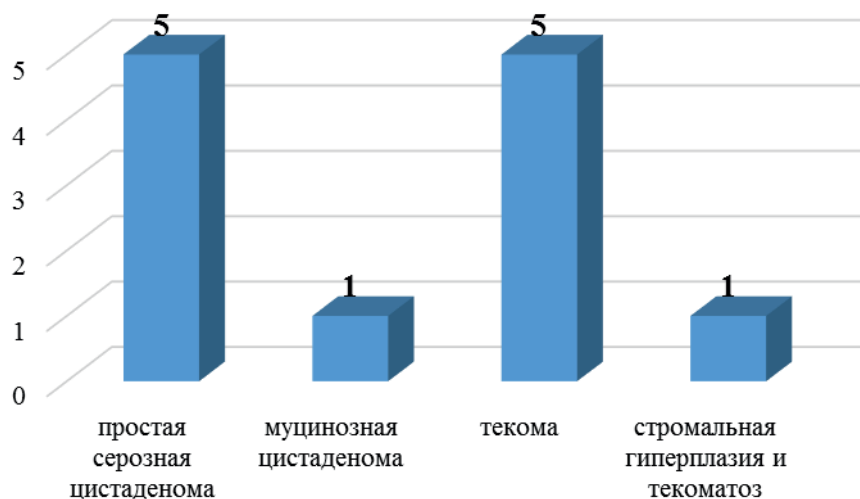


Рис. 3. Морфологические варианты опухолей яичников, возникших у пациенток в постменопаузе после внутриматочных хирургических вмешательств.



Рис. 4. Характер вида патологии эндометрия у больных в периоде постменопаузы при рецидиве ГПЭ в зависимости от метода внутриматочной хирургии.

метрия — 80%, субтотальной резекции — 84%. У пациенток группы сравнения эффективность гистероскопии с применением механического удаления патологического очага составила 77%.

Рецидивы ГПЭ в постменопаузе были отмечены у 18 (19.3%) из 93 обследованных пациенток и выявлялись при различной продолжительности наблюдений, однако чаще всего в сроки от 2 до 5 лет после проведенных методов внутриматочной хирургии. При гистологическом исследовании в случае рецидива преобладали полипы эндометрия. У 14 (77.7%) из 18 больных с рецидивами ГПЭ в постменопаузе не было выявлено структурных изменений ткани яичников, им были проведены повторные внутриматочные хирургические вмеша-

тельства с использованием биполярной энергии с эффектом. Результаты морфологических исследований при рецидивах ГПЭ у пациенток в постменопаузе после органосохраняющих внутриматочных хирургических вмешательств представлены на рис. 4.

Как видно на рис. 4, у одной пациентки возник рак эндометрия. По жизненным показаниям из-за выраженной экстрагенитальной патологии ранее ей была произведена тотальная электрохирургическая резекция эндометрия, при гистологическом исследовании выявлена ЖГЭ. Через 6 мес. после лечения по поводу патологического М-эхо и кровяных выделений на фоне постменопаузы данной пациентке произведена гистероскопия и биоп-

сия эндометрия, при гистологическом исследовании выявлена высокодифференцированная аденокарцинома. Выполнена гистерэктомия с придатками. Описанная клиническая ситуация еще раз подтверждает возможную вероятность неполного удаления эндометрия при тотальной резекции. Выполнение абляции эндометрия при гиперплазии эндометрия в постменопаузе мы считаем нецелесообразным, методом выбора является пангистерэктомия.

У больных в постменопаузе также важной явилась оценка влияния появления опухолей яичников на вероятность возникновения рецидива ГПЭ. У 4 (22%) из 18 пациенток с рецидивами ГПЭ были выявлены истинные опухоли яичников, у 3 из них — опухоли стромы полового тяжа (текомы).

При оценке статистической значимости было выявлено, что появление опухолей яичников не влияет на возникновение рецидивов ГПЭ у больных в постменопаузе как после органосохраняющих внутриматочных хирургических вмешательств с применением различных видов энергии (критерий Хи-квадрат 0.341, уровень значимости $p > 0.05$), так и после механического удаления патологического очага под контролем гистероскопии (критерий Хи-квадрат 0.007, уровень значимости $p > 0.05$).

Заключение

Больные в постменопаузе с наличием ГПЭ в анамнезе независимо от метода лечения должны находиться под динамическим наблюдением, скрининговым методом диагностики должно являться ультразвуковое исследование органов малого таза. У больных после современных методов внутриматочной хирургии, выполненных по поводу ГПЭ в постменопаузе, при появлении истинной доброкачественной опухоли яичника методом выбора хирургического лечения должна являться гистерэктомия с придатками. В случае отсутствия рецидива ГПЭ и выраженной соматической патологии, представляющей риск для жизни, у больных в постменопаузе возможно выполнение двусторонней аднексэктомии.

Литература

1. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Голова Ю.А., Мишиева О.И., Ивановская Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в пре- и постменопаузе. Методы терапии. Онкогинекология. 2012; 1: 43-46 [Savelieva G.M., Breusenko V.G., Golova U.A., Mishieva O.I., Ivanovskaiya T.N. Endometrial hyperplasia. Therapy in pre- and postmenopausal women. 2012; 1: 43-46. In Russian].
2. Бреусенко В.Г., Мишиева О.И., Голухов Г.Н., Голова Ю.А., Кирикова Ю.М., Ахундова С.С. Клиническая эффективность использования новых технологий в лечении внутриматочной патологии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2008; 8(1):35-39 [Breusenko V.G., Mishiyeva O.I., Golukhov G.N., Golova Yu.A., Kirikova Yu.M., Akhundova S.S. Clinical efficiency of using

new technologies in the treatment of intrauterine pathology. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist (Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa). 2008; 8(1):35-39. In Russian].

3. Табакман Ю.Ю. Аномальные маточные кровотечения (АМК) — современные методы оптимизации тактики лечения. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2016; 1(10): 123-128 [Tabakman Yu.Yu., Solopova A.G., Bishtavi A.K., Smirnova S.O., Kocharian A.A. Abnormal uterine bleeding (AUB) - modern possibilities of optimization of tactics of treatment. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2016; 1(10): 123-128. In Russian].

4. Филиппова Р.Д., Неустроева Т.Н., Павлова-Афанасьева М.П. Современные методы лечения гиперпластических процессов эндометрия (новая технология). Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. Тезисы I Национального конгресса. 2016. 175-176 [Filippova R.D., Neustroeva T.N., Pavlova-Afanasyeva M.P. Modern methods of treatment of endometrial hyperplastic processes (new technology). Abstracts of the I National Congress. 2016; 175-176. In Russian].

5. Нефф Е. И., Глухов Е. Ю., Обоскалова Т. А. Термическая баллонная абляция-альтернатива в лечении гиперпластических процессов эндометрия. Журнал акушерства и женских болезней. 2009; 58(5): 87-88 [Neff E.I., Glukhov E.Yu., Oboskalova T.A. Thermal balloon ablation, an alternative in the treatment of endometrial hyperplastic processes. Journal of obstetrics and women's diseases. 2009; 58(5): 87-88. In Russian].

6. Busca A, Parra-Herran C. The role of pathologic evaluation of endometrial ablation resections in predicting ablation failure and adenomyosis in hysterectomy. Pathol. Res. Pract. 2016; 9: 778-782. doi: 10.1016/j.prp.2016.06.007.

7. Qaiser A, Chen BF, Powell MC. A Long Term Follow up of Results of Women undergoing an Office Based Thermablate Endometrial Ablation for the Treatment of Menorrhagia. Obstet. Gynecol. Int. J. 2016; 4(5): 00127. doi:10.15406/ogij.2016.04.00127

8. Соломатина А.А., Шабрина О. В., Ширинова С.С., Саргсян Н.С. Значение факторов риска в диагностике яичниковых образований. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2007; 57(4): 34-41 [Solomatina A.A., Shabrina O.V., Shirinova S.S., Sargsian N.S. Importance of risk factors in diagnostics of ovarian tumors. Bulletin of Russian State Medical University. 2007; 57(4): 34-41. In Russian].

9. Гребенкин Б.Е. Морфологическая характеристика яичников, эндометрия, миометрия в периоде перименопаузы и постменопаузы: Материалы конференции «Наука и технологии: шаг в будущее», 2012 [Gribenkin B.E. Morphological characteristics of the ovaries, endometrium, myometrium in the period of perimenopause and postmenopause. Materials of the conference «Science and Technology: A Step into the Future», 2012. In Russian].

10. Хайрутдинова М.Р., Эгамбердиева Л.Д. Вопросы ведения пациентов с овариальными образованиями. Практическая медицина. 2015; 4(89): 191-196 [Khayrutdinova M.R., Egamberdieva L.D. Questions of treatment patients with ovarian tumours. Practical Medicine. 2015; 4(89): 191-196. In Russian].

11. Суханова А.А., Егоров М.Ю., Манжура О.П., Печура Н.С. Эпидемиологические особенности опухолей яичников на современном этапе. Здоровье женщины. 2015; 89 (105): 141-144 [Sukhanova A.A., Yegorov M.Yu., Manzhura O.P., Pechura N.S. Ovarian tumor epidemiological features today. Woman's health. 2015; 89 (105): 141-144. In Russian].

12. Danilidis A, Karagiannis V. Epithelial ovarian cancer. Risk factors, screening and the role of prophylactic oophorectomy. Hippokratia. 2007; 11 (2): 63-66.

Конфликт интересов отсутствует

ПРОБЛЕМА ДВОЙНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ. ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Е.К. Трушникова¹, А.М. Намитоков¹, В.И. Фетисова^{2*}, Е.Д. Космачева¹

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар,

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар

THE PROBLEM OF DUAL ANTIPLATELET THERAPY. OVERVIEW OF CLINICAL TRIALS

Е.К. Trushnikova¹, А.М. Namitokov¹, V.I. Fetisova^{2*}, E.D. Kosmacheva¹

¹Prof. S.V. Ochapovsky Research Institute—Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia,

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

E-mail: valmel93@yandex.ru

Аннотация

На сегодняшний день прасугрел и тикагрелор, первоначально названные как «новые блокаторы P2Y12», по сравнению с клопидогрелем оказывают более выраженное ингибирующее действие на активацию тромбоцитов и связаны с более низким риском развития коронарных тромботических событий в сочетании с аспирином после острого коронарного синдрома. Но в реальной клинической практике сложным остается вопрос деэскалационной терапии, что может быть причиной недостаточного гипoaгрегационного эффекта, клинически проявляющегося тромботическими событиями. В свою очередь, эскалационная терапия может быть причиной частых геморрагических осложнений.

Мы представляем обзор российской и зарубежной медицинской литературы, который позволит прояснить основные аспекты в смене антиагрегантной терапии.

Ключевые слова: двойная антиагрегантная терапия, прасугрел, тикагрелор, клопидогрел, эскалация и деэскалация.

Abstract

To date, prasugrel and ticagrelor, originally called “new P2Y12 blockers,” have a more pronounced inhibitory effect on platelet activation compared to clopidogrel and are associated with a lower risk of developing coronary thrombotic events when used in combination with aspirin after acute coronary syndrome. However, in real clinical practice, the issue of de-escalation therapy remains challenging, which may be the reason for an insufficient hypoaagregation effect, which is clinically manifested by thrombotic events. In turn, escalation therapy can cause frequent hemorrhagic complications.

We provide an overview of Russian and foreign medical literature, which will clarify the main aspects in changing antiplatelet therapy.

Key words: Dual antiplatelet therapy, prasugrel, ticagrelor, clopidogrel, escalation and de-escalation.

Ссылка для цитирования: Трушникова Е.К., Намитоков А.М., Фетисова В.И., Космачева Е.Д. Проблема двойной антиагрегантной терапии. Обзор клинических исследований. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 73-80.

Несмотря на высокий уровень развития кардиологии за последние десятилетия, лидирующей причиной смертности населения во всем мире по-прежнему являются заболевания сердечно-сосудистой системы.

В основе различных клинических проявлений сосудистой патологии лежит общий анатомический субстрат в виде дисфункции эндотелия артерий, хронического воспаления и повреждения покрышки атеросклеротической бляшки с формированием внутрисосудистого тромба [1]. Сле-

довательно, активация тромбоцитарного звена — ключевой момент в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений. При понимании этого механизма становится ясной необходимость использования антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

На сегодняшний день препаратами, препятствующими тромбообразованию путем уменьшения функциональной активности тромбоцитов, являются антиагреганты. Известно более 20 препаратов, способных угнетать функции тромбо-

цитов, однако доказанная эффективность в клинических исследованиях подтверждена только для ингибиторов циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота), блокаторов рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) — P2Y₁₂ (тиклопидин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, кангрелор), ингибиторов фосфодиэстеразы (дипиридамол) и антагонистов гликопротеинов IIb—IIIa для внутривенного применения (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид). Активация тромбоцитов и их последующая агрегация происходят под действием различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан А₂ и АДФ. Поэтому наиболее широкое применение получили ацетилсалициловая кислота и ингибиторы рецепторов АДФ. Механизм действия последних основан на инактивации агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом, что влечет изменения в рецепторе АДФ тромбоцитов, который получил название P2Y₁₂ [2]. Среди представителей этой группы выделяют необратимые ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов — тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел и прасугрел) и обратимые — триазолопиридины (тикагрелор).

Клопидогрел относится ко второму поколению антиагрегантных препаратов класса тиенопиридинов. Для образования активной формы требуется метаболизм препарата, происходящий в несколько этапов. Активные метаболиты, содержащие свободную тиоловую группу, необратимо блокируют P2Y₁₂-рецепторы тромбоцитов. Фармакокинетика изучена главным образом для неактивного метаболита, что затрудняет оценку связи клинических эффектов с фармакокинетическими показателями, и зависит от генетических детерминант — в наибольшей степени от полиморфизма гена, кодирующего изоформу печеночного цитохрома P450 — CYP2C19 [3]. Дозозависимое подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов регистрируется через 2 ч после приема клопидогрела и нарастает в течение 3–7 дней на фоне ежедневного приема препарата, достигая плато [4]. CAPRIE — одно из первых исследований, посвященных оценке потенциального преимущества клопидогрела (75 мг в сутки) по сравнению с АСК (325 мг в сутки), средняя продолжительность наблюдения составила 1,9 года. В исследование были включены 19 185 пациентов высокого риска, недавно перенесших инфаркт миокарда, ишемический инсульт или страдающих атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Частота наступления событий «первичной конечной точки» (инфаркт миокарда, ишемический инсульт или смерть вследствие сосудистой патологии) составила 5,32% в груп-

пе рандомизированных к приему клопидогрела и 5,83% в группе АСК ($p=0,043$). Снижение относительного риска в группе клопидогрела составило 8,7%; 95% ДИ (0,3—16,5) [5].

Прасугрел, как и клопидогрел, является производным тиенопиридина, представляя третью генерацию ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов данного химического класса. Для образования активной формы требуется окисление с участием системы цитохромов в печени, происходящее в один этап. Эффективность применения прасугрела показана в исследовании TRITON-TIMI 38, включавшем 13 608 пациентов с ОКС, которым было проведено лечение с применением метода чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и имплантации стента, а также оценка анатомических изменений коронарного русла. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в первой — больные получали прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, затем 10 мг в сутки), во второй — клопидогрел (300 и 75 мг в сутки соответственно). Все пациенты также принимали АСК (75–162 мг в сутки). Средняя длительность наблюдения составила 14,5 мес. Частота комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, развитие нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта) была значительно ниже в группе прасугрела (9,3% против 11,2%, $p=0,002$; снижение риска на 18%) [6].

Тикагрелор по химической структуре является циклопентилтриазолопиримидином, не требует биотрансформации для осуществления прямой и обратимой блокады P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Тем не менее метаболизм препарата происходит в печени, и до 30–40% антиагрегантного эффекта препарата опосредовано активным метаболитом, образующимся при участии печеночной системы цитохрома CYP3A. Период полувыведения тикагрелора составляет около 7 ч, что в сочетании с обратимым характером связывания с P2Y₁₂-рецепторами определяет необходимость приема препарата дважды в день [7]. Основные доказательства эффективности и безопасности применения тикагрелора в рамках двойной антиагрегантной терапии (ДАТТ) у пациентов с ОКС получены в одном крупном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании PLATO, в которое было включено 18 624 пациента с ОКС. Больные были рандомизированы в группы лечения тикагрелором (180 мг нагрузочная доза и 90 мг дважды в день) и клопидогрелом (300 или 600 мг нагрузочная доза и 75 мг ежедневно) в дополнение к имеющейся терапии АСК (75–100 мг в сутки). В итоге исследования суммарная частота ишемических собы-

тий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) была статистически значительно меньше в группе тикагрелора (9,8% против 11,7%, снижение риска составило 16%, $p < 0,001$). По частоте перенесенных инсультов группы достоверно не различались. Частота комбинированной вторичной конечной точки (смерть от сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт, рецидивирующая ишемия миокарда, транзиторная ишемическая атака или другие варианты артериального тромбоза), а также смерти от всех причин была ниже в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом: 14,6% против 16,7% и 4,5% против 5,9% соответственно ($p < 0,001$). Однако, если говорить о безопасности применения тикагрелора, риск больших кровотечений, не связанных с процедурой коронарного шунтирования, был несколько выше в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом (4,5% против 3,8%, $p = 0,03$). В то же время частота фатальных и угрожающих жизни кровотечений в обеих группах была одинаковой – 5,8 % [8].

Кангрелор так же, как и тикагрелор, является активным лекарством, что не требует предварительной трансформации в печени, по химической структуре сходен с аденозинтрифосфатом, который обладает значительным сродством по отношению к рецепторам тромбоцитов P2Y₁₂. Кангрелор избирательно и обратимо связывается с рецептором P2Y₁₂, тем самым предотвращая сигнализацию и активацию тромбоцитов. Одним из преимуществ препарата является то, что после внутривенного введения в течение 2 мин достигается максимальная концентрация, в результате — мгновенное и эффективное подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Период полувыведения в среднем около 3-6 мин, и уже через 1-2 ч происходит полное восстановление функции тромбоцитов. В двух крупных рандомизированных исследованиях CHAMPION-PCI и CHAMPION-PLATFORM оценивалась эффективность кангрелора в сравнении с клопидогрелом и плацебо при ЧКВ [9,10]. Однако оба исследования были досрочно прекращены в связи с малой вероятностью клинической эффективности и превосходства в отношении первичной конечной точки. В более позднем исследовании CHAMPION-PHOENIX были получены более обнадеживающие результаты, наблюдалось значительное снижение частоты первичной комбинированной конечной точки: смерть, ИМ, реваскуляризация или тромбоз стента в течение 48 ч (4,7 % против 5,9 % соответственно; ОР 0,78 при 95 % ДИ от 0,66 до 0,93; $p = 0,005$) в группе с кангрелором. Но в связи с неопределенными резуль-

татами клинических испытаний препарат на сегодняшний день не зарегистрирован в Российской Федерации и его место в клинической практике окончательно не определено [11].

Адекватное ингибирование тромбоцитов при остром коронарном синдроме имеет решающее значение для минимизации риска повторных ишемических событий. Двойная антитромбоцитарная терапия с аспирин и ингибитором P2Y₁₂ (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор) в настоящее время рекомендуется после ОКС в течение 12 мес. при отсутствии противопоказаний [12].

По данным крупных рандомизированных исследований, прасугрел и тикагрелор, первоначально названные как «новые блокаторы P2Y₁₂», оказывают более выраженное ингибирующее действие на активацию тромбоцитов и связаны с более низким риском развития коронарных тромботических событий в сочетании с аспирином после ОКС по сравнению с клопидогрелом.

Как показали регистры последних лет, достаточно большая доля пациентов, переживших ОКС, неоправданно рано прекращает прием ингибитора P2Y₁₂ или подвергается смене антиагрегантной терапии [13].

Несмотря на наличие рекомендованных схем эскалации и деэскалации антиагрегантных препаратов, в реальной практике врача остаются нерешенными проблемы выбора оптимальной терапии с учетом особенностей клинической ситуации.

Каковы основные причины перехода с одного антиагрегантного препарата на другой? Во-первых, это необходимость приема тройной антитромботической терапии вследствие таких причин, как фибрилляция предсердий, тромб полости сердца, тромбозы и эмболии кровеносных сосудов, протезирование клапанов сердца. Согласно результатам исследования S. Biscaglia и соавт. (2016), среди причин смены антиагреганта в 28% случаев была потребность в назначении пероральных антикоагулянтов [14].

Другим немаловажным фактором смены тикагрелора или прасугрела на клопидогрел может быть состоявшееся кровотечение или крайне высокий риск развития геморрагических осложнений. Однокомпонентная терапия АСК приводит к увеличению риска желудочно-кишечных кровотечений в 2,1 раза и внутричерепных кровоизлияния в 1,7 раза [15]. ДАТТ с использованием комбинации клопидогрела и АСК по сравнению с терапией АСК приводила к дополнительному увеличению риска развития «больших» кровотечений на 38% без увеличения частоты жизне-

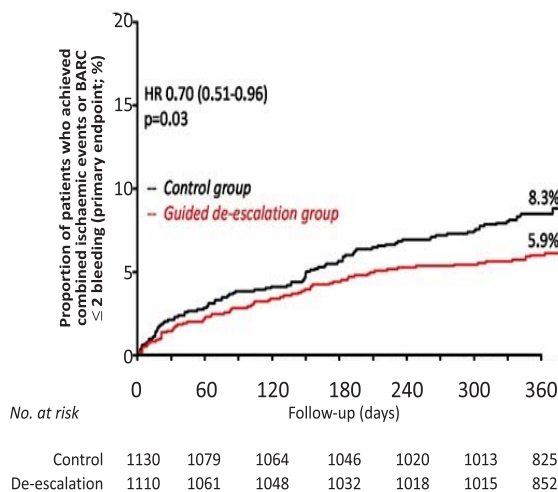


Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера для первичной конечной точки (рис.1) и комбинированных ишемических событий (рис. 2) у более молодых пациентов (возраст ≤ 70 лет) через 12 мес. наблюдения.

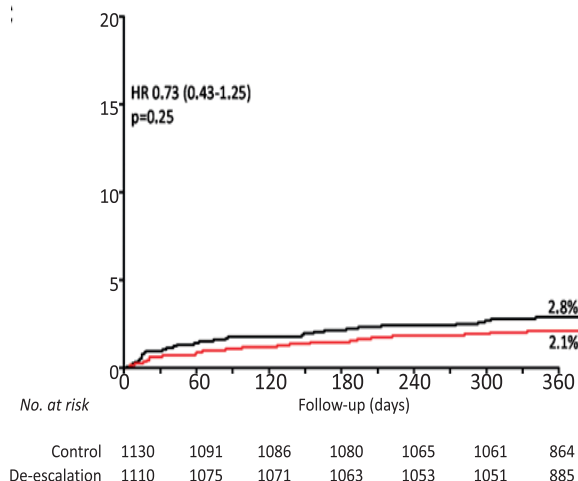


Рис. 2.

угрожающих, фатальных и внутричерепных кровоизлияний [16].

И наиболее редкой причиной деэскалации может быть развитие аллергической реакции или иных побочных эффектов.

На сегодняшний день проблема смены тикагрелора или прасугрела на клопидогрел подразумевает сопряжение с высоким риском ишемических событий, в то же время продолжение терапии может привести к геморрагическим осложнениям. Как же часто происходит деэскалационная терапия в реальной клинической практике? Если оценить результаты регистра TRANSLATE-ACS, которое включало около 12 000 больных с ОКС за период 2010–2012 гг., то в стационаре частота деэскалационной терапии достигла около 14%, а в течение первого года после ОКС частота переключения варьировала в диапазоне 15–30% [13]. Ограниченные данные исследований, каса-

ющихся данной проблемы, а также рекомендации, основанные в значительной мере на мнениях экспертов, — все это в совокупности затрудняет выбор врача в реальной клинической практике.

Для разрешения этой проблемы было проведено несколько исследований, одно из них — TROPICAL-ACS, в котором специально оценивалась возможность перехода с прасугрела на клопидогрел. Пациенты с острым коронарным синдромом и ЧКВ были рандомизированы на 2 равнозначные группы, первая группа (контрольная) получала прасугрел в комбинации с АСК в течение 12 мес., вторая группа подверглась режиму деэскалации по схеме: первая неделя — прасугрел + АСК, вторая неделя — клопидогрел + АСК с определением остаточной агрегационной активности тромбоцитов. В случае достаточного антиагрегантного эффекта пациенты оставались

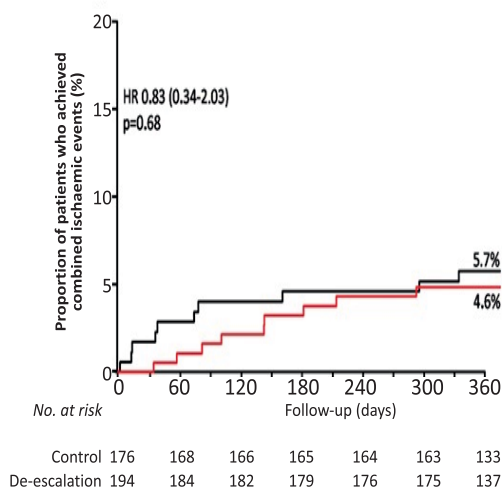


Рис. 3.

Кривые Каплана–Мейера для комбинированных ишемических событий (рис.3) и первичной конечной точки (рис. 4) у пожилых пациентов (возраст > 70 лет) через 12 мес. наблюдения.

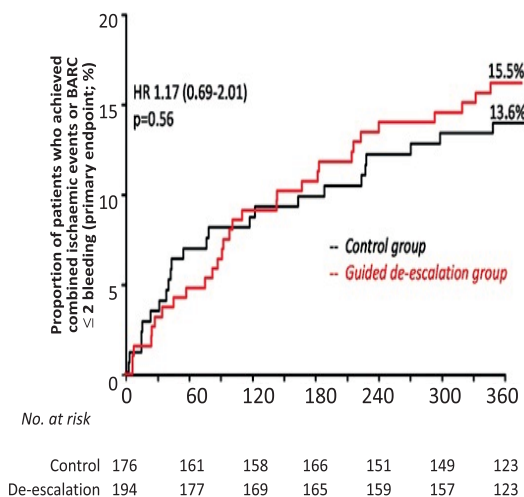


Рис. 4.

на терапии клопидогрелом, у остальных (36% пациентов) был возобновлен прием прасугрела. Кроме того, исследуемые группы были рандомизированы на две возрастные категории (пациенты с ОКС ≤ 70 лет и пациенты с ОКС > 70 лет). При анализе полученных результатов наблюдения в течение года не выявлено значимых различий в частоте как ишемических, так и геморрагических событий между группами стандартного и индивидуализированного лечения. У более молодых пациентов (возраст ≤ 70 лет, $n = 2240$) частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или кровотечение ≥ 2 -й степени согласно критериям Bleeding Academic Research Consortium (BARC)) была значительно ниже, чем в контрольной группе (5,9% против 8,3%; ДИ 0,51-0,96; $P = 0,03$). У пожилых пациентов (возраст > 70 лет, $n = 370$) абсолютный риск событий был выше без существенных различий между группой деэскалации и контрольной группой (15,5% против 13,6%, ДИ 0,69-2,01; $P = 0,56$) [17].

В исследовании TROPICAL-ACS проведено изучение влияния такого ключевого фактора, как возраст пациента, на клинические результаты после деэскалации ДАТТ, хотя на сегодняшний день еще продолжается изучение эффективности и безопасности применения препаратов новой генерации, в том числе и прасугрела, в группе «хрупких» пациентов. Таким образом, клиническая польза от стратегии деэскалации была достигнута в группе более молодых пациентов (возраст ≤ 70 лет). Однако снижение частоты первичной конечной точки в более молодом возрасте было преимущественно за счет снижения количества кровотечений 2–5-го типа по BARC.

Не следует забывать, что на протяжении всего исследования проводился постоянный контроль агрегационной способности тромбоцитов,

и пациенты, у которых остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ) не соответствовала целевым значениям, были возвращены к стандартной терапии. И до сих пор неизвестно, может ли неконтролируемая деэскалация дать аналогичные результаты или нет.

В 2017 г. опубликованы результаты небольшого открытого рандомизированного одноцентрового проспективного исследования TOPIC, посвященного оценке преимущества переключения двойной антитромбоцитарной терапии АСК и более новым блокатором P2Y₁₂ на АСК плюс клопидогрел через 1 мес. после обострения ишемической болезни сердца.

Критериями включения были острый коронарный синдром и последующее ЧКВ, возможность приема ДАТТ, состоящей из АСК и тикагрелора или прасугрела, отсутствие серьезных нежелательных событий в течение месяца после развития ОКС. Критериями исключения являлись внутричерепные кровотечения в анамнезе, другие серьезные геморрагические события в предшествующие 12 мес. Все 646 пациентов получали нагрузочные дозы антиагрегантных препаратов при поступлении, с переходом на стандартный прием согласно рекомендациям: АСК (75 мг) + тикагрелор (180 мг) или прасугрел (10 мг). Через 1 мес. произведена рандомизация на 2 группы, одна из которых продолжила прием предшествующей терапии, а другую переводили на прием клопидогрела 75 мг + АСК 75 мг.

Результаты исследования показали явную пользу от смены ингибитора P2Y₁₂ на клопидогрел, хотя явных различий по всем ишемическим событиям в двух исследуемых группах не наблюдалось (9,3% против 11,5%). Суммарная частота сердечно-сосудистой смертности, повторной срочной реваскуляризации, инсульта и кровотечений 2–5-го типа по классификации BARC

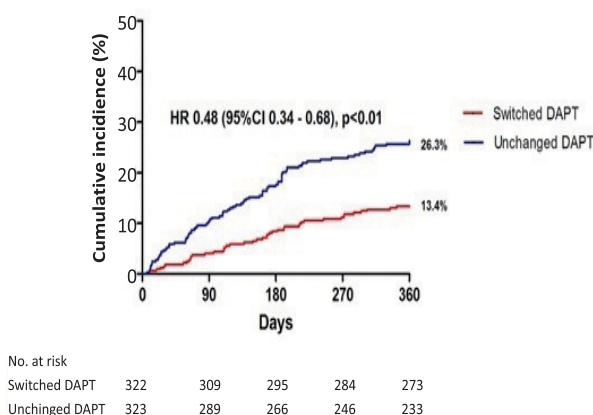


Рис. 5.

Кривые Каплана–Мейера для первичной конечной точки через 1 год (рис. 5) и суммарная частота кровотечений 2–5-го типа по классификации BARC (рис. 6).

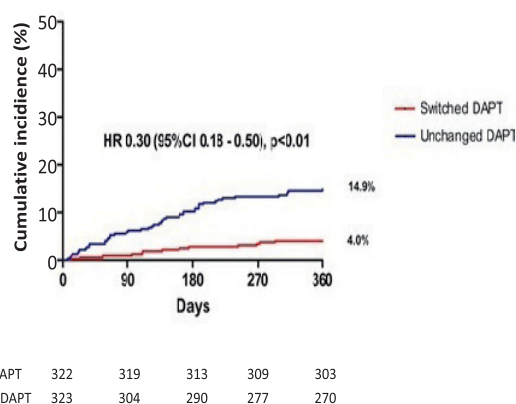


Рис. 6.

оказалась почти в 2 раза меньше у больных, перешедших на клопидогрел, — 13,4% против 26,3%, ОШ 0,48, 95% ДИ (0,34—0,68), $p < 0.01$. Снижение частоты первичной конечной точки происходило за счет уменьшения числа кровотечений 2—5-го типа по BARC — 4% против 14,9%, ОШ 0,30; 95% ДИ (0,18—0,50), $p < 0,01$ [18,19].

Полученные результаты этого исследования очень спорны. В первую очередь это связано с ограничением клинического испытания (небольшая группа исследуемых — 646 человек, открытый характер изучения). Кроме того, полученные результаты противоречивы относительно результатов крупных контролируемых клинических испытаний TRITON-TIMI 38 и PLATO, продемонстрировавших нарастание положительного эффекта при длительном использовании сочетания АСК с прасугрелом или тикагрелором по сравнению с ее сочетанием с клопидогрелом. Таким образом, полученные данные не дают оснований для изменения существующих подходов к выбору ДАТТ после ОКС.

F. Franchi и соавт. провели проспективное рандомизированное открытое одноцентровое исследование SWAP-4 с целью оценки фармакодинамических эффектов перехода с тикагрелора на клопидогрел у пациентов с ИБС. Цель исследования — оценить агрегационную активность тромбоцитов в зависимости от использования нагрузочной дозы (НД) клопидогрела по сравнению с режимом поддерживающей дозы (ПД) и влияние разных сроков введения НД после прекращения лечения тикагрелором. В исследова-

ние включены пациенты с ишемической болезнью сердца, более 30 дней находящиеся на двойной антиагрегантной терапии — АСК (81 мг/сут) и клопидогрел (75 мг/сут). Затем всех пациентов, получающих клопидогрел, перевели на прием тикагрелора (180 мг нагрузочной дозы, а затем 90 мг дважды в день) и в течение 7 дней все пациенты получали тикагрелор. По истечении 7 дней произведена рандомизация на 4 группы: 1) группа А — клопидогрел 600 мг (НД) через 24 ч после последнего приема тикагрелора; 2) группа В — клопидогрел 600 мг через 12 ч после последнего приема тикагрелора; 3) группа С — клопидогрел 75 мг/сут через 24 ч после последнего приема тикагрелора; 4) группа D — тикагрелор 90 мг 2 раза в день в течение рандомизированного лечения (10 ± 3 дня). Фармакодинамические оценки проводились на исходном уровне, при переходе на тикагрелор, через 2, 24, 48 и 72 ч и 10 дней после рандомизации на 4 группы. Все пациенты в группе клопидогрела ежедневно получали поддерживающую дозу 75 мг.

После перехода с клопидогрела на тикагрелор реактивность тромбоцитов была значительно ниже по сравнению с первоначальным уровнем ($p < 0,001$). В последующем, после рандомизации на 4 группы, было выявлено, что терапия тикагрелором 90 мг 2 раза в день приводила к большему снижению реактивности тромбоцитов по сравнению с таковым при использовании любой схемы клопидогрела. Уровень ингибирования P2Y₁₂ был одинаковым в группе пациентов с нагрузочной дозой клопидогрела 600 мг через

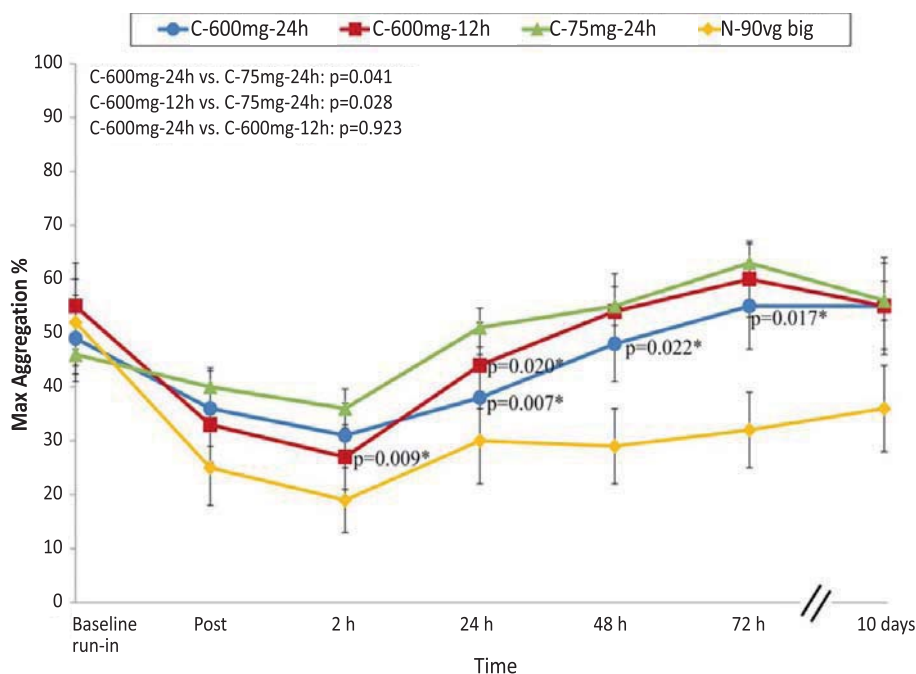


Рис. 7. Изменение агрегации тромбоцитов в зависимости от дозы и времени приема клопидогрела и тикагрелора.

24 ч (группа А) и дозой клопидогрела 75 мг через 24 ч (группа С) ($p = 0,29$), в том числе через 48 ч, также не имеет существенных различий назначения нагрузочной дозы клопидогрела через 24 или 12 ч после отмены тикагрелора [20].

Заключение

Двойная антиагрегантная терапия, включающая АСК в комбинации с тииенопиридиновыми производными (клопидогрел, прасугрел) или тикагрелором, является эффективным методом лечения больных как с ОКС, так и со стабильной ИБС, подвергаемых плановым ЧКВ. Выбор второго антиагреганта определяется формой течения ИБС, методом лечения и степенью доказанности в конкретной клинической ситуации, что отражено в современных клинических рекомендациях.

По результатам исследований PLATO, SWAP-4, TRITON-TIMI 38 в группах «новейших антиагрегантов» отмечалось значимое снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин, а также более выраженный антиагрегантный эффект. Противоречивые результаты получены в исследованиях TROPICAL-ACS, TOPIC, где продемонстрировано отсутствие значимых различий в частоте как ишемических, так и геморрагических событий при смене терапии с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел, но не стоит забывать о том, что чувствительность пациентов к клопидогрелу генетически детерминирована и уменьшение образования активного метаболита повышает риск тромботических осложнений. Сами авторы исследований обращают внимание на то, что только в случае контролируемой деэскалации возможно достижение такого эффекта.

Очевидно, что до разрешения этих противоречий и появления новых фактов рассматривать целесообразность широкого использования «деэскалации» преждевременно.

Согласно последним Европейским рекомендациям по двойной антиагрегантной терапии, деэскалация (переход с тикагрелора или прасугрела на клопидогрел) оправдана у пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, либо при высоком риске или наличии геморрагических осложнений, в остальных случаях преимущество отдается «новейшим ингибиторам P2Y₁₂» — тикагрелору и прасугрелу (уровень доказательности I B) [21].

Литература

1. Голухова Е.З., Рябинина М.Н. Современные аспекты антиагрегантной терапии. *Креативная кардиология*. 2013; 1; 47-48 [Goluhova E.Z., Ryabinina M.N. Modern aspects of antiplatelet

therapy. *Kreativnaya kardiologiya*. 2013; 1; 47-48. In Russian].

2. Шалаев С. В. Антитромбоцитарные средства в лечении острых коронарных синдромов. *Фарматека*. 2003; 312: 94–97 [SHalaev S. V. Antiplatelet agents in the treatment of acute coronary syndromes. *Farmateka*. 2003; 312: S. 94–97. In Russian].

3. Яковлев А.Н. Применение воспроизведенных форм клопидогрела в лечении пациентов с острым коронарным синдромом: все ли вопросы решены? *Медицинский совет*. 2014; 12: 40-43 [Yakovlev A.N. The use of reproduced forms of clopidogrel in the treatment of patients with acute coronary syndrome: are all issues resolved? *Medicinskij sovet*. 2014; 12: S. 40-43. In Russian].

4. Caplain H., Thebault J.J., Necciari J. Clopidogrel does not affect the pharmacokinetics of theophylline. *Semin Thromb. Hemost.* 1999; 25: 65-68.

5. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996; 348: 1329-39.

6. Antman E.M., Wiwiot S.D., Murphy S.A. et al. Early and Late Benefits of Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A TRITON – TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction) Analysis. *JACC*. 2008; 51(21): 2028-2033.

7. Mega J.L., Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*. 2015; 386: 281-291.

8. Wallentin L., Backer R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1045–57.

9. Harrington R.A., Stone G.W., Mc Nulty S. et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(24):2318–29.

10. Преображенский Д. В. Изучение кангрелора у больных, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству. Результаты плацебо-контролируемого исследования CHAMPION PLATFORM. *Кардиология*. 2010; 50 (7): 65 [Preobrazhenskij D. V. The study cangrelor in patients undergoing percutaneous coronary intervention. The results of a placebo-controlled trial CHAMPION PLATFORM.. *Kardiologiya*. 2010; 50 (7): S. 65. In Russian].

11. Bhatt D.L., Stone G.W., Mahaffey K.W. et al. For the CHAMPION PHOENIX Investigators Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1303–13.

12. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.

13. Zettler M., Peterson E.D., McCoy L.A., Effron M.B. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATEACS) observational study. *Am. Heart J.* 2017; 183: 62-68.

14. Biscaglia S., Campo G., Pavasini R. et al. Occurrence, causes and outcome after switching from ticagrelor to clopidogrel in real-life scenario: data from a prospective registry. *Platelets*. 2016; 484-487 Doi:10.3109/09537104.2015.1119815.

15. McQuaid K.R., Laine L. Systematic review and metaanalysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am. J. Med.* 2006; 119: 624-638.

16. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without STsegment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 494-502.

17. Sibbing D., Gross L., Trenk D. et al. Age and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary

intervention: results from the randomized TROPICAL-ACS trial. *European Heart Journal*. 2018; 39(29): 2749-2758. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy332>.

18. Панченко Е.П. Изменились ли наши представления о необходимости клопидогрела в лечении кардиологических больных с появлением более мощных антиагрегантов? Атеротромбоз. 2017; 2; 32-42 [Panchenko E.P. Have our ideas about the need for clopidogrel in the treatment of cardiac patients changed with the advent of more powerful antiplatelets? *Aterotromboz*. 2017; 2; S. 32-42. In Russian].

19. Cuisset T., Deharo P., Quilici J., Johnson T.W. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur. Heart J*. 2017; 38: 3070-3078 doi:10.1093/eurheartj/ehx175.

20. Franchi F., Rollini F., Rivas Rios J., Rivas A. Pharmacodynamic Effects of Switching From Ticagrelor to Clopidogrel in Patients With Coronary Artery Disease: Results of the SWAP-4 Study. *Circulation*. 2018 Jun 5; 137(23): 2450-2462.

21. 2017 ESC Focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russ. J. Cardiol*. 2018; 23(8): 113–163 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-113-163>.

Конфликт интересов отсутствует

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПО ДАННЫМ ЭКГ: ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ДИСПЕРСИОННОЕ КАРТИРОВАНИЕ (Обзорная статья)

Е.М. Новиков^{1*}, С.В. Стеблецов¹, В.Н. Ардашев^{1,2}, Т.Б. Кириллова¹, Н.Б. Тарабарина¹

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

ECG-BASED INVESTIGATION METHODS: HEART RATE VARIABILITY AND DISPERSION MAPPING (Literature review)

E.M. Novikov^{1*}, S.V. Stebletsov¹, V.N. Ardashev^{1,2}, T.B. Kirillova¹, N.B. Tarabanina¹

¹Clinical hospital №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: dr.enovikov@gmail.com

Аннотация

В статье приводятся данные литературы о современных методах исследования электрической активности сердца — дисперсионном картировании ЭКГ, вариабельности сердечного ритма, частотных характеристиках высших вегетативных центров. Эти методы сегодня широко используются для оценки электрической нестабильности миокарда и являются существенным дополнением к стандартным методам оценки ЭКГ.

Ключевые слова: ЭКГ, дисперсионное картирование, вариабельность сердечного ритма, электрическая нестабильность миокарда.

Abstract

The article presents a review of literature data on modern methods for investigating the electrical activity of the heart: ECG dispersion mapping, heart rate variability, frequency characteristics of higher autonomic centers. These methods are widely used today to assess the electrical instability of the myocardium and are a significant addition to standard methods for assessing ECG.

Key words: ECG, dispersion mapping, heart rate variability, electrical myocardial instability.

Ссылка для цитирования: Новиков Е.М., Стеблецов С.В., Ардашев В.Н., Кириллова Т.Б., Тарабарина Н.Б. Методы исследования сердечного ритма по данным ЭКГ: вариабельность сердечного ритма и дисперсионное картирование (Обзорная статья). Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 81-89.

Электрокардиография является достоверным методом исследования нарушений сердечного ритма и широко используется в клинической практике. Разработка методов суточного мониторирования ЭКГ, различных математических методов обработки ЭКГ-сигнала является актуальной задачей современной кардиологии [1]. Современные методы анализа сердечного ритма: вариабельность сердечного ритма, частотные характеристики, дисперсионное картирование — позволяют по-новому оценить нарушения сердечного ритма с позиции патофизиологических механизмов их возникновения.

В последнее время конечная часть желудочкового комплекса рассматривается как показатель изменения функционального состояния миокарда

на уровне метаболизма. В настоящее время известно, что изменения ЭКГ развиваются как результат уже возникших в миокарде метаболических сдвигов, что нередко проявляется в виде аритмий, изменений зубца *T* или сегмента *ST* [1].

Инструментальная регистрация изменений амплитуды микроколебаний на ЭКГ позволяет видеть скрытую, донозологическую эволюцию патологических состояний на ранних стадиях. Для классической ЭКГ низкоамплитудные колебания ЭКГ в последовательных сокращениях недоступны из-за высокого фонового уровня шума регистрации поверхностной ЭКГ, который перекрывает «полезный сигнал» (рис. 1). Хронологически первым технологическим решением данной проблемы были регистраторы поздних потен-



Рис. 1. ЭКГ пациента с фибрилляцией предсердий в анамнезе. Регистрируется частая предсердная экстрасистолия (исходная ЭКГ для анализа).

циалов желудочков на ЭКГ, выполнявшие количественный анализ микроколебаний ЭКГ в финальной части *QRS* за счет расширения полосы пропускания обрабатываемого сигнала. Несколько позже появились приборы для анализа микроальтернаций зубца *T* (MTWA — microvolt T-wave alternans), анализирующие микроколебания интервала *ST* на ЭКГ. К наиболее современным методам относится анализ турбулентности сердечного ритма, сигнал-усредненный метод и метод дисперсионного картирования ЭКГ [2-4].

Одним из способов комплексной оценки происходящих в миокарде изменений является двухкомпонентный анализ, включающий в себя дисперсионное картирование ЭКГ (цифровая ЭКГ высокого разрешения, с помощью которой производится измерение изменений, происходящих на уровне клеточных мембран микроколебаний электрического потенциала в несколько десятков микровольт, что в сотни раз меньше амплитуды стандартного электрокардиографического сигнала) с одновременным анализом сердечного ритма, что позволяет комплексно оценить взаимодействие процессов вегетативной регуляции с энергетическими процессами в миокарде. Этот подход помогает выявлению самых начальных нарушений энергетики и обмена веществ в миокарде [5, 6].

С помощью метода дисперсионного картирования ЭКГ выявляются изменения де- и реполяризационных свойств миокарда, его метаболические

расстройства, а на основании результатов вариабельности сердечного ритма определяются следующие показатели вегетативной регуляции кровообращения: (1) состояние симпатического и парасимпатического звеньев системы вегетативной регуляции кровообращения; (2) активность подкоркового сердечно-сосудистого центра; (3) состояние системы артериального давления; (4) степень синхронизации показателей сердечно-сосудистой деятельности; (5) степень участия высших вегетативных центров (надсегментарных структур головного мозга) в регуляции кровообращения [7].

1. Вариабельность сердечного ритма

Структуру сердечного ритма как диагностический критерий стали использовать в СССР в начале 1960-х годов. Впервые эта методика была предложена для оценки вегетативной регуляции и состояния организма человека в космических полетах В.В. Парыным и Р.М. Баевским [8].

В конце 1960-х годов И.Г. Нидеккер и Р.М. Баевский предложили метод спектрального анализа ритма сердца для оценки периодических составляющих сердечного ритма.

Последующий бурный технический прогресс и совершенствование электронно-вычислительных машин поспособствовали автоматизации выполнения методики и ее широкому распространению в клинической практике в космической медицине, кардиологии, хирургии, физиологии труда и спорта, экспериментальной физиологии. Это привело к

необходимости разработки единых стандартов выполнения и расчета показателей методики.

В 1996 г. рабочая группа Европейского кардиологического общества и Американского общества стимуляции и электрофизиологии совместно подготовили и опубликовали рекомендации по практическому использованию вариабельности сердечного ритма (BCP) [9].

Согласно определению методических рекомендаций группы российских экспертов анализ вариабельности сердечного ритма является методом оценки состояния механизмов регуляции физиологических функций в организме человека и животных, в частности общей активности регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами нервной системы [10].

В настоящее время рекомендовано исследование BCP в 5-минутных записях ЭКГ как альтернатива 24-часовой. Установлено, что такие короткие записи являются стабильными на протяжении месяцев и, соответственно, имеют высокую воспроизводимость. Индивидуальные особенности мощности волн сердечного ритма, особенно высокочастотной составляющей (HF), довольно стойкие и выявляются при повторных исследованиях через несколько недель и месяцев [11, 12].

Количественную оценку нервных и гуморальных влияний на сердечный ритм осуществляют вычислением различных показателей, отражающих изменчивость интервалов *RR*. Способы, которыми она описывается, можно разделить на анализ во временной и частотной составляющей [13-16].

Статистические методы анализа применяются для количественной оценки вариабельности сердечного ритма в исследуемый промежуток времени, при котором кардиоинтервалограмма рассматривается как совокупность последовательных временных промежутков — интервалов *RR* [17-19].

К ним относят такие показатели, как SDNN, CV, RMSD, pNN 50 (%).

SDNN — это суммарный показатель вариабельности интервалов *RR* в миллисекундах (*NN* — означает ряд нормальных интервалов *normal to normal* с исключением экстрасистолии), при отсутствии патологии равный 40-80 мс. Увеличение данного показателя указывает на преобладание парасимпатических влияний на сердечный ритм, снижение его — на преобладание симпатической нервной системы.

CV — коэффициент вариации, представляющий нормированную оценку SDNN и определяет

ся по формуле $CV = \frac{SDNN}{M \cdot 100}$, где *M* — это среднее

значение интервалов *RR*.

Для оценки разницы между двумя *NN*-интервалами (нормальные интервалы *RR*) используют показатели RMSD и pNN 50 (%).

RMSD — это квадратный корень из суммы квадрата разницы величин последовательных пар интервалов *NN*, отражающий парасимпатическую активность вегетативной регуляции: чем выше RMSD, тем активнее звено парасимпатической регуляции. В покое этот показатель имеет референтные значения 20-50 мс.

Аналогичную информацию можно получить, проанализировав pNN 50 (%), который показывает процент *NN*-интервалов от общего количества всех последовательных пар интервалов в записи, различающихся более чем на 50 мс.

Геометрические методы оценивают форму и параметры распределения *RR*-интервалов за исследуемый промежуток времени с помощью построения вариационной кривой (кривая распределения кардиоинтервалов и гистограмма *RR*-интервалов, рис. 2) и оценки таких характеристик, как мода (*Mo*), амплитуда моды (*AMo*), вариационный размах (*MxDMn*) и индекс напряжения регуляторных систем (стресс-индекс) [20].

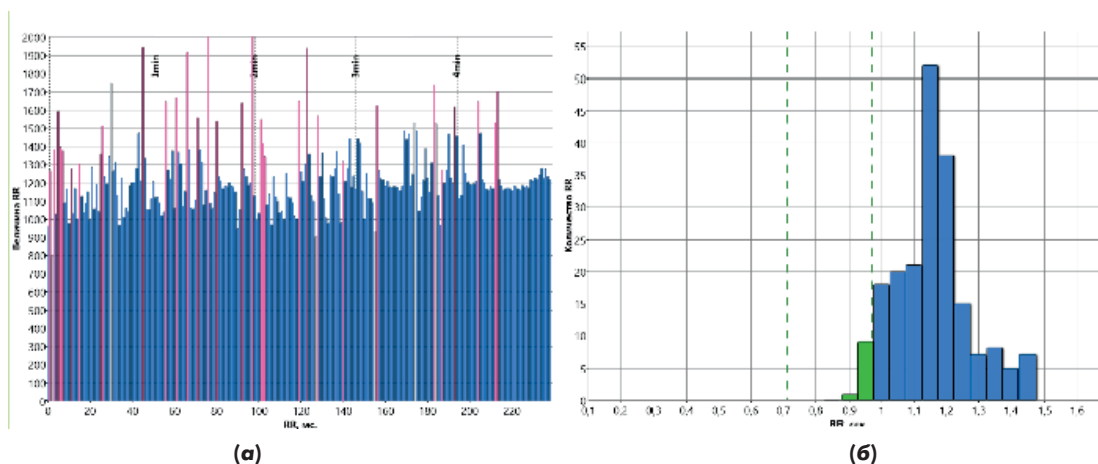


Рис. 2. Кардиоинтервалограмма (а) и гистограмма (б) *RR*-интервалов.

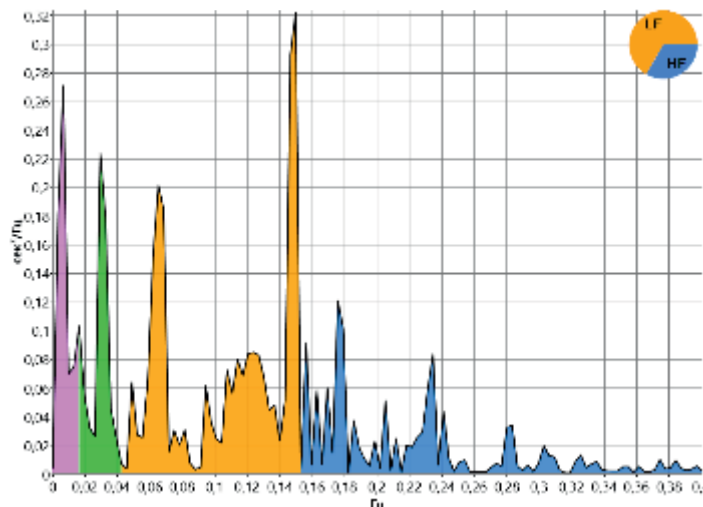


Рис. 3. Спектральный анализ сердечного ритма.

Мода — это наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала в исследуемой записи. Амплитуда моды — это процент кардиоинтервалов, соответствующих моде, к всему объему выборки. Вариационный размах — это разность между максимальным и минимальным *RR*-интервалом в исследуемом динамическом ряду.

С помощью вариационной пульсометрии вычисляется индекс напряжения регуляторных систем (стресс-индекс): $ИН = \frac{АМо}{2Мо * МхDMn}$. Данный

индекс характеризует активность механизмов симпатической регуляции и представляет собой количественное отношение высоты гистограммы к ее ширине. В условиях покоя у здоровых людей он равен 80–150 условных единиц [21].

Спектральные методы анализа (рис. 3) позволяют количественно оценить частотные составляющие колебаний ритма сердца с помощью вычисления мощности колебаний *NN*-интервалов непараметрическим (быстрое преобразование Фурье) и параметрическим (авторегрессия) методами [22, 23].

При спектральном анализе оценивается вклад тех или иных периодических составляющих в динамические изменения длительности *RR*-интервалов. Ими могут быть:

1. Высоочастотные колебания (0.15–0.40 Гц, High Frequency — HF), в основном характеризующие влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на сердечный ритм. Обычно HF составляет 15–25% от суммарной мощности спектра. Снижение этой доли менее 10% указывает на выраженное преобладание симпатического тонуса.
2. Низкочастотные колебания (0.04–0.15 Гц, Low Frequency — LF или вазомоторные волны, мед-

ленные волны I порядка), преимущественно отражающие воздействие симпатического отдела вегетативной нервной системы на сердечный ритм. Составляют 15–40% от суммарной мощности спектра.

3. Очень низкочастотные колебания (0.0033–0.04 Гц, Very Low Frequency — VLF, медленные волны II порядка), обусловленные гуморальными влияниями на сердечный ритм. В норме составляют 15–35% от суммарной мощности спектра.
4. Ультранизкочастотные колебания (0.0003–0.0033 Гц, Ultra-Low Frequency — ULF, медленные волны III порядка) недостаточно изучены, предположительно отражают нейрогуморальный и метаболический уровень регуляции деятельности синусового узла. Учитывая недостаточную изученность, рутинно не анализируются и не включаются в процентную оценку суммарной мощности спектра.

По данным спектрального анализа сердечного ритма вычисляется **индекс централизации**:

$$IC = \frac{HF+LF}{VLF}, \text{ в норме равный от 2 до 8 единиц, а}$$

также **индекс вагосимпатического взаимодействия** $HF+LF$, равный 0.5–2.0.

Автокорреляционный анализ (рис. 4) используется для оценки сердечного ритма как случайного процесса, является качественным анализом сердечного ритма и представляет собой график динамики коэффициентов корреляции, по данным которого можно судить о влиянии на автономную нервную систему сердца центрального звена [24]. Автокорреляционная функция представляет собой график динамики коэффициентов корреляции, получаемых при последовательном смещении анализируемого динамического ряда на одно число по

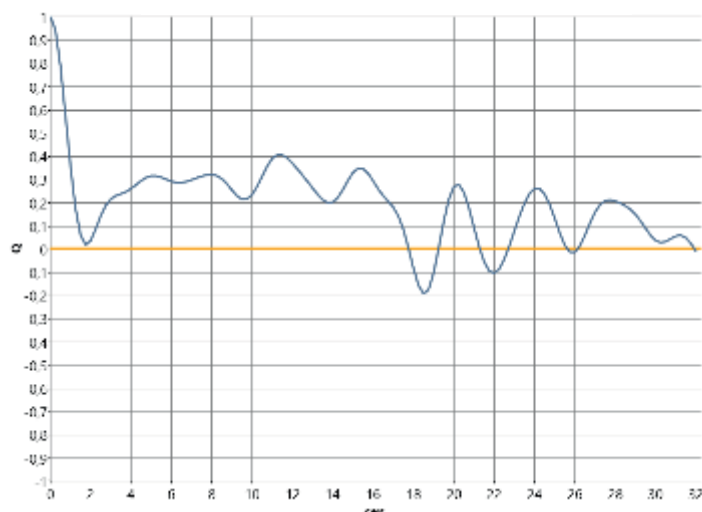


Рис. 4. Автокорреляционная функция.

отношению к своему собственному ряду, позволяющий судить о скрытой периодичности сердечного ритма. В качестве количественных показателей используется $C1$ — коэффициент корреляции после первого сдвига и $C0$ — число сдвигов, в результате которого значение коэффициента корреляции становится отрицательным.

Корреляционная ритмография (скаттерография) — это графическое отображение последовательных пар кардиоинтервалов (предыдущего и последующего) в двумерной координатной плоскости (рис. 5). При этом по оси абсцисс откладывается $R-R_n$, а по оси ординат — $R-R_{n+1}$. Благодаря данному методу можно оценить активность симпатической нервной системы по отношению к сердцу при аритмиях, когда методы статистического и спектрального анализа вариабельности сердечного ритма малоинформативны или неприемлемы. У здорового человека на скаттерограмме область точек полученных значений

на графике будет вытянута в виде эллипса вдоль биссектрисы.

Учитывая многообразие методов и параметров вариабельности сердечного ритма Р.М. Баевским была разработана формула интегральной, комплексной оценки функциональных состояний организма по данным вариабельности сердечного ритма, получившая название «показатель активности регуляторных систем» (ПАРС). Он вычисляется в баллах по специальному алгоритму и отражает степень напряжения регуляторных систем, позволяя оценивать адаптационные возможности организма. Данный показатель, оцениваемый в баллах от 1 до 10, используется в космической и клинической медицине как метод донозологической диагностики срыва адаптации организма, а также для градации уровня здоровья у людей [25-27].

Вариабельность сердечного ритма характеризует взаимосвязь симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и

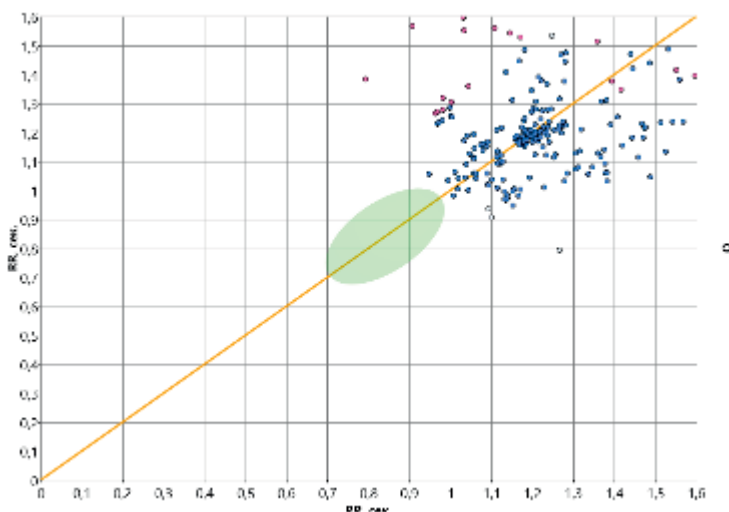


Рис. 5. Скаттерограмма.

отражает степень напряжения регуляторных механизмов. Эти изменения носят физиологический характер и свойственны здоровому человеку, однако при некоторых патологических состояниях они специфичны. Так, при остром инфаркте миокарда мы выявляли четкое снижение вариабельности сердечного ритма, соответствующее тяжести инфаркта миокарда. При ишемическом инсульте нами выявлены достоверные повышения частотных характеристик ритма сердца, связанных с высшими вегетативными центрами. При заболеваниях щитовидной железы также выявлены специфические изменения вариабельности сердечного ритма [28].

2. Дисперсионное картирование ЭКГ

Принцип метода дисперсионного картирования ЭКГ основан на анализе случайных низкоамплитудных колебаний (дисперсий) на протяжении всего кардиоцикла. Он позволяет оценить характер и степень нарушений электрофизиологических свойств разных отделов миокарда, определить тяжесть течения и прогноз заболевания, оптимизировать тактику проводимой терапии [29-31].

В данной методике динамику средних амплитуд измеряемых микроколебаний на протяжении PQRST-комплекса отражают финальные дисперсионные характеристики (рис. 6). Для вычисления этих характеристик синхронизируют несколько последовательных кардиоциклов (способ «от удара к удару») и в каждом из них выполняют регистрацию микроколебаний (измерение разности между синхронными значениями амплитуд в текущем и предыдущем однотипном участке ЭКГ, например в T-зубце) и расчетных характеристик, которые используются для косвенной характеристики оценки амплитуды микроальтераций ЭКГ на заданных интервалах PQRST-комплекса.

Число выбранных интервалов анализа кардиоцикла равно числу дисперсионных характеристик, которые определяют автоматическое заключение. Таким образом, очень большие входные массивы данных в дисперсионном картировании ЭКГ сворачиваются до небольшой числовой сигнатуры

(обычно используют девять групп). Внутри каждого интервала анализа финальные дисперсионные характеристики имеют вид функций времени, характеризующих в каждый момент времени усредненные амплитуды микроколебаний ЭКГ. Эти девять групп включают в себя дисперсионные отклонения при деполяризации правого и левого предсердия (G1 и G2), при завершении деполяризации правого и левого желудочков (G3 и G4), их реполяризации (G5 и G6), микроколебания симметрии деполяризации желудочков в средней части комплекса QRS (G7), нарушения внутрижелудочковой проводимости (G8), а также микроколебания показателя симметрии деполяризации желудочков в начальной части комплекса QRS (G9).

По способу измерения каждому дисперсионному индексу G1-G9 соответствует определенная гистограмма чувствительности по интервалу времени измерения, т.е. каждому из этих индексов соответствует определенный интервал PQRST-комплекса. G1 и G2 соответствуют времени P-зубца. С достоверной вероятностью 0.95 между основными желудочковыми индексами и интервалами QRS-комплекса или T-зубца длительностью ~ 90 мс существует следующее соответствие: G3,4 ~ 60-90 мс от начала R, G5,6 = интервал ST, G7 ~ 40-70 мс от начала R, G8 = 0-90 мс от начала R, G9 ~ 0-40 мс от начала R.

Интегральный показатель локальных индексов G1-G9 получил название «индекс микроальтераций миокарда» (ИММ), рассчитываемый по формуле

$$\text{ИММ} = \frac{\text{ЧСС}(1 - \langle F \rangle)}{K1}, \text{ где } K1 -$$

масштабный коэффициент, обеспечивающий условие положительности относительной свобод-

ной энергии $\langle F \rangle$ так, чтобы $K1 * \frac{\text{ИММ}}{\text{ЧСС}}$ было

меньше 1.0. Он исчисляется в шкале от 0 до 100%, в которой значения до 15% считаются нормальными, до 20% — повышенными, а более 20% — патологическими. ИММ является относительной величиной и характеризует интегральную степень структурных и электрофизиологических отклонений от



Рис. 6. Пример заключения дисперсионного картирования ЭКГ. Дисперсионная карта миокарда.

нормы, сходную по динамике изменений с энтропией миокарда. Следует обратить внимание, что получаемая величина именно сходна, а не эквивалентна энтропии миокарда. Относительная шкала, используемая при определении ИММ, выбирается исключительно из соображений максимальной алгоритмической устойчивости расчета, а не близости к истинной величине энтропии, если бы имелась возможность ее непосредственного измерения. Чем больше значение ИММ, тем значительней текущее состояние миокарда отличается от нормы [32].

Индекс «ритм» рассчитывается на основе алгоритма Баевского для показателя ПАРС и позволяет оценить текущее состояние регулирования ритма сердца по показателям вариабельности RR -интервалов.

Для адекватного определения текущего состояния миокарда и прогноза необходимо знать не только текущий запас свободной энергии, но и состояние электрической устойчивости колебательно-электрохимического механизма миокарда. Увеличить достоверность оценки и прогноза электрической нестабильности миокарда можно на основе совместного использования анализа амплитуды микроальтернаций ЭКГ синхронно с анализом показателей вариабельности сердечного ритма, так как это позволит комплексно учитывать и функциональную дезадаптацию миокарда, и систему регулирования ритма сердца. Одна из схем такого комплексного подхода реализована в дисперсионном картировании ЭКГ, где величина ИММ анализируется совместно с показателями вариабельности сердечного ритма по алгоритму А. Сула и Р.М. Баевского, что позволило улучшить вероятностный оперативный прогноз электрической нестабильности [33].

Индекс электрической нестабильности миокарда (рис. 7) — это двухмерный индикатор, на оси X которого располагается показатель вариабельности сердечного ритма в виде безразмерного «парного коэффициента вариации RR » (ПКВ), а на оси Y

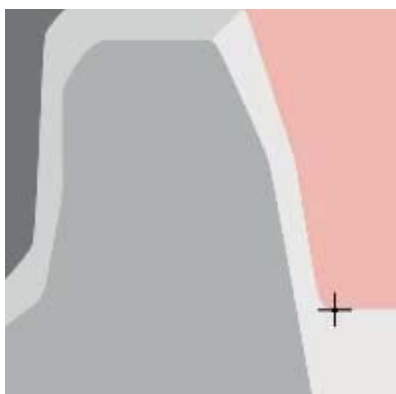


Рис. 7. Индикатор электрической нестабильности миокарда.

— величина амплитуды микроальтернаций T -зубца (TWA) в микровольтах, являющаяся основной частью ИММ (так как TWA является алгоритмической компонентой ИММ, определяющейся в процессе расчета дисперсионных индексов G3-G6).

Величина ПКВ = $\frac{100 \cdot SDNN}{RR_{cp}}$, где SDNN — стандартное отклонение RR -интервалов, а RR_{cp} — среднее время между смежными R -зубцами на ЭКГ [34].

В существующей реализации метода дисперсионного картирования ЭКГ плоскость индикатора электрической нестабильности (ИЭН) миокарда была разбита на пять дискретных областей: ИЭН 1 — область электрической устойчивости миокарда (зеленый цвет), ИЭН 2 — пограничная область для желудочковой аритмии (желтый цвет), ИЭН 3 — область большой вероятности желудочковой аритмии (красный цвет), ИЭН 4 — пограничная область для наджелудочковых аритмий (желтый цвет), ИЭН 5 — область большой вероятности наджелудочковой аритмии (красный цвет).

Традиционный подход к оценке электрогенератора сердца как диполя заменен в теории дисперсионного картирования на принципиально новый метод оценки мультиполярных эффектов. По мнению электрофизиологов [35], эти эффекты несут лишь 5-10% информации об электрических процессах в мышце сердца, однако именно они дают информацию об очаговых изменениях в миокарде. Эти данные указывают на ценность дисперсионного картирования как дополнительного метода оценки ЭКГ-сигнала [36-39].

Заключение

Подводя итоги, можно сказать, что в арсенале врачей появился принципиально новый метод анализа ЭКГ, основанный на оценке мультиполярных эффектов миокарда и влияния нервной регуляции сердечного ритма. Это дает возможность выявить ранние нарушения метаболизма миокарда и своевременно принять диагностические и/или лечебные меры по профилактике и коррекции патологических состояний. Совокупность использования дисперсионного картирования ЭКГ и вариабельности сердечного ритма позволила ввести новый индекс, показывающий предуготовленность сердца к развитию желудочковых и наджелудочковых событий, — индекс электрической нестабильности миокарда. Для клинической практики относительно аритмий это означает контроль антиаритмической терапии и оценку вероятности срыва синусового ритма.

Литература

1. Баевский Р.М. Современные проблемы космической кардиологии. *Авиакосмическая и авиационная медицина*. 2008; 6: 19-31. [Baevsky R.M. The present-day issues of space cardiology. *Aviakosm. Ekolog. Med. (Aerospace and Environmental Medicine)*. 2008; 6: 19-31. In Russian].
2. Oeff M., Leitner E.R., Sthapit R. et al. Methods for non-invasive detection of ventricular late potentials — a comparative multicenter study. *Eur. Heart J.* 1986; 7: 25-33. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061953.
3. Lander P., Berbari E.J., Rajagopalan C.V. et al. Critical analysis of the signal-averaged electrocardiogram. Improved identification of late potentials. *Circulation*. 1993; 87: 105-117. doi:10.1161/01.cir.87.1.105.
4. Armoundas A.A., Tomaselli G.F., Esperer H.D. Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 207-217. doi:10.1016/s0735-1097(02)01960-5.
5. Сула А.С., Рябыкина Г.В., Гришин В.Г. Метод дисперсионного картирования ЭКГ. Биофизические основы метода дисперсионного картирования. Под ред. Грачева С.В., Иванова Г.Г., Сыркина А.Л. М.: Техносфера, 2007. с. 369-425 [Sula A.S., Ryabykina G.V., Grishin V.G. Method of dispersive mapping of an ECG. Biophysical basis of the method of dispersion mapping. Grachev S.V., Ivanov G.G., Syrkineditor A.L. editors. Moscow: Technosphere, 2007. p. 369-425. In Russian].
6. Иванов Г.Г., Сула А.С. Дисперсионное ЭКГ-картирование: теоретические основы и клиническая практика. М.: Техносфера, 2009; с. 192 [Ivanov G.G., Sula A.S. Dispersion ECG mapping: theoretical foundations and clinical practice. Moscow: Technosphere; 2009. p. 192. In Russian].
7. Парин В.В., Баевский Р.М., Газенко О.Г. Достижения и проблемы современной космической кардиологии. *Кардиология*. 1965; 5 (3): 220 [Parin V.V., Baevsky R.M., Gazenko O.G. Achievements and problems of modern space cardiology. *Kardiologiya*. 1965; 5 (3): 220. In Russian].
8. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; (93): 1043-1065.
9. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Гаврилушкин А.П., Довгалеvский П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф., Прилуцкий Д.А. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем. *Вестник аритмологии*. 2002; 24: 65-86 [Baevsky R.M., Ivanov G.G., Gavrilushkin A.P., Dovgalevsky P.Ya., Kukushkin Yu.A., Mironova T.F., Prilutsky D.A. et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems. *Vestnik Aritmologii*. 2002; 24: 65-86. In Russian].
10. Sinnreich R, Kark JD, Friedlander Y, Sapoznikov D, Luria MH. Five minute recordings of heart rate variability for population studies: Repeatability and age-sex characteristics. *Heart*. 1998; 80: 156-162. doi:10.1136/hrt.80.2.156.
11. Gilad O, Swenne CA, Davrath LR, Akselrod S. Phase-averaged characterization of respiratory sinus arrhythmia pattern. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 288 (2): 504-510. doi:10.1152/ajpheart.00366.2004.
12. Баевский Р.М. Кибернетический анализ процессов управления сердечным ритмом. Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения. М.: Медицина. 1976; с. 161-175 [Baevsky, R.M. Cybernetic analysis of managerial processes of a warm rhythm. Actual problems of physiology and a blood circulation pathology. Moscow: Medicine. 1976; p. 161-175. In Russian].
13. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново: Ивановская гос. Мед. Академия, 2002; с. 288 [Mikhailov V.M. Heart rate variability: experience of the method practical application. Ivanovo: 2002; p. 290. In Russian].
14. Brouwer J., van Veldhuisen D.J., Man Veld A.J. et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in patients with mild to moderate heart failure. The Dutch Ibopamine Multicenter Trial Study Group. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1996; 28 (5): 1183-1189. doi:10.1016/s0735-1097(96)00279-3.
15. La Rovere M.T., Bigger J.T., Marcus F.I. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*. 1998; 351 (9101): 478-484. doi: 10.1016/s0140-6736(97)11144-8.
16. Фибрилляция предсердий: популяционные аспекты и прогнозирование клинического течения. Под ред. Бояринцева В.В., Сидоренко Б.А. Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга». 2013; с. 176 [Atrial fibrillation: population aspects and prediction of the clinical course. Boyarintseva V.V., Sidorenko B.A. editors. Voronezh: Publishing and Printing Center "Scientific Book". 2013; p. 176. In Russian].
17. Воскресенский А.Д., Вентцель М.Д. Статистический анализ сердечного ритма и показателей гемодинамики в физиологических исследованиях. М.: Наука. 1974; с. 221 [Voskresensky A.D., Wentzel M.D. Statistical analysis of heart rate and hemodynamic parameters in physiological studies. Moscow: Science. 1974; p. 221. In Russian].
18. Malik M., Camm A.J. Components of heart rate variability. What they really mean and what we really measure. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 821-822. doi: 10.1016/0002-9149(93)91070-x.
19. Миронова Т.В., Миронов В.А. Клинический анализ волновой структуры синусового ритма сердца (Введение в ритмокардиографию и атлас ритмокардиограмм). Челябинск; 1998. с. 162 [Mironova T.V., Mironov V.A. Clinical analysis of the wave structure of the sinus rhythm of the heart (Introduction to rhythmocardiography and atlas of rhythmocardiograms). Chelyabinsk; 1998. p. 162. In Russian].
20. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца: монография. М., 1998; с. 196 [Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Heart rate variability: monograph. Moscow; 1998. p. 196. In Russian].
21. Pomeranz M., Macaulay R.J.B., Caudill M.A. et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 1985; 246: 151-153. doi:10.1152/ajpheart.1985.248.1.H151.
22. Malliani A., Lombardi F., Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br. Heart J.* 1994; 71: 1-2. doi: 10.1136/hrt.71.1.1.
23. Кирячков Ю.Ю., Хмелевский Я.М., Воронцова Е.В. Компьютерный анализ вариабельности сердечного ритма: методики, интерпретация, клиническое применение. *Анестезиология и реаниматология*. 2000; 2: 56-62 [Kiriachkov Yu.Yu., Khmelevskiy Ya.M., Vorontsova E.V. The computer analysis of the variability of the cardiac rhythm: methods, interpretation and clinical use. *Anesteziol Reanimatol*. 2000; 2: 56-62. In Russian].
24. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина. 1997. с. 236 [Baevsky R.M., Berseneva A.P. Assessing the adaptive capabilities of the body and the risk of developing diseases. Moscow: Medicine; 1997. p. 236. In Russian].
25. Баевский Р.М., Черникова А.Г. Оценка адаптационного риска в системе донозологического контроля. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2014; 10: 1180-1194. [Baevskiy R.M., Chernikova A.G. Assessment of adaptation risk in the individual prenosological control. *Russian Journal of Physiology*. 2014; 10: 1180-1194. In Russian].
26. Ушаков И.Б., Симакова Т.Г., Зипа О.М., Черникова А.Г., Баевский Р.М. Совершенствование врачебно-лётной экспертизы на основе использования методов донозологической диагностики. *Авиационная, космическая и экологическая медицина*. 2014; 48 (6): 16-22 [Ushakov I.B., Simakova T.G., Zipa O.M., Chernikova A.G., Baevskiy R.M. Use of the prenosology approach for attaining the objectives of pilot medical expertise. *Aviation, space and environmental medicine*. 2014; 48 (6): 16-22. In Russian].

27. Калёнова И.Е., Мелкумова Е.Ю., Ардашев В.Н., Масленникова О.М., Стеблецов С.В. Вариабельность сердечного ритма у больных ишемическим инсультом: диагностическая и прогностическая значимость. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2018; (3): 35-41 [Kalenova I.E., Melkumova E.Yu., Ardashev V.N., Maslennikova O.M., Stebletsov S.V. Heart rate variability in patients with ischemic stroke: diagnostic and prognostic significance. *Kremlin Medicine Journal*. 2018; (3): 35-41. In Russian].
28. Бояринцев В.В., Журавлев С.В., Закарян Н.В., Ардашев В.Н., Кубенский Г.Е., Тихонравов А.В. и др. Чрескожные коронарные вмешательства при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от сроков оперативного лечения. *Лечение и профилактика*. 2018; 8 (3): 22-28 [Boyartintsev V.V., Zhuravlev S.V., Zakaryan N.V., Ardashev V.N., Kubenskiy G.Ye., Tikhonravov A.K. et al. Percutaneous coronary interventions in acute myocardial infarction with ST-segment elevation depending on the terms surgical treatment. *Treatment and prevention*. 2018; 8 (3): 22-28, In Russian].
29. Масленникова О.М., Закарян Н.В., Ардашев В.Н., Стеблецов С.В., Новиков Е.М., Кубенский Г.Е. и др. Исходы, осложнения и реабилитационный потенциал при выполнении чрескожного коронарного вмешательства в различные сроки острого инфаркта миокарда. *Терапия*. 2019; 5 (27): 48-53 [Maslennikova O.M., Zakaryan N.V., Ardashev V.N., Stebletsov S.V., Novikov E.M., Kubenskiy G.E. et al. Outcomes, complications and rehabilitation potential of percutaneous coronary intervention in different periods of acute myocardial infarction. *Therapy*. 2019; 5 (27): 48-53. In Russian].
30. Иванов Г.Г., Сула А.С. Анализ микроальтернаций ЭКГ методом дисперсионного картирования в клинической практике. М.: Техносфера, 2014; с. 104 [Ivanov G.G., Sula A.S. Analysis of microalternations of the ECG by the method of dispersion mapping in clinical practice. Moscow: Technosphere, 2014; p. 104. In Russian].
31. Баевский Р.М. Методы и приборы космической кардиологии на борту Международной космической станции. Монография. М.: Техносфера. 2016; с. 368 [Baevsky R.M. Methods and instruments of space cardiology aboard the International Space Station. Monograph. Moscow: Technosphere. 2016; p. 368. In Russian].
32. Ардашев А.В., Лоскутов А.Ю. Практические аспекты современных методов анализа вариабельности сердечного ритма. М.: МЕДПРАКТИКА-М. 2011; с. 128 [Ardashev A.V., Loskutov A.Yu. Practical aspects of modern methods for analyzing heart rate variability. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2011. p. 128. In Russian].
33. Титомир Л.И. Электрический генератор сердца. М.: Наука. 1980; с. 371 [Titomir L.I. Electric heart generator. Moscow: Science; 1980. p. 371. In Russian].
34. Ардашев В.Н., Закарян Н.В., Семенов Д.В., Земсков Е.В. Вариабельность сердечного ритма и дисперсионное картирование ЭКГ в оценке эффективности транслуминальной баллонной ангиопластики коронарных артерий у больных ИБС. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2015; 2: 83-86 [Ardashev V.N., Zakaryan N.V., Semenov D.V., Zemskov E.V. Heart rate variability and dispersion ECG mapping in assessing the effectiveness of transluminal balloon angioplasty of coronary arteries in patients with coronary artery disease. *Kremlin Medicine Journal*. 2015; 2: 83-86. In Russian].
35. Бояринцев В.В., Ардашев В.Н., Закарян Н.В., Семенов Д.В., Земсков Е.В. Оценка эффективности чрескожной транслуминальной коронарной пластики у больных ИБС с использованием вариабельности сердечного ритма и дисперсионного картирования ЭКГ. *Клиническая медицина*. 2014; 16 (4): 1254-1257 [Boyartintsev V.V., Ardashev V.N., Zakaryan N.V., Semenov D.V., Zemskov E.V. Evaluation of the effectiveness of percutaneous transluminal coronary plasty in patients with coronary artery disease using heart rate variability and dispersive ECG mapping. *Clinical medicine*. 2014; 16 (4): 1254-1257. In Russian].
36. Бояринцев В.В., Закарян Н.В., Ардашев В.Н., Пасько В.Г. Первичное чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда. Успешность и теневые моменты. *Лечение и профилактика*. 2016; 3: 10-16 [Boyartintsev V.V., Zakaryan N.V., Ardashev V.N., Pasko V.G. Primary percutaneous coronary intervention for myocardial infarction. Success and shadow moments. *Treatment and prevention*. 2016; 3: 10-16. In Russian].

Конфликт интересов отсутствует

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ: ЧТО МЫ О НИХ ЗНАЕМ? (Обзор литературы)

С.С. Мурашко^{1,2}, И.Н. Пасечник^{2*}, С.А. Бернс³

¹ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

³ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова», Москва

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN NON-CARDIAL SURGERY: WHAT DO WE KNOW ABOUT THEM? (Literature review)

S.S. Murashko^{1,2}, I.N. Pasechnik², S.A. Berns³

¹United Hospital with Polyclinic, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

E-mail: pasigor@yandex.ru

Аннотация

В статье, посвященной осложнениям некардиальной хирургии, подробно представлена эпидемиология нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы в послеоперационном периоде. Подчеркивается, что число кардиоваскулярных осложнений неуклонно увеличивается, причем, как это ни парадоксально, прежде всего в странах с развитой медициной. Одной из причин такого положения дел является расширение показаний к хирургическим вмешательствам у лиц с сопутствующей патологией. Обсуждаются вопросы взаимосвязи исходной сердечно-сосудистой патологии и возникновения послеоперационных осложнений. Дана характеристика существующих шкал и индексов, позволяющих идентифицировать больных с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений после некардиальных операций. Однако стоит отметить, что до сих пор не разработаны надежные алгоритмы выявления пациентов с риском развития сердечно-сосудистых осложнений в некардиальной хирургии, а также методы их профилактики.

Ключевые слова: кардиальные осложнения, некардиальная хирургия, прогностические шкалы и индексы.

Abstract

The article is dedicated to the complications of non-cardiac surgery and describes in detail the epidemiology of cardiovascular system disorders in the postoperative period. It emphasizes that the number of cardiovascular complications is steadily increasing, and, paradoxical as it may sound, first of all, in countries with well-developed health care. One of the reasons for this is the expansion of indications for surgical interventions in persons with comorbidities. The paper discusses the relationship between the initial cardiovascular disease and postoperative complications. Existing scales and indices are characterized, which allows to identify patients with a high risk of cardiovascular complications after non-cardiac surgery. However, it is worth noting that reliable algorithms for identifying patients with a risk of developing cardiovascular complications in non-cardiac surgery, as well as methods for their prevention, have not yet been developed.

Key words: cardiac complications, non-cardiac surgery, prognostic scales and indices.

Ссылка для цитирования: Мурашко С.С., Пасечник И.Н., Бернс С.А. Сердечно-сосудистые осложнения в некардиальной хирургии: что мы о них знаем? Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 90-97.

Ежегодно в мире проводится более 300 млн оперативных вмешательств. Осложнения при внесердечных операциях развиваются в 7 - 11% случаев, летальность составляет 0,8 - 1,5%. Наряду с инфекционными осложнениями и кровотечениями значимая роль принадлежит кардиальным осложнениям — от 2 до 3,5% [1–3].

Отечественные исследования, освещающие эпидемиологию послеоперационных кардиальных осложнений (ПОКО), немногочисленны. Так, по данным анализа О.Р. Добрушиной и соавт. (2012), у больных пожилого и старческого возраста ПОКО при полостных операциях развиваются в 10% случаев [4]. По результатам других ис-

следований, частота ПОКО достигает 24% [5]. Согласно мировым эпидемиологическим данным, на начало XXI века из 100 млн пациентов, подвергающихся некардиальным операциям, у 500–900 тыс. диагностируют ПОКО [6]. В недавно опубликованной работе приводятся сведения, что из 200 млн оперированных взрослых у 100 млн пациентов имелся риск периоперационного миокардиального повреждения, а у 10 млн в течение 30 дней после операции были выявлены серьезные кардиальные осложнения [7]. Таким образом, приходится констатировать, что почти за два десятилетия XXI века тенденции к снижению ПОКО не выявлено. Вероятно, это связано с улучшением диагностики и/или увеличением количества оперируемых больных с кардиальной патологией, а также с изменениями методов статистического анализа. Однако это парадоксальное явление наблюдается в то время, когда разработано и внедрено в клиническую практику большое количество международных рекомендаций по профилактике послеоперационных кардиальных осложнений [3,7,8], а также Российские рекомендации по периоперационному ведению больных с различными патологиями: гериатрических пациентов, с артериальной гипертензией (АГ), получающих длительную антитромботическую терапию, с брадиаритмиями и желудочковыми тахикардиями, с дыхательной недостаточностью, с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС), с клапанной патологией сердца, с нарушением системы гемостаза и др.

Эпидемиология. Интересная тенденция отмечена в ходе проведения проспективного когортного исследования исходов хирургического лечения 44 814 пациентов после плановых некардиальных операций в 474 больницах 27 стран с низким, средним и высоким доходом. Внутригоспитальные осложнения развились у каждого шестого пациента (16,8%), госпитальная летальность составила 0,5%. При этом в менее экономически обеспеченных странах процент ПОКО был ниже, чем в развитых странах (11% против 19% соответственно) [9]. Парадокс, но в странах с высокоразвитым здравоохранением частота ПОКО выше. Вероятно, благодаря прогрессу современной медицины растет продолжительность жизни населения, соответственно хирургические вмешательства выполняются более тяжелым пациентам — лицам пожилого и старческого возраста с наличием нескольких хронических заболеваний.

Действительно, согласно демографическим данным, доля пожилых людей в структуре мирового населения стремительно увеличивается. Так, в 2010 г. численность пожилых людей в

мире составила 764 млн человек, что почти в четыре раза превышает показатели 1950 г., к 2050 г. возрастет еще в 3 раза по сравнению с 2010 г., т.е. превысит отметку в 2 млрд человек, что составит 21% от общей численности населения планеты, а к 2100 г. практически достигнет отметки в 3 млрд человек [10]. В России, согласно данным Федеральной службы государственной статистики на 28.08.2018 г., доля населения старше работоспособного возраста выросла с 20,4% в 2005 г. до 25,4% в 2018 г.

Пожилые пациенты все чаще подвергаются оперативным вмешательствам. По данным исследования J.Y. Chung и соавт. (2014), послеоперационные осложнения среди лиц старше 80 лет развились у 26,4% пациентов, наиболее распространенными были респираторные осложнения (12,9%), госпитальная летальность составила 6,7%, у большинства из этих пациентов имелись сердечно-сосудистые заболевания [11].

Реальная клиническая практика свидетельствует о возрастании доли лиц пожилого и старческого возраста в хирургических стационарах РФ. Среди больных старше 65 лет коморбидная патология диагностируется более чем в 70 % случаев. В хирургических отделениях находится более 50% мультиморбидных пациентов, среди них у 80% имеются заболевания сердечно-сосудистой системы [12].

Н.О. Ховасовой (2012) по данным аутопсийного исследования 417 коморбидных пациентов, умерших в отделении общей хирургии, выявлено, что причиной смерти в 40% случаев было желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК), в 35% - декомпенсация сердечной недостаточности (СН), в 34% - пневмония, в 10,3% случаев — тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [13].

Виды послеоперационных кардиальных осложнений. Для обозначения острых и/или неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, связанных с оперативными вмешательствами, в том числе и после некардиальных операций, в англоязычной литературе используется термин MACE (major adverse cardiac events). В русскоязычной литературе эквивалентом ему является ПОКО. MACE и ПОКО не имеют стандартного определения и рассматриваются как собирательные понятия. К ним относят: острый коронарный синдром, внезапную сердечную смерть, остановку сердца, иногда - декомпенсацию СН и острые цереброваскулярные события. Включение авторами различной кардиоваскулярной патологии в ПОКО вносит определенную путаницу и не всегда позволяет сравнить результаты исследований и сделать корректные выводы [14].

Среди летальных исходов после некардиальных хирургических вмешательств около 40% составляют смерти в связи с миокардиальным повреждением или СН [3]. Анализ развития кардиальных осложнений после абдоминальных операций у больных пожилого и старческого возраста показал, что среди ПОКО в 44,6% случаев причиной была декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН), у 23,2% пациентов развился симптомный ИМ, у 26,8% - ИМ без клиники предшествующей стенокардии, у 5,4% - внезапная сердечная смерть. Госпитальная летальность среди пациентов с ПОКО в 9 раз выше летальности среди остальных пациентов [4].

Частота развития ПОКО при внесердечных хирургических вмешательствах у больных без ИБС составляет менее 1%, в то время как среди пациентов с ИБС в 20-40% случаев развивается периоперационная ишемия миокарда. Следует обратить внимание, что более 50% случаев развития ИМ может быть не распознано в связи с отсутствием клинических симптомов. С периоперационным ИМ связано 30-50% периоперационной летальности [15].

В последние годы более широкое внимание ученых привлекает проблема миокардиального повреждения миокарда, чему способствовало проведение двух крупных наблюдательных исследований (VISION 1 и VISION 2). При анализе послеоперационного периода 2546 больных у 397 (16%) человек возникло повреждение миокарда, из них только у 24 (6%) пациентов повреждение миокарда сопровождалось типичной болью в груди, еще у 72 (18%) из 397 - другими ишемическими симптомами. У пациентов с диагностированным повреждением миокарда 30-дневная смертность составила 8,9% против 1,5% у пациентов без повреждения миокарда ($p < 0,001$). Различия сохранялись в течение 1 года, смертность составила 22,5% против 9,3% соответственно [16].

Периоперационный риск у пациентов с наличием ХСН еще выше, чем у пациентов с ИБС. При изучении смертности и повторной госпитализации среди 38 000 пожилых пациентов с ХСН, ИБС, фибрилляцией предсердий (ФП) оказалось, что 30-дневные показатели послеоперационной смертности при неишемической ХСН составили 9,3%, при ХСН ишемического генеза - 9,2%, при ФП - 6,4%, при этом у пациентов со стабильной ИБС - только 2,9%. При комплексном анализе результатов исследования были сделаны любопытные выводы: среди пациентов с ХСН или ФП риск послеоперацион-

ной смертности выше, чем у пациентов с ИБС. Проведение амбулаторных малых хирургических вмешательств (колоноскопия, бронхоскопия, цистоскопия), относящихся к хирургическим вмешательствам низкого риска (менее 1%), пациентам с ХСН сопровождается риском смертельного исхода около 4% в течение 30 дней, при этом показатели послеоперационной смертности и повторной госпитализации выше при проведении хирургического вмешательства в течение 4 нед после постановки диагноза ХСН или ФП [17]. Такие же результаты были получены в исследовании по оценке смертности после амбулаторного проведения несердечных хирургических вмешательств больным с наличием ХСН и без таковой. Среди 355 тыс. человек у 19 тыс. (5,5%) имелась ХСН. У пациентов с ХСН был более высокий риск послеоперационных осложнений в течение 30 дней, чем у пациентов без СН - 5,65% против 2,65% соответственно [18].

Отдельный интерес представляет исследование по оценке тенденции тромбоэмболических осложнений после некардиальных хирургических вмешательств в 2005-2013 гг. примерно у 9,5 млн пациентов старше 45 лет. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) развились у 99 776 пациентов, из них тромбоз глубоких вен (ТГВ) - в 57,1% случаев, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) - в 35,4% случаев, ТГВ и ТЭЛА - в 9,5% случаев. Частота периоперационных ВТЭО увеличилась с 925 на 100 000 операций в 2005 г. до 1060 в 2013 г. Закономерно, что летальность у пациентов с ВТЭО была выше, чем без тромбоэмболических осложнений, - 8,2 и 1,5% соответственно. Частота фатальных ВТЭО снизилась с 85 на 100 000 операций в 2005 г. до 73 в 2013 г., в основном за счет уменьшения периоперационных ТЭЛА, в то время как частота ТГВ выросла, несмотря на активное внедрение методов фармакологической тромбопрофилактики в эти годы [19].

Таким образом, по нашему мнению, послеоперационные сердечно-сосудистые осложнения не ограничиваются только общепринятыми большими кардиальными осложнениями (острый ИМ, остановка сердечной деятельности и внезапная сердечная смерть). Эта проблема должна рассматриваться гораздо шире, в том числе и в отношении декомпенсации СН, миокардиального повреждения без развития ИМ, нежизнеопасных нарушений ритма и проводимости сердца, нестабильности АД, тромбозов и тромбоэмболических осложнений, как факторов, способствующих развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Повышение

АД является причиной отмены операции в 10% случаев, нарушения ритма и проводимости - в 7%. Нарушения ритма сердца возникают у 70% пациентов при общей анестезии, у 16-62% отмечаются при регистрации ЭКГ в динамике, у 89% - при кардиомониторном наблюдении [3,20].

Несмотря на достижения современной медицины, внедрение рекомендаций по профилактике послеоперационных кардиологических осложнений, мы наблюдаем рост числа ПОКО, причем рост осложнений в большей степени происходит в развитых странах, на фоне стремительного развития фармацевтической промышленности, внедрения новых хирургических технологий, роста хирургической активности у все возрастающей по численности группы пожилых людей с коморбидной патологией. Развитие такого сценария событий в некардиальной хирургии требует увеличения экономических затрат на лечение сердечно-сосудистых осложнений у прооперированных пациентов и показывает возрастающую значимость и принимающую новые акценты актуальность проблемы кардиальных осложнений в некардиальной хирургии.

Стратификация кардиального риска. Грамотно проведенная оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов, готовящихся к некардиальному хирургическому вмешательству, крайне важна. Персонализированная оценка кардиального риска позволяет оптимизировать периоперационное ведение пациентов с учетом медикаментозной терапии, анестезиологического пособия, хирургической тактики. С этой целью разработаны шкалы и индексы риска, алгоритмы ведения больных, рекомендации по профилактике кардиального риска в некардиальной хирургии. Согласно современным рекомендациям ведение хирургического больного должно осуществляться мультидисциплинарной командой, включающей хирурга, анестезиолога-реаниматолога и терапевта или другого узкого специалиста, в том числе кардиолога. Однако в практическом здравоохранении обеспечение своевременной оценки состояния больного мультидисциплинарной командой, выбор оптимального решения в ведении больного, что способствует эффективности хирургического лечения, безопасности больного и экономической оправданности принятой тактики лечения, - крайне сложная, а порой и невыполнимая задача. Координатором в ведении больного приходится выступать анестезиологу-реаниматологу.

Система стратификации риска позволяет рассчитать вероятность периоперационных сердечно-сосудистых осложнений у конкрет-

ного пациента в зависимости от наличия факторов риска. Персонализированная предоперационная оценка риска не требует больших экономических и временных затрат, не зависит от опыта и квалификации врача и является важным дополнением к клинической оценке состояния больного, выбору тактики ведения больного, позволяет предоставить пациенту наглядную информацию о рисках заболевания и оперативного вмешательства [21].

В 1977 г. Goldman Lee на основании ретроспективного анализа 1000 пациентов после некардиальных вмешательств предложил индекс кардиального риска, включающий: анамнестические данные (возраст старше 70 лет, наличие ИМ в последние 6 мес.), кардиальный статус (застойная СН, аортальный стеноз), нарушения ритма сердца (аритмия, кроме синусовой или предсердной экстрасистолы, желудочковая экстрасистолы более 5 в минуту), общее состояние ($PO_2 < 60$ мм рт.ст; $PCO_2 > 50$ мм рт.ст.; $K^+ < 3$ ммоль/л; $HCO_3^- < 20$ ммоль/л; мочевины > 18 ммоль/л; креатинин > 330 мкмоль/л; АСТ выше нормы; хронические заболевания печени; лежащий больной), оперативное вмешательство (экстренное, на брюшной или грудной полости, аорте). Каждому из этих факторов было присвоено балльное значение, и разработана балльная система для определения кардиального риска [22]. В 1986 г. Detsky модифицировал индекс Голдмана, изменив факторы риска и добавив стенокардию [23].

В 1999 г. Thomas Henry Lee на основании обследования 2893 пациентов в возрасте ≥ 50 лет, перенесших операцию в некардиальной хирургии, выявил несколько независимых переменных, которые предсказывают вероятность повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений в анестезиологии: операция высокого риска, ИБС, ХСН, ОНМК в анамнезе, сахарный диабет, креатинин более 180 мкмоль/л, - назвав их пересмотренным индексом кардиального риска (RCRI - Revised Cardiac Risk Index) [24]. MACE в этом случае определяется как ИМ, отек легких, фибрилляция желудочков и полная поперечная блокада сердца. Индекс Lee, модифицированная версия которого в настоящее время используется как шкала RCRI, приобрел особую популярность. Его выгодно отличает простота применения (включает только 6 анализируемых показателей). Однако использование этой шкалы в разных клиниках связано с большой вариабельностью получаемых результатов.

В Китае проведено многоцентровое проспективное исследование по оценке 30-дневной про-

гностической значимости шкалы RCRI у 1202 пациентов с ИБС старше 60 лет, перенесших экстракардиальную операцию. По результатам исследования С-статистика, определяемая по AUC (area under the curve), оказалась низкой, равной 0,53, большинство критериев индекса RCRI не прогнозировали кардиальные осложнения, за исключением инсулинзависимого сахарного диабета. [25].

Аналогичный результат получили при анализе RCRI в рамках Национальной программы повышения качества хирургической помощи Американского колледжа хирургов. Прогностическая значимость RCRI у 52 066 пациентов после поясничной декомпрессии, прооперированных в период 2006-2014 гг., оцененная по AUC, оказалась равной всего 0,623 в отличие от прогностической ценности шкалы ASA (American Society of Anesthesiology) (AUC= 0,770) [26].

На смену старым, хорошо известным индексам, предложенным в XX веке Goldman и соавт. (1977), Detsky и соавт. (1986) и Lee и соавт. (1999), в XXI веке разработаны новые разнообразные системы индексирования риска ПОКО [27]. Шкала NSQIP MICA (National Surgical Quality Improvement Program index Myocardial Infarction and Cardiac Arrest index) создана в 2011 г. Американским колледжем хирургов на основании анализа данных более чем 1 млн операций из 525 больниц США. В этой модели в качестве предикторов кардиального риска предложены: тип операции, функциональный статус, концентрация креатинина, классификация физического статуса ASA-PS (American Society of Anesthesiology Physical Status) и возраст [28]. Шкала проста в использовании, но позволяет оценить только риск интра- и послеоперационного ИМ с подъемом сегмента ST и остановки сердца в пределах 30 дней после операции. Кроме того, еще одним минусом является отсутствие проверки ее валидности в других лечебных учреждениях. В 2013 г. был создан калькулятор хирургического риска NSQIP, включающий оценку 21 фактора риска, что, с одной стороны, усложняет его использование, с другой — повышает точность, позволяя оценить процентный риск MACCE, смерти и 8 других исходов [8].

В России применяемые в мировой практике шкалы не получили столь широкого распространения, хотя скрининговый этап алгоритма оценки риска кардиальных осложнений, основанный на анализе клинических данных и простых лабораторных показателей, является предметом исследований [29]. На основании различных индексов и шкал (индексы Goldman, Lee, Charlson, шкалы C.Samama и M.Samama и др.) создаются новые диагностические шкалы и алгоритмы [13].

На основании оценки 32 шкал и моделей, согласно обновленным рекомендациям Европейского общества анестезиологов, на сегодняшний день рекомендовано использовать в некардиальной хирургии следующие шкалы: ASA-PS (AUC 0,73-0,93), RCRI (AUC 0,65-0,79), NSQIP MICA AUC (0,85-0,88), Nottingham Hip Fracture Score при переломе бедра, STOP-BANG при синдроме обструктивного апноэ сна. Наиболее валидизированными и прошедшими многоцентровые испытания признаны: ASA-PS, хирургическая шкала риска и индекс коморбидности Charlson [7].

Шкала Американской ассоциации анестезиологов (American Association of Anaesthetists - ASA) основана на субъективном распределении больных на категории соответствия тяжести состояния пациента объему запланированного вмешательства. Система была разработана ASA в 1941 г., несколько раз пересматривалась и к настоящему времени включает также дополнительный индекс «Е», указывающий на экстренный характер вмешательства. ASA не учитывает пол, возраст, массу тела больного, не отражает характер планируемого вмешательства, вид анестезиологического пособия, не позволяет прогнозировать риск для отдельно взятого пациента или типа хирургического вмешательства. Оценка по шкале ASA широко используется в рамках предоперационной оценки благодаря ее простоте, при этом показывает некоторую корреляцию с исходом.

Индекс Charlson, предложенный для оценки отдаленного прогноза больных в 1987 г. профессором Mary Charlson, представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40) в зависимости от наличия определенных сопутствующих заболеваний и возраста пациента, используется для прогноза летальности. Индекс в оригинальной версии имеет некоторые недостатки: не учитывает тяжесть многих болезней, некоторые прогностически важные заболевания. В настоящее время используется модифицированный индекс Charlson, демонстрирующий сопоставимый с традиционными шкалами прогноз периоперационного риска.

ANESCARDIOCAT - простая для использования, валидизированная шкала с AUC=0,71-0,80, была предложена в результате проведения многоцентрового проспективного исследования 3387 пациентов, перенесших хирургическое вмешательство под общей или регионарной анестезией в 23 больницах. Оценивались основные кардиальные и цереброваскулярные события (MACCE) от момента госпитализации до вы-

писки, включавшие сердечную и цереброваскулярную смерть, нефатальную остановку сердца, острый ИМ, застойную СН, новые аритмии сердца, стенокардию или инсульт. Регрессионная модель выявила семь независимых факторов риска для MACCE: анамнез ИБС и ХСН, хроническая болезнь почек, анамнез цереброваскулярных заболеваний, предоперационные изменения на ЭКГ, интраоперационная гипотензия и переливание крови [30].

Среди факторов, связанных с повышенным риском развития MACE, имеются специфические для пациента (пожилой возраст, заболевания почек, анемия, высокая категория риска по ASA) и специфические для хирургического вмешательства (тип процедуры, срочность, сложность, интраоперационные осложнения). Некоторые скрининговые индексы и шкалы позволяют прогнозировать риск дооперационно (RCRI, NSQIP MICA), другие - интраоперационно (ANESCARDIOCAT). Одни шкалы основаны на подсчете общего количества предикторов риска, другие - оценивают как индивидуальный риск пациента, так и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений в данном медицинском учреждении. Предложены специальные шкалы кардиального риска (EUROSCORE II, STS, CHA2DS2-VASc и т.д.), шкалы оценки клинического и функционального статуса. С целью оценки риска тромбозов и кровотечений предложены различные шкалы риска в зависимости от вида хирургического вмешательства: HAS-BLED, REACH, SAMe-TT2R2, VIENNA, DASH, WELLS, Khorana. Для повышения качества прогноза предлагается использовать несколько индексов одновременно.

С целью оптимизации периоперационного ведения больных разработаны пошаговые алгоритмы. Шаг 1 в алгоритме рассматривает актуальность (срочность) операции. Шаг 2 — оценка кардиального статуса. Наличие таких состояний, как острый ИМ, нестабильная стенокардия или стенокардия III-IV функционального класса, декомпенсированная СН, тяжелый клапанный порок сердца или значимые аритмии, требует отсрочки операции, кроме экстренных случаев. Шаг 3 учитывает хирургический риск (низкий, средний и высокий) с предполагаемой частотой 30-дневных сердечных событий (сердечная смерть и ИМ) <1, 1-5 и >5% соответственно. Шаг 4 оценивает функциональные возможности пациента на основе метаболических эквивалентов (METs). Шаг 5 выделяет пациентов с низкой или недостаточной функциональной активностью, выявляет наличие предикто-

ров кардиального риска (ИБС, СН, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, почечная недостаточность), определяет перечень необходимых исследований и лечения. Пациенты без факторов риска могут быть прооперированы [3,7,15,20].

На сегодняшний день разработано множество рекомендаций по профилактике кардиальных осложнений при некардиальных хирургических вмешательствах [3,7,8]. Детальные рекомендации по периоперационному ведению больных с различными патологиями изданы Российской федерацией анестезиологов и реаниматологов. Различные прогностические шкалы и индексы, изначально призванные быть простым, унифицированным инструментом, позволяющим оптимизировать персонифицированное ведение больного, показывают неоднозначные, а порой и противоречивые результаты. Большое количество рекомендательных документов, с одной стороны, детализирует ведение пациентов с различными патологиями, с другой - значительно затрудняет скорость принятия решения. Назрела необходимость создания универсального, простого для использования механизма оценки сердечно-сосудистого риска и выявления пациентов, нуждающихся в профилактических мерах и строгом интраоперационном и послеоперационном мониторинге.

Заключение

Число больных, которым выполняются хирургические вмешательства, с каждым годом неуклонно возрастает. Это, в известной мере, связано с увеличением продолжительности жизни. Мультидисциплинарной команде специалистов все чаще приходится сталкиваться с пациентами, имеющими сопутствующую патологию, среди которой преобладают сердечно-сосудистые заболевания. Коморбидность пациентов затрудняет их курацию. Увеличение количества ПОКО ухудшает прогноз хирургического лечения.

Несмотря на обилие шкал, индексов и рекомендаций оценки ПОКО, стройного алгоритма прогнозирования кардиоваскулярных осложнений не существует, а следовательно, не разработаны и полноценные схемы профилактики. Дискретность отдельных шкал и индексов позволяет оценить риск развития при одном из состояний: ИБС, СН и др. Однако в реальной клинической практике обычно у пациента имеется несколько факторов риска ПОКО. Кроме того, зачастую пациент получает антиагрегантную/антикоагулянтную и другую специфическую терапию, также влияющую на риск развития осложнений. Та-

ким образом, представляется актуальным создание персонифицированного алгоритма выявления ПОКО для практического использования. Одним из критериев его востребованности является простота использования. Целесообразно представление алгоритма в виде компьютерной программы, позволяющей получить результат в режиме реального времени. Создание алгоритма позволит своевременно проводить профилактические мероприятия по предотвращению послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений, сократить длительность пребывания больного в стационаре и экономические затраты на его лечение, повысить качество оказываемой помощи.

Литература

1. Bakker E.J., Ravensbergen N.J., Poldermans D. Perioperative cardiac evaluation, monitoring, and risk reduction strategies in noncardiac surgery patients. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2011; 17: 409–415. doi: 10.1097/MCC.0b013e328348d40f.
2. Patel A.Y., Eagle K.A., Vaishnav P. Cardiac risk of noncardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66(19): 2140–2148. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.026.
3. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur. Heart J.* 2014; 35(35): 2383–431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.
4. Добрушина О.Р., Корниенко А.Н., Шкловский Б.Л., Царев М.И. Оценка риска кардиальных осложнений при обширных абдоминальных операциях у больных пожилого и старческого возраста. *Рос. мед. журнал.* 2012; 1: 14–18 [Dobroshina O.R., Kornienko A.N., Shklovskij B.L., Tsarev M.I. Cardiac complication's risk evaluation in extensive abdominal surgery in elderly and extremely elderly patients. *Rus. Med. Journal.* 2012; 1: 14–18. In Russian].
5. Хороненко В.Е., Осипова Н.А., Лагутин М.Б., Шеметова М.М. Диагностика и прогнозирование риска периоперативных сердечно-сосудистых событий у гериатрических пациентов при онкохирургической помощи. *Анестезиология и реаниматология.* 2009; 4: 22–27 [Khoronenko V.E., Osipova N.A., Lagutin M.B., Shemetova M.M. Diagnosis and prediction of the risk of perioperative cardiovascular events in geriatric patients in oncosurgical care. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2009; 4: 22–27. In Russian].
6. Devereaux P.J., Goldman L., Cook D.J. et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ.* 2005; 173(6): 627–634. doi: 10.1503/cmaj.050011.
7. De Hert S., Staender S., Fritsch G. et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2018; 35: 407–465. doi: 10.1097/EJA.0000000000000817.
8. Fleisher L.A., Fleischmann K.E., Auerbach A.D. et al. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(22): e77–137. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.944.
9. Pearce R. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br. J. Anaesth.* 2016; 117(5): 601–609. doi: 10.1093/bja/aew472.
10. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. [Internet]. 2015. <http://esa.un.org/unpd/wpp/DVD/Files/1>.
11. Chung J.Y., Chang W.Y., Lin T.W. et al. An analysis of surgical outcomes in patients aged 80 years and older. *Acta Anaesthesiol. Taiwan.* 2014; 52(4): 153–158. doi: 10.1016/j.aat.2014.09.003.
12. Заболотских И.Б., Горобец Е.С., Григорьев Е.В., Козлов И.А., Котовская Ю.А., Лебединский К.М. Периоперационное ведение пациентов пожилого и старческого возраста. *Анестезиология и реаниматология.* 2018; 1: 5–20 [Zabolotskikh I.B., Gorobets E.S., Grigoryev E.V., Kozlov I.A., Kotovskaya Y.A., Lebedinsky K.M.. Perioperative management of geriatric patients. Project of clinical recommendations. *Anesthesiology and reanimatology.* 2018; 1: 5–20. In Russian]. doi: 10.17116/anaesthesiology201801-0215.
13. Kip K.E., Hollabaugh K., Marroquin O.C., Williams D.O. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51(7): 701–7. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.034.
14. Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Григорьев Е.В., Григорьев С.В., Грицан А.И., Данилюк П.И. и др. Периоперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клинические рекомендации. 2014 [Zabolotskikh I.B., Lebedinskii K.M., Grigor'ev E.V., Grigor'ev S.V., Gritsan A.I., Likhvantsev V.V., Mizikov V.M. Perioperative management of patients with underlying ischemic heart disease. *Clinical Guidelines.* 2014. In Russian].
15. Bein B., Schiewe R., Renner J. Perioperative myocardial ischemia : Current aspects and concepts. *Anaesthesist.* 2019. 68(8): 497–508. doi: 10.1007/s00101-019-0605-z.
16. van Diepen S.I., Bakal J.A., McAlister F.A., Ezekowitz J.A. Mortality and readmission of patients with heart failure, atrial fibrillation, or coronary artery disease undergoing noncardiac surgery: an analysis of 38 047 patients. *Circulation.* 2011; 124:289–296. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011130.
17. Lerman B.J., Popat R.A., Assimes T.L. et al. Association Between Heart Failure and Postoperative Mortality Among Patients Undergoing Ambulatory Noncardiac Surgery. *JAMA. Surg.* 2019. doi: 10.1001/jamasurg.2019.2110.
18. Smilowitz N.R., Gupta N., Guo Y. et al. Trends in Perioperative Venous Thromboembolism Associated with Major Noncardiac Surgery. *TH Open.* 2017; 1(2): e82–e91. doi:10.1055/s-0037-1605360.
19. Сумин А.Н., Белялов Ф.И. Предоперационная подготовка. Клинические рекомендации по кардиологии. Под ред. Белялова Ф.И. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. с. 288 [Sumin A.N. Belialov F.I. Preoperative preparation In: Belialov F.I. editor. *Clinical guidelines in cardiology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017. p. 288. In Russian].
20. Harris E.P., MacDonald D.B., Boland L. et al. Personalized perioperative medicine: a scoping review of personalized assessment and communication of risk before surgery. *Can. J. Anaesth.* 2019. doi: 10.1007/s12630-019-01432-6.
21. Goldman L., Caldera D.L., Nussbaum S.R. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297: 845–850.
22. Deitsky A.S., Abrams H.B., Forbath N. et al. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146(11): 2131–2134. doi:10.1001/archinte.1986.00360230047007.
23. Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. Derivation

and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999; 100 (10): 1043–1049.

24. Che L., Xu L., Huang Y., Yu C. Clinical utility of the revised cardiac risk index in older Chinese patients with known coronary artery disease. *Clin. Interv. Aging*. 2017; 13: 35–41. doi: 10.2147/CIA.S144832.

25. Bronheim R.S., Oermann E.K., Bronheim D.S., Caridi J.M. Revised Cardiac Risk Index versus ASA Status as a Predictor for Noncardiac Events After Posterior Lumbar Decompression. *World Neurosurg*. 2018; 120: e1175–e1184. doi: 10.1016/j.wneu.2018.09.028.

26. Lobo S.A., Fischer S. *Cardiac Risk Assessment*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2019.

27. Gupta P.K., Gupta H., Sundaram A. et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*. 2011; 124(4): 381–387. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015701.

28. Корниенко А.Н., Добрушина О.Р., Зинина Е.П. Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций. *Общая реаниматология*. 2011; 7(5): 57–65 [A. N. Korniyenko, O. R. Dobrushina, E. P. Zinina. Prevention of Cardiac Complications of Extracardiac Surgery. *General reanymatology*. 2011; 7(5): 57–65. In Russian]. doi.org/10.15360/1813-9779-2011-5-57.

29. Sabaté; A. Mases; N. Guileria; J. Canet; J. Castillo; C. Orrego et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *Br. J. Anaesth* 2011; 107 (6): 879–90. doi: 10.1093/bja/AER268.

Конфликт интересов отсутствует

НПВП-ИНДУЦИРОВАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ГАСТРО- И ЭНТЕРОПРОТЕКЦИИ

С.А. Чорбинская, Н.А. Кудрявцева*,
И.И. Степанова, Г.А. Барышникова, Е.Б. Александрова
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

NSAID-INDUCED GASTROINTESTINAL COMPLICATIONS. NEW OPPORTUNITIES OF GASTROINTESTINAL PROTECTION

S.A. Chorbinskaya, N.A. Kudryavtseva*,
I.I. Stepanova, G.A. Baryshnikova, E.B. Aleksandrova
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: natalya_kudryavtseva@inbox.ru

Аннотация.

Данная статья посвящена проблемам профилактики и предупреждения НПВП-индуцированных поражений слизистой оболочки кишечника. Поскольку риск возникновения НПВП-индуцированных энтеропатий сохраняется при использовании ингибиторов протонной помпы, вопросы их профилактики и лечения приобретают особую актуальность. В статье перечислены главные факторы риска НПВП-индуцированных поражений органов желудочно-кишечного тракта. Рассмотрены основные группы препаратов, применяемых для лечения и профилактики НПВП-гастро- и энтеропатий. Отмечены преимущества цитопротекторного препарата Ребамипид в лечении НПВП-энтеропатий. Описан пример его эффективного применения в клинической практике.

Ключевые слова: НПВП-индуцированная энтеропатия, гастропатия, Ребамипид.

Abstract

This article is dedicated to the issues of prevention of NSAID-induced intestinal mucosal lesions. Since the risk of NSAID-induced enteropathy persists with the use of proton pump inhibitors, their prevention and treatment are of particular relevance. The article lists the main risk factors for NSAID-induced gastrointestinal complications. The authors review the main groups of drugs used for the treatment and prevention of NSAID-induced gastroenteropathies. The advantages of the cytoprotective drug, rebamipide, in the treatment of NSAID-induced enteropathies are described. An example of its effective use in clinical practice is presented.

Key words: NSAID-induced, enteropathy, gastropathy, rebamipide.

Ссылка для цитирования: Чорбинская С.А., Кудрявцева Н.А., Степанова И.И., Барышникова Г.А., Александрова Е.Б. НПВП-индуцированное поражение желудочно-кишечного тракта. Новые возможности гастро- и энтеропротекции. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 98-104.

В последние годы особое внимание уделяется проблеме поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вследствие приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), назначаемых врачами различных специальностей. В мире более 30 млн человек принимают НПВП постоянно и около 300 млн – кратковременно [1]. По данным анализа фармацевтического рынка DSM Group за 2018 г. «Нурофен» занял первое место среди брендов, лидирующих по объему продаж в России, и это не единственный представитель НПВП,

входящий в эту двадцатку лидеров. Практически все препараты этой группы являются безрецептурными для продажи в аптеках, что приводит к их бесконтрольному применению. Некоторые исследователи полагают, что без рецепта НПВП применяются в 7 раз чаще, чем по назначению врача [2]. По данным ретроспективного анализа базы АИС Росздравнадзора «Фармаконадзор» за период с 2008 по 2017 г. поступило 3963 сообщения о побочных реакциях, возникших в результате приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Из них доля об-

ращений по поводу осложнений со стороны органов ЖКТ составила 14.5 %. Гастро- и энтеротоксичность отмечена для всех препаратов группы НПВП независимо от их химического строения, лекарственной формы и способа введения в организм. Наибольшее число побочных реакций возникали на фоне приема ацетилсалициловой кислоты – 21.62 %, диклофенака – 18.55 %, ибупрофена – 13.55 % и кеторолака – 11.56 % [3]. НПВП индуцируют поражение слизистой оболочки ЖКТ на всем его протяжении, с возможным образованием эрозий и язв, осложняющихся кровотечением [4]. Систематический обзор литературы о побочных эффектах, связанных с применением НПВП у пожилых людей с остеоартрозом (ОА), продемонстрировал, что при применении системных форм НПВП нежелательные реакции развивались в 39,3% и при использовании местных форм в 17.5% случаев [5].

Основной механизм лечебного действия НПВП связан с прерыванием циклооксигеназного (ЦОГ) пути метаболизма арахидоновой кислоты. В настоящее время открыты и изучены две формы ЦОГ: структурная ЦОГ-1 и индуцированная ЦОГ-2. Противовоспалительное действие НПВП зависит от ингибирования ЦОГ-2, побочные эффекты связаны с подавлением ЦОГ-1.

Выделяют несколько механизмов негативно-го действия НПВП на слизистую оболочку ЖКТ – системный и местный. Системное воздействие связано с ингибированием ЦОГ-1, в результате чего подавляется синтез простагландинов (ПГ) – биологически активных веществ, регулирующих защитные свойства слизистой оболочки ЖКТ. Существуют три уровня естественной защиты слизистой оболочки от воздействия агрессивных факторов:

1. Преэпителиальный – слой слизи и бикарбонатов, обеспечивает механическую защиту клеток, препятствуя контакту бактерий с эпителиоцитами.

2. Эпителиальный – плотные межклеточные контакты эпителиоцитов, в норме пропускают только воду и питательные вещества.

3. Постэпителиальный – подслизистый слой, обеспечивает кровоснабжение, восстановление слизистого слоя и эпителиоцитов, а также иммунную защиту слизистой оболочки.

В ответ на снижение образования ПГ уменьшается концентрация бикарбонатов и нарушается качество слизи, покрывающей эпителий. Ослабление механических защитных факторов приводит к повышению проницаемости барьера слизистой оболочки и через нарушенные плот-

ные межклеточные контакты желчь, бактерии, полиморфноядерные нейтрофилы, воспалительные медиаторы, гидролитические и протеолитические ферменты проникают в подслизистый слой, активизируя интраорганные воспалительные процессы и нарушая передачу нервных импульсов. Степень выраженности воспалительной реакции зависит от воздействующих факторов агрессии. Воспаление низкой степени активности ассоциируется с функциональными заболеваниями ЖКТ, а воспаление высокой степени – с органическими заболеваниями ЖКТ, с последующим прогрессированием фиброза, образованием эрозий и язв, осложняющихся кровотечением, перфорацией или кишечной обструкцией [6]. Подслизистые грануляции могут трансформироваться в рубцовые циркулярные сужения, формируя «диафрагмоподобные стриктуры», сужающие просвет кишечника [7]. Хроническое кровотечение из эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки ЖКТ индуцирует развитие железодефицитной анемии, количество теряемой крови при которой может достигать 10 мл/сут, как и при колоректальных опухолях [8,9].

НПВП обладают разной степенью селективности относительно ЦОГ, оказывая неодинаковое по выраженности патологическое действие на слизистую оболочку ЖКТ. Однако повышение дозировки любого высокоселективного и относительно безопасного препарата приводит к увеличению частоты желудочно-кишечных осложнений, так же, как и при применении менее селективных НПВП. В клинической практике основной причиной желудочно-кишечного кровотечения являются эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, индуцированные приемом аспирина и непрямым антикоагулянтами [10]. Использование аспирина в формах, защищающих слизистую оболочку ЖКТ, или переход на ректальный или парентеральный пути его введения в организм не снижают риск развития энтеропатии, так как негативное действие аспирина обусловлено не только местным, но и системным действием на организм [11]. В сравнении с другими НПВП аспирин обладает наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью вследствие необратимого ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах, что наряду с его гастро- и энтеротоксичностью увеличивает риск возникновения желудочно-кишечных кровотечений.

Наиболее частыми клиническими проявлениями НПВП-гастро- и энтеропатий являются такие симптомы, как изжога, отрыжка, диспепсия, нарушения стула и метеоризм. Но вслед-

ствие анальгезирующего эффекта НПВП поражения органов ЖКТ могут протекать бессимптомно [12]. В результате проведения видеокапсульной эндоскопии (ВКЭ) 143 пациентам с ревматоидным артритом и остеоартрозом в анамнезе, принимающим постоянно НПВП, у 44.8% обследуемых были выявлены одиночные эрозии и язвы тонкой кишки, а у 8.4% из них они были множественными [13]. Диагностика осложнений при НПВП-индуцированной энтеропатии обусловлена некоторыми техническими сложностями, так как наиболее информативные эндоскопические методы исследования, включая ВЭК, практически неинвазивный, безопасный и не требующий наркоза способ диагностики поражений тонкой и толстой кишки, пока не нашел широкого применения в качестве скринингового метода обследования. В связи с этим внедрение в клиническую практику рекомендаций по предупреждению развития осложнений, раннему выявлению и лечению НПВП-индуцированной патологии ЖКТ приобретает особую актуальность.

В 2016 г. в Дубае на Международном конгрессе специалистов по заболеваниям ЖКТ *Gastrosphere 2.0* были выделены наиболее значимые факторы риска (ФР) развития серьезных НПВП-индуцированных осложнений [14]:

- возраст старше 65 лет как основной фактор риска;
- сочетанный прием НПВП с аспирином и/или другими НПВП, системными кортикостероидами, антикоагулянтами и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС);
- наличие хеликобактерной инфекции;
- прием высоких доз НПВП.

Определение ФР составляет основу для планирования лечения и рациональной профилактики НПВП-гастро- и энтеропатий. Выбирая НПВП, необходимо строго учитывать показания к его использованию, назначать препарат в максимально эффективной дозе либо выбирать препарат с меньшим числом побочных эффектов, селективный НПВП (с-НПВП), а при необходимости длительного или постоянного применения НПВП назначить с-НПВП в сочетании с гастропротектором.

Для лечения НПВП-гастро- и энтеропатий рекомендовано применение следующих групп препаратов [15]:

- ингибиторы протонной помпы (ИПП) — препараты первой линии в лечении НПВП-гастропатий;
- блокаторы H_2 -рецепторов гистамина;

- синтетические аналоги простагландина E_1 ;
- цитопротекторы.

В международных исследованиях OMNION и ASTRONAVT было доказано преимущество применения ИПП в лечении и профилактике НПВП-индуцированной гастропатии [16]. Все ИПП (эзомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол и рабепразол) практически одинаково эффективны в отношении снижения риска развития НПВП-индуцированной гастропатии, однако около 10–20% пациентов оказываются не чувствительными к терапии этими препаратами, что, наиболее вероятно, связано с определенными различиями в их метаболизме [18]. Для активизации ИПП в организме, являющихся пролекарствами, важна скорость метаболизма их в печени посредством ферментов системы цитохрома P450, а именно CYP2C19, определяющего основные фармакокинетические показатели ИПП. Цитохром CYP2C19 имеет генетический полиморфизм. В зависимости от варианта этого фермента людей подразделяют на 3 фенотипические группы: быстрые, или экстенсивные, метаболизаторы, промежуточные и медленные метаболизаторы. Клиническая эффективность применения ИПП определяется фенотипом. У экстенсивных метаболизаторов антисекреторный эффект ИПП выражен слабо, что требует увеличения кратности или применения более высоких доз препарата [17,18]. Наибольшую значимость ферментов цитохрома CYP2C19 отмечают в метаболизме омепразола, лансопразола и эзомепразола, тогда как для рабепразола и пантопразола его роль менее значима [19,20].

К сожалению, для лечения и профилактики НПВП-индуцированного поражения тонкой и/или толстой кишки ИПП неэффективны. А длительное их использование для профилактики НПВП-гастропатий может приводить к изменению кишечной микробиоты из-за значительного снижения кислотности желудочного сока [21,22]. Избыточный бактериальный рост условно-патогенной и патогенной флоры в проксимальных отделах тонкой кишки нарушает деконъюгацию желчных кислот, процессы гидролиза и всасывания жира, в результате чего усиливается стимуляция интестинальной секреции воды и электролитов, нарастает химическое повреждение слизистой оболочки (СО) кишечника с последующим ее воспалением и возможным образованием эрозий и язв [23]. Поэтому интерес практикующих врачей все больше направлен к препаратам, относящимся к группе цитопротекторов. Ребамипид — единственный рекомендованный гастро- и энтеропротек-

тор в России, являющийся оптически активной α -аминокислотой. Механизм его действия связан с регуляцией синтеза простагландинов E_2 и G_{12} . Он обеспечивает защиту СО ЖКТ на всех ее структурных уровнях и на всем протяжении: усиливает плотные контакты эпителиоцитов путем увеличения экспрессии белка окклюдина и клаудина, стимулирует секрецию муцинов и восстанавливает физиологический синтез слизи, регулирует воспалительный ответ, ингибируя воспалительную инфильтрацию лейкоцитов и воспалительные реакции макрофагов [24, 25]. Также Ребамипид активизирует кровоснабжение, снижает адгезию бактерий к слизистой оболочке.

Накоплена убедительная доказательная база по клинической эффективности Ребамипида для лечения и профилактики НПВП-индуцированных эрозивно-язвенных повреждений всего кишечника. В 2013 г. после 4-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования по результатам ВЭК было получено подтверждение эффективного применения Ребамипида при НПВП-энтеропатии, который достоверно уменьшал количество эрозий и язв слизистой оболочки тонкой кишки по сравнению с плацебо [26]. Позже в 2015 г. была продемонстрирована эффективность применения Ребамипида в высоких дозах при лечении аспириноиндуцированной энтеропатии средней и тяжелой степени в многоцентровом рандомизированном исследовании. Под наблюдение были отобраны 38 пациентов, получавших в течение как минимум 3 мес. до обследования по 100 мг аспирина в кишечнорастворимой оболочке ежедневно и по результатам ВЭК имеющих эрозии или язвы тонкой кишки. Им назначали Ребамипид по 300 мг (тройная доза) 3 раза в день на протяжении 8 нед. или плацебо. После лечения у пациентов, принимавших Ребамипид, значительно уменьшалось количество эрозий, а частота полного заживления слизистой оболочки составила 32% (8 из 25) против 7.7% (1 из 13) в группе плацебо. Тройная доза Ребамипида хорошо переносилась и не вызывала побочных реакций [27].

Кроме того, за счет регуляции экспрессии белков плотного соединения, снижения проницаемости слизистой оболочки и стимулирования регенерации кишечного эпителия Ребамипид эффективен для первичной и вторичной профилактики рака желудка и толстой кишки [28,29]. При исследовании *in vitro* Ребамипид активизировал сигнальные пути Smad и подавлял рост раковых клеток желудка, *in vivo* — по-

давлял индуцированный N-метил-N-нитро-N-нитрозогуанидином карциногенез желудка и ингибировал прогрессирование роста злокачественной опухоли. Наибольшая эффективность Ребамипида в профилактике канцерогенеза рака желудка достигается при его приеме в дозе 300 мг в сутки в течение как минимум 26 нед. [30].

В отличие от ИПП, скорость метаболизма Ребамипида не зависит от ферментов цитохрома P450, что не оказывает влияния на его клиническую эффективность [31].

Так как Ребамипид оказывает цитопротективное действие на слизистую оболочку всего ЖКТ, он включен в клинические рекомендации ведущих профильных сообществ России и в настоящее время успешно применяется в лечении больных язвенной болезнью желудка, функциональной диспепсией, хроническим гастритом, синдромом раздраженного кишечника, ГЭРБ, в эрадикационной терапии *H. pylori*.

Клиническое наблюдение

Пациентка А., 65 лет, проходила диспансеризацию в амбулаторных условиях. Активных жалоб при осмотре не предъявляла. Из анамнеза известно, что она длительно наблюдается с диагнозом: гипертоническая болезнь II стадии, II степени, риск 2. Атеросклероз сонных артерий. Дислипидемия IIb. Принимает Эксфорж (5/160), Конкор 5 мг, Крестор 10 мг, Кардиомагнил 75 мг. Пациентка неоднократно ранее проходила медицинское обследование, при общеклиническом клинико-лабораторном исследовании патологии не обнаружено. Из перенесенных заболеваний указывает ветряную оспу и корь в детские годы. Не работает. Не курит. Алкоголь употребляет не чаще одного раза в месяц в умеренном количестве. Наследственный анамнез не отягощен.

При общеклиническом обследовании: ориентирована, адекватна, правильного телосложения, подкожный жировой слой развит умеренно. Индекс массы тела 28 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые без особенностей. Температура тела 36,7°C. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Щитовидная железа визуально и пальпаторно не увеличена. Пульс 74 уд/мин. АД 130/85 мм рт. ст. При аускультации сердца тоны ритмичные, глухие. В легких аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. При перкуссии ясный легочный звук. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. Перистальтика кишечника активная. Петли кишечника при пальпации безболезненные. Край печени плотно-эластический, безболезненный,

не выступает из-под края реберной дуги. Желчный пузырь не пальпируется, симптомы Ортнера, Образцова—Мерфи отрицательные. Диурез без особенностей. Симптом Пастернацкого отрицательный. Отеков не наблюдается. Стул регулярный, оформленный, кал без патологических примесей.

Данные лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, мочи, кала): значимых изменений лабораторных показателей не обнаружено.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлены диффузные изменения паренхимы печени. Жировая инфильтрация печени.

При проведении фиброгастродуоденоскопии: просвет пищевода без деформации, стенки эластичные, по слизистой оболочке без признаков воспаления. Кардиальный жом смыкается. В просвете желудка скудный секрет. Стенки желудка эластичны, складки тела подвижны, расправляются воздухом. Перестальтика выходного отдела симметричная, глубокая. Рельеф препилорического отдела с умеренно выраженной воспалительной деформацией. По стенкам — мелкоочаговая невыраженная гиперемия как вероятный признак имевших место эрозивных изменений в стадии активной эпителизации. Просветы луковицы и дистальных отделов двенадцатиперстной кишки без деформации, по слизистой без изменений. Продольная складка не напряжена, БДС с помощью торцевой оптики не визуализируется. В просвете — порции прозрачной желчи. Заключение: эрозивный гастрит выходного отдела желудка в стадии эпителизации. Геморрагического компонента не отмечено.

Морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки желудка: хронический атрофический неактивный гастрит антрального отдела желудка. Обсеменения *Helicobacter pylori* нет.

При проведении колоноскопии, осмотрены ободочная кишка, купол слепой кишки, колоноскоп заведен на 15 см в терминальный отдел подвздошной кишки, в зоне илеоцекального перехода визуализированы 2 язвы 0.2–0.3 см, биопсия из более крупной — 1 фрагмент. Илеоцекальный клапан губовидный, ориентирован в просвет слепой кишки. В подвздошной кишке без особенностей. Устье аппендикса обычное. На осмотренных участках ободочной кишки просвет в соответствующих отделах характерной формы, гаустры выражены, складки сохранены, несколько сглажены по высоте, сосудистый рисунок не нарушен, отека и/или гиперемии слизистой нет. В сигмовидной кишке сосудистый рисунок сма-

зан, слизистая умеренно отечна, без признаков воспаления. Складывается впечатление о снижении тонуса ободочной кишки. В ампуле прямой кишки на всех стенках мелко-пятнистая эритема. Сформированных внутренних геморроидальных узлов не выявлено. Заключение: тотальная колоноскопия с осмотром подвздошной кишки. Язвы терминального отдела подвздошной кишки, взят фрагмент для биопсии. Минимально выраженный катаральный проктит. Микроописание: фрагмент слизистой тонкой кишки с наличием крупного лимфоидного фолликула, активным хроническим воспалением и поверхностным язвенным дефектом слизистой с разрастанием зрелой грануляционной ткани. Заключение: подострая небольшая язва слизистой подвздошной кишки на фоне фолликулярного илеита в стадии активного воспаления.

Данные макроскопического и морфологического исследования позволили нам исключить воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит). Отсутствие в анамнезе психотравмирующих ситуаций, перенесенных операций в последние месяцы до обследования исключает возможность образования стрессовых язв. Тяжелые соматические заболевания, провоцирующие язвенное поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, у пациентки не диагностированы. При анализе полученных лабораторных данных обращало на себя внимание отсутствие изменений показателей гемостаза. Таким образом, наличие острых эрозий в антральном отделе желудка у пациентки с хроническим атрофическим гастритом, не ассоциированным с *H. pylori*, а также двух язв терминального отдела подвздошной кишки расценено нами как медикаментозно-индуцированное поражение слизистой оболочки ЖКТ на фоне приема Кардиомагнила в последние 2 мес. перед исследованием. Пациентке к базисной гипотензивной терапии добавлен Ребагит в дозе по 100 мг 3 раза в сутки сроком на 1 мес. с последующим проведением контрольной колоноскопии и гастроскопии. Кардиомагнил отменен.

При контрольной фиброгастродуоденоскопии и колоноскопии достигнута полная эпителизация эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки. Пациентке рекомендован дальнейший прием Ребагита в сочетании с Кардиомагнилом.

Заключение

Таким образом, адекватная оценка факторов риска возникновения НПВП-ассоциированной

гастро- и энтеропатии, правильный выбор оптимальных для данной пациентки лекарственных препаратов, обеспечивающих цитопротекцию, позволяют быстро купировать эрозивно-язвенные поражения ЖКТ и предотвратить тем самым развитие серьезных осложнений.

Литература

1. Жураховская Д.В., Лоскутова Е.Е., Виноградова И.А. Маркетинговый анализ фармацевтического рынка нестероидных противовоспалительных препаратов на региональном уровне. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 2: 628-628 [Zhurakhovskaya D.V., Loskutova E.E., Vinogradova I.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs regional market research. *Modern Problems of Science and Education*. 2014; 2: 628-628. In Russian].
2. Deepak L.B., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Circulation*. 2008; 118: 1894-1909. doi: 10.1161/circulationaha.108.191087.
3. Вельц Н.Ю., Журавлева Е.О., Букатина Т.М., Кутехова Г.В. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности применения. Безопасность и риск фармакотерапии. 2018; 6(1):11-18 [Velts N.Yu., Zhuravleva E.O., Bukatina T.M., Kutekhova G.V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: problems of safe use. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018; 6(1):11-18. In Russian]. doi: 10.30895/2312-7821-2018-6-1-11-18.
4. Лапина Т.Л. Гастропатии индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: клиническое значение, лечение, профилактика. *Consilium Medicum*. 2001; 3(9):438-442 [Lapina T.L. Gastropathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: clinical significance, treatment, prevention. *Consilium Medicum*. 2001; 3(9):438-442. In Russian].
5. Makris U., Kohler M., Fraenkel L. Adverse Effects (AEs) of Topical NSAIDs in Older Adults with Osteoarthritis (OA): a Systematic Review of the Literature. *J. Rheumatol*. 2010; 37(6):1236-1243. doi: 10.3899/jrheum.090935.
6. Eutamene H., Beaufrand C., Harkat C., Theodorou V. The role of mucoprotectants in the management of gastrointestinal disorders. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2018; 12(1): 83-90. doi: 10.1080/17474124.2018.1378573.
7. Bjarnason I., Hayllar J., Macpherson A.J., Russell A.S. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology*. 1993; 104: 1832-1847. doi:10.1016/0016-5085(93)90667-2.
8. Bjarnason I., Zanelli G., Smith T., Prouse P., Williams P., Smethurst P et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology*. 1987; 93: 480-489. doi: 10.1016/0016-5085(87)90909-7.
9. Bjarnason I., Zanelli G., Smith T. et al. The pathogenesis and consequence of non-steroidal anti-inflammatory drug induced small intestinal inflammation in man. *Scand. J. Rheumatol. Suppl*. 1987; 64: 55-62. doi: 10.3109/03009748709096722.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018; 28(1): 55-70 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Baranskaya Y.K. et al. *Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018; 28(1):55-70. In Russian]. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
11. Bigard M., Pelletier A. Esophageal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 2004; 3: 58-61. doi:10.1016/s0399-8320(04)95279-7.
12. Reuter B.K., Davies N.M., Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. *Gastroenterology*. 1997; 112:109-117. doi:10.1016/s0016-5085(97)70225-7.
13. Tachei I., Bradna P., Douda T. et al. Small intestinal injury in NSAID users suffering from rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Rheumatol. Int*. 2016; 36(11):1557-1561. doi: 10.1007/s00296-016-3552-x.
14. Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy, and toxicity. *Rheumatol. Int*. 2012; 32(6):1491-1502. doi:10.1007/s00296-011-2263-6.
15. Silverstein F.E., Graham D.Y., Senior J.R. et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Int. Med*. 1995; 123:241-249.
16. Леонова М.В. Фармакогенетика ИПП. Медицинский совет. 2015; 17: 96-103 [Leonova M.V. Pharmacogenetics of proton pump inhibitors. *Medical Council*. 2015; 17: 96-103. In Russian]. doi:10.21518/2079-701X-2015-17-96-103.
17. Furuta T., Shirai N., Sugimoto M. et al. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug. Metab. Pharmacokinet*. 2005; 20(3):153-67. doi:10.2133/dmpk.20.153
18. Hagymási K., Müllner K., Herszényi L., Tulassay Z. Update on the Pharmacogenomics of Proton Pump Inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2011; 12(6): 873-888. doi: 10.2147/pgpm.s78986.
19. Kuo C.H., Lu C.Y., Shih H.Y. CYP2C19 polymorphism influences *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(43): 16029-36. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16029
20. Sugimoto M., Shirai N., Nishino M. et al. Rabepazole 10 mg q.d.s. decreases 24-h intra-gastric acidity significantly more than rabepazole 20 mg b.d. or 40 mg o.m., overcoming CYP2C19 genotype. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2012; 36: 627-634. doi: 10.1111/apt.12014.
21. Marlicz W., Loniewski I., Grimes D.S., Quigley E.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin. Proc*. 2014; 89(12):1699-709. doi:10.1016/j.mayocp.2014.07.015.
22. Clooney A.G., Bernstein C.N., Leslie W.D. et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2016; 43(9): 974-84. doi: 10.1111/apt.13568.
23. Яковенко Э.П., Гюева И.З., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Волошейникова Т.В. и др. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, патофизиология и вопросы терапии. *Лечащий врач*. 2015; 9:100-104 [Yakovenko E.P., Goeva I.Z., Yakovenko A.V., Agafonova N.A., Ivanov A.N., Voloshenkova T.V. et al. Small intestine bacterial overgrowth, pathophysiology and treatment issues. *Lechaschi Vrach*. 2015; 9:100-104. In Russian].
24. Kim S.K., Choe J.Y., Park K.Y. Rebamipide Suppresses Monosodium Urate Crystal-Induced Interleukin-1 β Production Through Regulation of Oxidative Stress and Caspase-1 in THP-1 Cells. *Inflammation*. 2016; 39(1):473-82. doi: 10.1007/s10753-015-0271-5.
25. Jhun J., Kwon J-E., Kim S-Y. et al. Rebamipide ameliorates atherosclerosis by controlling lipid metabolism and

inflammation. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0171674. doi: 10.1371/journal.pone.0171674.

26. Kurokawa S., Katsuki S., Fujita T. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J. Gastroenterol.* 2014; 49(2): 239-44. doi: 10.1007/s00535-013-0805-2.

27. Watanabe T., Takeuchi T., Handa O. et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One*. 2015; 15(4): e0122330. doi: 10.1371/journal.pone.0122330.

28. Fangcen Y., Zhenyu Z.H., Zhaotao D., Zongdan J. Protective Effect and Mechanism of Rebamipide on Injury of Human Colon Cancer Cell Line Caco-2 Induced by Aspirin. *Chinese J. Gastroenterol.* 2015; 20 (5): 272-277. doi: 10.3969/j.issn.1008-7125.2015.05.004.

29. Matysiak-Budnik T., Heyman M., Mégraud F. Review article: rebamipide and the digestive epithelial barrier. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2003; 18(1):55-62. doi:10.3748/wjg.v17.i46.5117.

30. Маев И.Г., Калюзин А.Н. Новые возможности профилактики рака желудка. *Терапевтический архив*. 2017; 89(4):101-109 [Maev I.G., Kazyulin A.N. New opportunities for the prevention of gastric cancer. *Therapeutic archive*. 2017; 89(4):101-109. In Russian]. doi: 10.17116/terarkh2017894101-109.

31. Koyama N., Sasabe H., Miyamoto G. Involvement of cytochrome P450 in the metabolism of rebamipide by the human liver. *Xenobiotica*. 2002; 32(7): 573-586. doi: 10.1080/00498250210130591.

Конфликт интересов отсутствует

ПСИХИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ (Обзор литературы)

М.А. Самушия¹, А.А. Рагимова^{1*}, А.Ф. Иволгин²,
Т.Ю. Авсейцева², Е.А. Иванникова¹, С.М. Крыжановский¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Министерства обороны России, Красногорск

CERVICAL DYSTONIA AND NON-MOTOR MANIFESTATIONS (Literature review)

М.А. Samushiya¹, А.А. Ragimova¹, А.Ф. Ivolgin², Т.Ю. Avseitseva², Е.А. Ivannikova¹, S.M. Kryzhanovskiy¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²3rd Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Russia

E-mail: ragimovaasia@gmail.com

Абстракт

Материалы и методы. На основе 123 зарубежных и отечественных работ был выполнен систематический обзор на тему генеза и клиники немоторных расстройств при цервикальной дистонии (ЦД).

Основные выводы. ЦД является неврологическим заболеванием, имеющим нейрофизиологическое и генетическое обоснование. Отмечается высокая коморбидность ЦД с психическими расстройствами; ЦД имеет склонность к рецидивирующему течению; отмечается независимое течение моторных и немоторных составляющих заболевания. Для успешного лечения ЦД необходима комплексная терапия, направленная на лечение как моторных, так и немоторных составляющих.

Ключевые слова: цервикальная дистония, тревога, депрессия, личность.

Abstract

Materials and methods: Based on 123 foreign and domestic papers, a systematic review was carried out on the genesis and clinical manifestations of non-motor symptoms in cervical dystonia (CD).

Key conclusions: CD is a neurological disease with neurophysiological and genetic justification. A high incidence of comorbid psychiatric illness in CD patients is noted; CD has a tendency to relapse; motor and non-motor components of the disease are characterized by an independent course. For successful treatment of CD, complex therapy is needed aimed at treating both motor and non-motor components.

Key words: cervical dystonia, anxiety, depression, personality.

Ссылка для цитирования: Самушия М.А., Рагимова А.А., Иволгин А.Ф., Авсейцева Т.Ю., Иванникова Е.А., Крыжановский С.М. Психическая патология при цервикальной дистонии. Обзор литературы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 105-119.

Цервикальная дистония (ЦД) – двигательное расстройство, характеризующееся устойчивыми повторяющимися произвольными, прерывистыми или длительными сокращениями мышц, приводящими к вынужденному положению головы и шеи, а также немоторными симптомами [1–3].

Согласно клиническим рекомендациями Всероссийского общества неврологов по диагностике и лечению дистонии, ЦД рассматривается как форма *фокальной дистонии*, несмотря на то что в формировании данной патологии может участвовать не только шея, но и плечо наряду с блефароспазмом, оромандибулярной дистонией, ларингеальной дистонией и писчим спазмом [5, 6].

При присоединении других участков тела цервикальная дистония рассматривается в рамках:

- *сегментарной дистонии* (поражены две смежные области тела и более);
- *мультифокальной дистонии* (поражены две не смежные области тела и более);
- *генерализованной дистонии* (вовлечено туловище и как минимум 2 другие области);
- *гемидистонии* (несколько областей тела с одной стороны).

Также выделяется первичная и вторичная ЦД. Первичная дистония характеризуется отсутствием органического очага, а появление вторичной ЦД обусловлено очаговыми повреждениями головного мозга (лакунарные инфаркты, отложения желе-

за или кровоизлияния в базальных ганглиях, опухоли, рассеянный склероз), травмой шеи [7].

История изучения ЦД

Первые упоминания о ЦД относятся к периоду античной науки [8]. В работах Гиппократов встречаются данные о «жесткой и болезненной шее», с сопутствующим «сокращением челюстей, сильной пульсацией яремных сосудов и сокращением мышц». Позже Цельс использовал термин *rigor cervicis* в схожем контексте¹. Самое раннее клиническое описание кривошеи в целом относится к F. Platerus (1536–1614), описавшему «своего рода спазм, при котором голова была повернута влево». Начиная с 16-го века описания ЦД появляются не только в медицинских работах, но и в художественной литературе и живописи. Так, в своей книге «Гаргантюа и Пантагрюэль» известный врач и драматург Франсуа Рабле (1494–1553) описал гиганта с нарушениями движения шеи [9].

До 18-го века ЦД считалась не неврологической, а мышечной патологией, по поводу которой предполагался хирургический метод лечения в виде надрезания грудино-ключично-сосцевидной мышцы. В тот же период немецкий специалист F. von Jäger (1714–1787) описал особый вариант кривошеи, для фиксации которой пациенты пользовались особыми движениями руками, помогая себе поддерживать правильное положение головы, что фактически является одним из первых клинических описаний цервикальной дистонии. Стоит отметить, что, несмотря на появление мнения о центральном генезе цервикальной дистонии, в течение длительного времени точка зрения о ее периферическом происхождении оставалась актуальна и поддерживалась такими учеными, как C. Bell (1774–1842), M. H. Romberg (1795–1873), W. H. Erb (1840–1921), G. B. A. Duchenne (1806–1875).

Значимый вклад в изучение ЦД принадлежит J.M. Charcot (1825–1893), описавшему ряд двигательных расстройств, сходных с моторными проявлениями ЦД, которые он отнес к истерии. Причина подобных неврологических «истерических» заболеваний объяснялась автором как сочетание неврологического дефекта, наследственной предрасположенности и провоцирующего фактора окружающей среды. Термин «психогенный» в дофрейдский период зачастую описывал провоцирующий фактор у «органически предрасположенной» нервной системы.

¹ При анализе литературы было выявлено несколько определений спастической кривошеи: *wry-neck* (англ.) *in Nackenmuskelkrämpfe* (нем.), *torticollis* (фр.).

Одно из первых очерченных описаний ЦД как патологии центрального генеза принадлежит P. Brissaud (1885–1964), ученику J.M. Charcot, который первый ввел термин «*mental torticollis*» (англ. психическая кривошея). P. Brissaud указывал на необходимость опоры в виде руки или стены для облегчения симптомов у подобных пациентов, но при этом описал несколько наблюдений, когда редукция симптомов происходила еще до того, как пациенты соприкасались с опорой, а просто находились рядом с ней, подчеркивая тем самым вклад психической функции при ЦД. Отличительной чертой психики у подобных пациентов он считал «маньеризм или детское поведение, а также патологическую имитацию». P. Brissaud был также одним из первых специалистов, который начал собирать фотографическую коллекцию своих пациентов с ЦД. Впоследствии, когда в литературе появлялось все больше описаний ЦД, для обозначения клинических случаев ЦД психического генеза использовался термин «*Brissaud's disease*». Описание подобных пациентов дополнили французские авторы E. Nogues и J. Sirol (1899), которые отметили, что облегчение симптомов ЦД могло происходить не только в ситуациях, когда пациент сам дотрагивается до головы, но и при прикосновениях посторонних или ношении специальных приспособлений, по форме сходных с пенсне.

Позже французские неврологи H. Meige и E. Feindel, будучи учениками P. Brissaud, в первой монографии, посвященной тикам и их лечению «*Les tics et leur traitement*», уделили много внимания ЦД и специфическому корректирующему движению, встречающемуся у подобных пациентов, назвав его «*geste antagoniste efficace*» (фр. эффективный антагонистический жест). В своих описаниях специалисты подчеркивали инфантилизм и «детскость» подобных пациентов, заостряя внимание на театральности корректирующих жестов.

Начиная с 1901 г. после работ Destarac, описывающих пациентов с множественными дистониями, появляется мнение об органическом генезе подобных состояний, где проводятся параллели с атаксией Фридрейха и наследственной атаксией Пьера Мари. В 1911 г. G. Oppenheim поддержал «органическую» теорию ЦД, описав ряд пациентов с медленно прогрессирующими двигательными расстройствами, лордозом и косолапостью, отличными от атетоза и «истерии». Автор предложил термин «дистония» (англ. *dystonia*), поскольку он заметил изменения мышечного тонуса, чередующиеся между гипотонией (покой) и гипертонией (действие), что отражало его концепцию об одновременном сокращении мышц агонистов и антагонистов. В своей работе автор подчеркивал от-

сутствие какого-либо анатомического поражения головного мозга при этой патологии, однако отличал описанную им патологию от психогенных расстройств [10,11].

Спор о психической/органической принадлежности ЦД продолжился в 1929 г. на конференции Международного неврологического сообщества, в ходе которой ЦД была исключена из заболеваний нервной системы и получила определение неспецифического синдрома. Хотя, по мнению датского ученого А. Wimmer (1872–1937), дистония не могла быть результатом поражения базальных ганглиев и, следовательно, могла являться только проявлением психического заболевания. Н. Meige, который прежде тоже придерживался «психогенной» теории развития дистонии, высказывал противоположную точку зрения. Французский ученый сравнивал симптомы дистонии со сходными симптомами, возникающими после перенесенного энцефалита, что, по его мнению, доказывало органическую природу фокальных симптомов дистонии. Популярность «психологической» точки зрения на происхождение обуславливало одновременное появление и развитие психотерапии, которая позволяла оказывать пациентам помощь в период, когда других методов лечения не существовало [11].

С развитием нейрохирургии появились первые данные о возможном топическом генезе ЦД. I. Cooper (1922–1985) предположил, что патогенез дистонии обусловлен нарушением взаимосвязи между стриопалидо-фугальной иocerebellо-фугальной системой на уровне таламуса. Эта гипотеза была особенно убедительной благодаря тому факту, что хирургическое повреждение на этом уровне устраняет дискинетические проявления. I. Cooper сообщил об улучшении общего состояния у 77% ($n=144$) больных после операций на таламусе или бледном шаре у пациентов с генерализованной дистонией. При ретроспективном анализе результатов работы автор отметил, что улучшение после операции не было постоянным — наибольшая ремиссия симптомов дистонии составила 10 лет, после чего происходило частичное возвращение тех или иных симптомов дистонии. Стоит отметить, что у 23% прооперированных улучшения после хирургического вмешательства не наступило, причем 4 пациента погибли вскоре после операции [12].

Несмотря на первые данные об успешной нейрохирургической терапии ЦД, в связи с появлением информации о возможных негативных эффектах подобных операций споры о предпочтительном лечении в неврологическом сообществе не утихали. В 1935 г. J. Yaskin (1891–1955) писал о необходимости курса психотерапии перед назначением хирургического вмешательства. Находи-

лись и специалисты-неврологи, которые считали ЦД исключительно психопатологическим феноменом. Так, D. Marsden (1976) подтверждал данную гипотезу фактом наличия в клинической картине ЦД психических расстройств, субъективной связью манифестации ЦД с психологической травмой, наличием корректирующих жестов, вовлечением изолированных групп мышц.

Несмотря на разногласия, внимание к проблеме ЦД привело к накоплению и систематизации клинических данных. В 1975 г. D. Marsden (1938–1998) на симпозиуме по дистонии вновь обратился к идее Н. Meige, сравнившего дистонию с результатом поражения базальных ядер после вирусного энцефалита. В своем труде D. Marsden с помощью элетрофизиологических методов выявил общие закономерности нарушения активации мышц агонистов и антагонистов у пациентов с дистонией, больных, выживших после летаргического энцефалита, а также у пациентов с болезнью Паркинсона и при нейрорептическом синдроме. Автор не отрицал значимого участия психического неблагополучия в развитии симптомов фокальной дистонии: сообщая о малой эффективности исключительно психофармакологического и психотерапевтического лечения, автор подчеркивал необходимость такого лечения в рамках комплексного подхода к терапии дистонии [13]. В своей работе D. Marsden также обобщил ряд причин, по которым фокальная дистония до XX века относилась к психическим заболеваниям: отсутствие определенного неврологического субстрата; появление симптомов только при определенных условиях; наличие корректирующего жеста; повышение чувствительности пациентов к социальному и психическому стрессу; высокая коморбидность с психическими расстройствами; наличие психологической интерпретации беспокоящих симптомов [13,14].

На данный момент в международной классификации МКБ-10 цервикальная дистония отнесена в категорию неврологических заболеваний G24 — «Дистония» и кодируется G24.3 «Спастическая кривошея» [13, 15].

Материалы и методы

Отбор публикаций для настоящего обзора литературы осуществлялся с помощью ресурсов pubmed, google scholar, scopus, web of science, Cochrane collaboration. Применялись поисковые запросы «cervical dystonia + pain», «cervical dystonia+depression», «cervical dystonia+anxiety», «cervical dystonia+nonmotor», «cervical dystonia+sleep», «cervical dystonia+receptor», за период с 1999 по 2019 г. (20 лет), в связи с дефицитом работ были добавлены более ранние статьи по теме

Опросники и шкалы, использовавшиеся при изучении цервикальной дистонии

Моторные симптомы	- Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) • 7-point Clinical Global Impression Scale • Fahn-Marsden scale • Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS); • Global Dystonia Rating Scale (GDRS) • Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24) • Cervical Dystonia Impact Profile (CDIP-58) • Unified Myoclonic Rating Scale (UMRS) • Botulinum Toxin Questionnaire	[17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26]
Психопатологические симптомы	• Тревога: • Hamilton's Depression Scale (HAMD) • Beck Anxiety Inventory (BAI) • Taylor manifest anxiety scale • Social phobia scale • Social interaction anxiety scale • Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) • State-Trait Anxiety Inventory I and II • Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) • Maudsley Obsessive Compulsive Inventory (MOCI) • Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale	[17, 19, 20, 21, 24, 25, 27, 28, 29, 30]
	• Депрессия: • Hamilton's Anxiety Scale (HAMA) • Beck Depression Inventory (BDI), • Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS)	
	• Личностные черты: • Eysenck personality inventory • 5 Factor Personality Inventory. • The Body Concept Scale (BCS) • Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)	
Качество жизни	• RAND-36 item Health Survey • Short Form 36 (SF-36) • The Functional Disability Questionnaire (FDQ) • Rosenberg's Self-esteem Scale	[17, 19, 30]
Когнитивные функции	• Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) • Нейропсихологическое обследование по Лурия • Wechsler Adult Intelligence Script-Revised (WAIS-R) • Wechsler Memory Scale-III (WMS-III) • Trail Making Test (TMT) • Faux Pas Recognition Test (FPRT) • Questionnaire of Cognitive and Affective Empathy (QCAE) • Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS)	[19, 21, 30, 31]
Качество сна	• Pittsburgh Sleep Quality • Epworth Sleepiness Scale	[19, 32]
Стигматизация	• Stigma scale • Semantic differential scale	[33; 34]
Общие опросники по немоторным симптомам	• Mini International Neuropsychiatric Interview e PLUS (MINI-PLUS)	[24]

«cervical dystonia+personality», «cervical dystonia+psychotherapy».

Всего по указанным выше запросам в поисковых системах было идентифицировано более 660 публикаций. После исключения дублирующихся и нерелевантных статей, недоступных работ и работ, написанных на языке, отличном от русского и английского, остались 123 статьи, из которых суммарно 50 работ (40,6%) написаны за последние 5 лет (2019-2014 гг.). 53 работы являлись систематическими обзорами, 4 клинических случая, 58 исследовательских работ, 7 метаанализов (5 из которых - метаанализы сообщества Cochrane), 1 — отечественными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению дистонии. 122 работы являлись статьями

и 1 - монографией. В 13 статьях освещалась эффективность ботулотоксина при ЦД в различных аспектах, в 5 — влияние психофармакотерапии, в 6 - глубокой стимуляции головного мозга (ГМ), по одной статье посвящено влиянию транскраниальной стимуляции, хирургическим методам лечения и когнитивно-поведенческой терапии, 9 — эпидемиологии ЦД, 4 — генетическим аспектам, 46 — общим клиническим моторным и немоторным особенностям, 15 — нейровизуализационным особенностям ЦД и конверсионных расстройств, 12- нейропсихологическим особенностям, 4 — исключительно валидности применения тех или иных опросников (в других статьях валидность опросников рассматривалась наряду с другими методами исследования) при ЦД и

2 работы — моделированию ЦД на животных, 4 статьи — историческим аспектам ЦД.

Среднее значение включенных в исследования пациентов составило 107.83, а группы контроля — 236.32. Что отличается от значений медианы — 28 включенных в исследование пациентов и 91 группы контроля за счет нескольких крупных мультицентровых, эпидемиологических исследований и ретроспективных исследований, основанных на изучении медицинской документации [15-20].

Для оценки эффективности терапии и клинических особенностей ЦД использовался широкий спектр опросников, валидные опросники представлены в табл. 1.

Результаты

Эпидемиология ЦД

Дистония находится на 3-м месте по распространенности среди всех экстрапирамидных заболеваний после эссенциального тремора и болезни Паркинсона. Частота встречаемости первичных дистоний в Европе по результатам европейского мультицентрового исследования составляет примерно 15.2 случая на 100 000 населения, из которых 11.7 случая приходятся на фокальные формы. Наиболее часто встречающейся формой фокальной дистонии (ФД) является цервикальная дистония (ЦД). Так, в европейских странах ее частота составляет 5.7 случая на 100 000 населения [35].

Цервикальная дистония — трудное для диагностики заболевание. Задержка в постановке диагноза может достигать 5 лет, что связано с высокой коморбидностью ЦД с психическими расстройствами, влиянием психогенных факторов на формирование симптоматики болезни (у 30-50% пациентов отмечалась психическая провокация моторных симптомов) и разнообразием клинических проявлений [20, 25, 28]. Для ЦД характерно рецидивирующее течение: полная ремиссия отмечается у 10-20% пациентов, в то время как у остальных больных даже после длительных бессимптомных периодов развиваются рецидивы заболевания [20].

Согласно данным литературы, ЦД чаще встречается у женщин, чем у мужчин. В исследовании С. Marras (2007г.) заболеваемость у женщин в 2.5 раза превышала таковую у мужчин (11.4/1 000 000:4.5/1 000 000 человеко-лет) и показатель заболеваемости, скорректированный по возрасту, среди мужчин и женщин составил 3.6:1.34 [17, 36, 37]. Средний возраст начала ЦД — 41,1 года у пациентов с семейной формой цервикальной дистонии и 47.6 года у пациентов со спорадической формой дистонии [38]. Возраст начала заболевания у мужчин был значительно моложе (приблизительно 43-45 лет), чем у женщин (приблизительно

48-51 год) [36, 39]. Гендерные различия в возрасте выявления ЦД могут отражать различия в генетических факторах [35].

Генетические маркеры. В литературе описано несколько наследственных форм дистонии, 11 из которых могут быть отнесены к первичным дистониям (DYT1, DYT2, DYT4, DYT6, DYT7, DYT13, DYT17, DYT21, DYT23, DYT24, DYT25), 7 форм — к дистонии-плюс, с присоединением миоклонуса, паркинсонизма (DYT5, DYT11, DYT12, DYT15, DYT16, TH, SPR), 4 формы — к пароксизмальным дистоническим синдромам (DYT8, DYT9/DYT18, DYT10/DYT19, DYT20), а форму DYT3 рассматривают как отдельный дистонический синдром. Эти наследственные формы обычно имеют раннее начало, для них характерна генерализованная дистония. В их числе первичная генерализованная дистония (DYT1), дистония миоклонуса (DYT11) и дофаминзависимая дистония (DYT5). Для фокальных дистоний, и в том числе ЦД, не было обнаружено генов-провокаторов, хотя примерно у 30% этих пациентов была описана положительная семейная история заболевания. Поэтому представляется вероятным, что фокальные дистонии могут иметь общую, но в настоящее время неизвестную причину, при этом клинические проявления фокальных дистоний могут быть неоднородными [21, 40, 41].

На примере изучения пациентов с ЦД с полиморфизмом гена DYT1 было отмечено резкое уменьшение количества белка Torsin A в мозжечке (но не в базальных ганглиях), а также изменения внутренней активности клеток Пуркинье и нейронов глубоких ядер мозжечка [42, 43]. У здоровых носителей генов DYT1 и родственников пациентов с первичной дистонией наблюдается изменение порога временной дискриминации, свойственное для пациентов с ЦД [44, 45]. По данным G. Kägi (2016), только у 36% родственников первой линии пациентов с ЦД имелись нормальные параметры визуально-тактильной временной дискриминации [46].

Нейровизуализация. Накапливаются сведения о специфических нейровизуализационных данных, свидетельствующих об изменениях в функционировании центральной нервной системы у пациентов с ЦД. Данные о минимальных изменениях структуры ЦНС выявлены на трехмерной модели с помощью воксельной морфометрии², кото-

² Морфометрия на основе вокселей (VBM) — это метод изображения, который позволяет сравнивать региональные объемы ГМ между двумя группами при T1MPT сканировании. С помощью VBM можно обнаружить и количественно определить различия в объеме серого и белого вещества, при этом рассматривается весь ГМ, а не заданные области.

рая показала повышение плотности мозговой ткани в больших полушариях и мозжечке, а также понижение ее в каудальных зонах добавочной моторной коры, правой дорсолатеральной префронтальной зрительной коре, что может являться не столько самой причиной возникновения ЦД, сколько результатом нейропластических изменений в коре ГМ [47,48]. Для сравнения: у пациентов с блефароспазмом было обнаружено только уплотнение в области скорлупы (одного из базальных ядер ГМ) и уменьшение плотности в нижней теменной доле, сходное с изменениями при ЦД [49].

По данным Е. Zoons (2018), постоянным признаком среди различных форм фокальной дистонии является увеличение до 10% плотности серого вещества в скорлупе полосатого тела и первичной сенсомоторной коре [50,51]. По данным диффузно-тензорной визуализации³ обнаружены аномалии в путях, соединяющих базальные ганглии и сенсомоторную кору, обусловленные повышением плотности клеток, усиленной когерентностью волокон и большим количеством одинаково выровненных нейронов, а также уменьшением числа аксонов нейронов в мозолистом теле, соединяющем кортикальные области двух полушарий ГМ друг с другом [51]. По данным функциональной МРТ при различных формах фокальной дистонии отмечалась повышенная активация в первичной сенсорной и моторной коре, дополнительной моторной коре, базальных ганглиях, таламусе и мозжечке, что соответствует результатам ЭЭГ- и МЭГ-тестирования и свидетельствует о снижении торможения и нарушенной сенсомоторной интеграции при фокальной дистонии [51]. По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у пациентов с ЦД отмечалось двустороннее увеличение метаболизма глюкозы в лентиформном ядре, ипсилатеральной верхней и нижней теменной коре, двусторонней затылочной коре и уменьшение в латеральной премоторной и сенсомоторной коре по сравнению с контрольной группой [51,52].

Отдельное внимание стоит уделить влиянию мозжечка на возникновение симптомов дистонии. Дисфункция базальных ганглиев и мозжеч-

ка или аномальное взаимодействие между этими двумя системами могут отличаться при дистониях различной этиологии. В отличие от механизма мышечной пластичности или нарушений сенсорной обработки, которые могут быть результатом дисфункции базальных ганглиев и присутствуют во всей сенсомоторной системе коры, аномальные проявления при патологии мозжечка обнаруживаются в основном в областях коры, которые контролируют пораженные участки тела [53].

Данные исследований последних лет на животных позволяют предположить важную роль мозжечка, а также измененных функциональных взаимоотношений между отделами мозжечка и базальных ганглиев в возникновении дистонических симптомов [54]. Аномальные моторные симптомы вызваны изменениями внутренней активности как клеток Пуркинье, так и нейронов глубоких ядер мозжечка. Интересно, что последние данные подтверждают гипотезу о том, что дисфункция всего мозжечка вызывает аномальные движения и позы во многих частях тела, что напоминает генерализованную дистонию, тогда как более ограниченная дисфункция мозжечка вызывает дистонию в изолированной части тела. Некоторые авторы сообщают также о накоплении (до 14%) характерных рентгенологических признаков поражения мозжечка в виде атрофии мозжечка или других аномалий при нейровизуализации [55].

Нейромедиаторные особенности. У пациентов с ЦД зарегистрировано увеличение плотности D2- и D3-рецепторов в полосатом теле и зрительной коре на противоположной пораженному телу стороне и снижение их плотности в скорлупе мозга [51]. Снижение нейротрансмиссивного переносчика дофамина в хвостатом ядре, левом стриатуме было связано с депрессивными симптомами, тревогой и тяжестью моторных симптомов при ЦД [56]. Отмечена положительная корреляция между уровнем стриарного переносчика дофамина и экстрастриарного переносчика серотонина у пациентов с ЦД и мышечными подергиваниями, чего не наблюдается у пациентов без подобного дисбаланса, что может указывать на связь между нейротрансмиссивными переносчиками серотонина и дофамина и моторным фенотипом ЦД [56]. По данным магнитно-резонансной спектроскопии⁴ было отмечено значительное снижение уровней ГАМК в моторной коре и лентиккулярном ядре, противоположных зоне фокальной дистонии, что приводит к снижению ингибирования дофаминергической системы [51].

⁴ Магнитно-резонансная спектроскопия (MRS) - это метод нейровизуализации, используемый для измерения региональных различий в нейрохимии и отображения концентрации различных метаболитов ГМ в заданных областях ГМ.

³ Диффузно-тензорная визуализация (DTI) измеряет макроскопическую организацию аксонов в тканях нервной системы путем измерения диффузии воды. В белом веществе диффузия воды происходит параллельно волокнам из-за аксональных мембран и миелиновых оболочек. Несоответствие между ограничением, параллельным и перпендикулярным волокну нервных клеток, выражается в параметре фракционной анизотропии (ФА). По определению, ФА низка в коре, так как нервные окончания не выровнены в одном и том же направлении. Таким образом, DTI в основном полезна для выявления аномалий в белом веществе и оценки связности различных областей ГМ.

Специфичность нейрогуморальных, нейровизуализационных и нейрофизиологических изменений у пациентов с ЦД. Обобщая приведенные выше данные, следует отметить, что не все изменения у пациентов с ЦД являются специфичными. Так, например, сходные нейромедиаторные изменения в головном мозге встречаются у пациентов с депрессией и при тревожных расстройствах [56]. Также не являются специфичными изменения активности в зонах префронтальной коры, островковой части, миндалевидного тела, что по данным метаанализа свойственно как для больных с биполярным расстройством, так и для лиц, относящихся к группе высокого риска формирования аффективных расстройств [57].

Нарушение обработки «схемы тела» и функционирования первичной моторной коры было зафиксировано и у пациентов с конверсионным расстройством (диссоциативным двигательным расстройством). Так, по данным S. Aybek, у пациентов с конверсионным расстройством при демонстрации пугающих изображений отмечалось усиление активности префронтальной коры, ответственной за контроль эмоций, и первичной моторной коры, но уменьшалась активность гиппокампа и парагиппокампа областей, за счет чего, по мнению автора, уменьшалась болезненность восприятия травмирующих изображений [58]. Схожие с ЦД изменения в нейрональных сетях были замечены и у пациентов с функциональной (конверсионной) дистонией, при которой отмечалось нарушение двигательной подготовки действий, их выполнения, когнитивного восприятия пространства и контроля внимания [59]. При другом конверсионном расстройстве, имитирующем неврологическую патологию, функциональных неэпилептических припадках отмечается патологическая активация не только первичной моторной коры, но и мозжечка, сходная с таковой у пациентов с ЦД [60]. Таким образом, несмотря на обилие литературы, посвященной нейрогуморальным и нейрофизиологическим особенностям при цервикальной дистонии, имеются данные о схожих нейровизуализационных находках при конверсионных, аффективных и тревожных расстройствах.

Общая характеристика немоторных симптомов при ЦД. Первые сенсорные феномены при ЦД, по данным ряда исследований, возникают за несколько месяцев до появления моторных знаков, причем некоторые пациенты интерпретируют появление моторных знаков, как попытку справиться с болезненными симптомами⁵. Так, исследователи от-

⁵ Подобные результаты согласуются с животной моделью блефароспазма, где для его развития требуется сочетанное раздражение роговицы и дофаминергическое истощение полосатого тела [65].

мечают снижение болевого порога, что расценивается авторами как «сенсорная уловка», указывающая на патологию сенсорной афферентации, и наблюдается у 70% пациентов с ЦД [50]. Одна из причин изменений болевой чувствительности – расширение сенсорных рецептивных полей [61]. Также у пациентов с ЦД обнаружены высокий порог временной и пространственной дискриминации моторных стимулов, изменение кинестетического чувства и ощущений, связанных с вибрацией, во всем теле, независимо от зон поражения и тяжести заболевания [45, 62, 63]. При этом вибрация не только вызвала измененное восприятие стимула у пациентов с ЦД, но и усугубляла болевые симптомы. Блокирование афферентной связи с помощью лидокаина устраняло или уменьшало симптомы дистонии, что, по мнению M. Stamelou (2011), указывает на дисфункцию афферентной связи или ее обработки [50,64].

Нарушение сенсомоторной активации, выходящей за пределы пораженного участка тела, было отмечено в двусторонней первичной и вторичной соматосенсорной коре, двусторонней верхней и нижней теменной доле, двусторонней первичной моторной и премоторной коре, двусторонней передней поясной извилине, таламусе, островковой доле, скорлупе и в центральной части мозжечка [66]. Интересные результаты, хотя и не получившие статистического подтверждения, были получены в тестах, использующих умственную симуляцию физических движений, в которых было показано нарушение образа «схемы тела» и функционирование нейронной сети, участвующей в интеграции сенсорной и двигательной информации [46,50,67]. Важно отметить, что именно образ и самоощущение тела не корректировались ботулинотерапией, в отличие от болевых и двигательных симптомов [30]. Говоря о восприятии «схемы тела», стоит подчеркнуть роль затылочной коры в анализе и обработке поступающей информации: пациенты с детской формой дистонии не дифференцировали норму и патологию, рисуя своих здоровых родственников с наклоном шеи [68]. Данные результаты подтверждаются и нейрофизиологическими исследованиями, в которых была показана межполушарная асинхронность с замедлением в области левого полушария при монокулярном и бинокулярном зрении [69].

Когнитивные особенности. У больных с ЦД обнаружены нейропсихологические особенности, которые коррелировали с нейровизуализационными данными. По данным Н.В. Григорьевой (2010), выявлены нейропсихологические расстройства в виде нарастания ригидности мыслительных процессов: снижения гибкости мышле-

ния, затруднения генерации идей и поз, ухудшения способности к обобщению и абстрагированию, которые коррелировали с увеличением желудочков в лобных отделах ГМ [22].

Достойная внимания концепция была представлена в работе К. Czekóová (2017), рассматривающая когнитивные нарушения с точки зрения «теории сознания» (Theory of mind)⁶ [31]. Согласно результатам данного исследования, выявлены нарушения осознания и интеграции, как собственных действий, так и поведения других людей. Например, в тесте понимания поведения других персонажей пациенты с ЦД указывали преимущественно на преднамеренное и угрожающее поведение как в условно-конфликтных, так и в неконфликтных ситуациях (например: «он был груб и бестактен», «она ревновала и хотела расстроить своего друга», «он хвастался»), не принимая во внимание дополнительной информации о ситуации. Подобное состояние соответствует снижению функционирования лобной доли, как у пациентов с болезнью Альцгеймера, болезнью Гентингтона [70], лобно-височной деменцией, синдромом Аспергера и аутизмом [70–72].⁷ По данным К. Czekóová, пациенты с ЦД продемонстрировали худшие показатели рабочей памяти, скорости обработки информации, планирования, вербальной памяти и беглости речи. Тяжесть когнитивных нарушений коррелировала с давностью и тяжестью заболевания. По версии Е. Bora (2015), нарушение функции познания у пациентов с ЦД связано с нарушениями нейрональных связей префронтальной коры и дорсальным стриатумом, дисфункцией в области хвостатого ядра и соответствует изменениям серого вещества в поясной коре и предклинья [73].⁸

Аффективные и тревожные расстройства. Одной из отличительных черт ЦД является выраженная коморбидность с психопатологическими расстройствами, которая, по данным некоторых исследователей, достигает 90%, и значимое влияние этой коморбидности на качество жизни пациентов с ЦД [74]. Данные исследования, проведенного на основании анализа медицинской документации, демонстрируют высокую сочетанность ЦД с

аффективной патологией и тревожными расстройствами. При этом выраженность психопатологических симптомов не зависит от течения моторных проявлений заболевания: так, редукция моторных симптомов ЦД больше, чем в половине случаев не сопровождалась улучшением психического статуса [75]. При исследовании родственного анамнеза пациентов с ЦД отмечается накопление аффективных и тревожных расстройств у родственников первой линии родства [17].

Распространенность депрессии при ЦД, по данным разных авторов, оценивается в пределах 40–45% [15, 25]. Распространенность тревожных расстройств составляет 25–60% [25, 20, 76].

Отличительная черта депрессий при ЦД – отсутствие параллелизма между выраженностью аффективной симптоматики и тяжестью моторных симптомов [50]. По данным некоторых исследований, среди пациентов с ЦД с диагностированной депрессией отмечается повышение аддитивных расстройств после начала терапии в сравнении с общей популяцией (11% против 7%). По данным А. Mahajan (2018 г.), факторами риска формирования зависимости от обезболивающих и дофаминергических медикаментов у пациентов с ЦД являются молодой возраст, мужской пол, выраженные тревожно-депрессивные расстройства, а также тяжелые моторные проявления ЦД [18].

Личностные особенности. Изначально пациенты с ЦД относились к категории конверсионных. В современных работах по данным шкалы ММРІ конверсионные черты были отмечены только у 9% пациентов. Истерические и ипохондрические черты были зафиксированы у 25 и 30% соответственно, депрессивные черты – у 59% [77, 78]. Подобное расхождение с общим представлением о личностной структуре, которого придерживались в начале изучения заболевания, может крыться в искажении первичного клинического впечатления из-за специфических для ЦД когнитивных изменений. Усиление депрессивных личностных черт соотносится с повышенным уровнем нейротизма и тревоги по данным шкалы Айзенка [27]. В исследованиях с помощью пятифакторного личностного опросника было показано понижение уровня открытости новому опыту, увеличение показателей по шкалам, характеризующим согласие к сотрудничеству, а также повышение характеристики добросовестности, что свидетельствует о склонности к упорядоченности и перфекционизму – характеристикам «кластера С» расстройств личности (32.6%), включая обсессивно-компульсивные (22.1%) и избегающие личностные черты (16.3%), кроме таких характеристик, как склонность к наведению чистоты и порядка, перепроверкам и накопительству [28, 29].

⁶ Теория сознания описывает способность формулировать представления о поведении своем и окружающих с целью прогнозирования собственных и посторонних действий.

⁷ Снижение социального интеллекта хорошо документировано при других двигательных расстройствах, связанных с базальными ганглиями, однако в этих исследованиях не оценивается вклад аффективных расстройств в формирование логических доводов пациента [73].

⁸ Была показана связь когнитивных нарушений и способности пациента к пониманию чужих эмоций и формированию предсказания чужого поведения, схожая с таковой у пациентов с ЦД [73].

Согласно психоаналитическим концепциям пациенты с фокальными дистониями демонстрируют склонность к агрессии или подавлению агрессии [79, 80].

Болевой синдром. Боль, хроническое болевое расстройство и соматотормные расстройства встречаются у 88,9% пациентов с ЦД, не получающих ботулинотерапию.

Боль, наряду с депрессией, является одним из основных факторов, определяющих качество жизни пациента с ЦД, а также сама по себе имеет высокую корреляцию с аффективными расстройствами при дистонии [17]. Болевой синдром значительно повышает риск формирования вторичных повреждений верхнешейного отдела позвоночника и встречается у 18-41% пациентов, причем корреляция между выраженностью болевого синдрома и степенью дегенеративно-дистрофических изменений не доказана [81].

По данным эстеziометрического исследования было выявлено снижение порога болевой чувствительности у пациентов с ЦД [82], что значительно отличает их от пациентов с функциональными и соматотормными болями, у которых болевой порог не отличается от нормы, а толерантность к боли увеличена⁹ [83].

У пациентов с ЦД также отмечалась высокая распространенность болевых расстройств, не связанных с симптомами ЦД: приступы головной боли, хронической головной боли, болей в спине, тазовой боли, болей в области ЖКТ, повышение частоты заболеваний зубов, а также повышение встречаемости заболеваний, имеющих собственный болевой синдром: фибромиалгии, эссенциальный тремор и ревматоидный артрит [16]¹⁰.

Нарушение сна. Снижение качества ночного сна встречается в 44-70% случаев. Наиболее частыми нарушениями сна при ЦД являются нарушение засыпания и частые ночные пробуждения, которые встречаются у 60% больных [В.А. Толмачева, 2018]. Однако есть данные о том, что нарушения сна у пациентов с ЦД не связаны с тяжестью моторных симптомов, а коррелируют пре-

имущественно с аффективными нарушениями [Е. Hertenstein, 2016].

На видеополисомнографии у пациентов, ранее получавших эффективную терапию ботулотоксина, наблюдалось ухудшение качества сна, увеличение задержки наступления сна и уменьшение количества фаз с быстрым движением глаз. Было отмечено, что мышечные подергивания шеи исчезают на всех этапах сна, не достигая нормальных значений как во время глубокой фазы сна, так и во время фазы с быстрыми движениями глаз [32].

Влияние ЦД на качество жизни. Хотя ЦД не является угрожающим жизни заболеванием, однако значительно влияет на качество жизни пациентов. Возраст прекращения трудового стажа у пациентов с ЦД был ниже, чем у контрольной группы (59.0 года, 95% ДИ 58.5–59.5 против 61.7 года, 95% ДИ 61.6–61.9; $p < 0.001$). Для пациентов с ЦД типичными для прекращения работы являлись диагнозы дистонии (51%), депрессии (14%) и тревожного расстройства (8%), причем пациенты с тревогой и депрессией вышли на пенсию раньше, чем другие пациенты, страдающие ЦД без депрессии [16]. По данным другого крупного исследования с участием 1038 больных ЦД только 42.8% заняты на постоянной работе, 32.7% на пенсии, 6.1% были безработными, а 11.8% находились на инвалидности. Из работающих пациентов 26% отмечали изменение уровня занятости в связи с симптомами ЦД, 29.8% пропускали работу в течение месяца, а 57,8% сообщали о снижении производительности в связи с ЦД. Среднее количество пропущенных дней у пациентов составило 5.1-6.4 дня за месяц, а у пациентов, которые сообщали о сокращении эффективности на работе, количество продуктивных часов сократилось на 72% (11 ч 40-часовой рабочей недели) [15].

Помимо субъективного неблагополучия и социальной дезадаптации, пациенты с ЦД страдают от выраженной как субъективной, так и объективной стигматизации: 93% пациентов чувствовали себя иногда стесненными из-за симптомов, 91% чувствовали себя отличающимися от других людей, 86% ощущали себя непривлекательными, 81% испытывали стыд из-за симптомов, 77% проявляли тенденцию избегать социальных контактов и 45% указывали на то, что их избегают другие люди [33]. Объективно пациенты с ЦД оценивались как менее ответственные за свои действия, менее симпатичные, менее заслуживающие доверия, менее привлекательные, менее уверенные в себе, более странные, более сдержанные [34].

По данным литературы, аффективные и болевые расстройства оказывают значимое влияние на качество жизни пациентов с ЦД, превосходя по

⁹ Подобные данные указывают на диссоциацию между сенсорно-дискриминационным и когнитивно-аффективным компонентами боли у пациентов с персистирующими функциональными болями, которые могут быть обусловлены высокой частотой алекситимии и низкой interoцептивной осознанностью, которая определяет тенденцию фокусироваться на внешних особенностях тела [83].

¹⁰ Говоря о встречаемости эссенциального тремора, стоит учитывать высокую распространенность ложноположительных диагнозов данного синдрома. Более того, по данным современных исследований был показан различный генез возникновения тремора, дистонии и экстрапирамидных расстройств [S. Jain, 2006, G. Defazio, 2015].

влиянию моторные симптомы [21, 25]. Психические нарушения, такие как депрессия и тревога, у пациентов с ЦД оказывали негативное влияние и на качество жизни их супругов, у которых отмечалось повышение тревожных и депрессивных расстройств по сравнению с группой контроля [26].

Лечение. Лечение цервикальной дистонии симптоматическое. Основными направлениями в терапии ЦД являются ботулинотерапия, медикаментозное лечение, глубокая стимуляция мозга (DBS). Чаще всего залогом эффективной терапии является комплексный подход, включающий как основное лечение в виде ботулинотерапии, так и психофармакотерапию, психотерапию и физиотерапию [5, 84].

Наиболее распространенным методом лечения ЦД является ботулинотерапия, которая эффективна у 70% пациентов [85]. В качестве факторов, определяющих эффективность терапии, указывают тяжесть, давность заболевания и наличие коморбидной психиатрической симптоматики. По данным сообщества Cochrane на основе 8 рандомизированных клинических исследований с ЦД показана умеренная достоверность эффективности одноразового сеанса лечения ботулотоксином типа А (БтА) в виде клинически значимого снижения специфических симптомов ЦД на 18.7% (95% CI 6.08 to 10.05; $I^2 = 0\%$), включая тяжесть симптомов, нарушение функционирования, боль. Также была отмечена его благоприятная переносимость в сравнении с плацебо. Также авторы обзора приводят умеренную вероятность возникновения риска. Существует также умеренная достоверность доказательств того, что люди, получающие лечение БтА, подвергаются повышенному риску развития нежелательных явлений: дисфагии (9%; ОР 3.04; 95% ДИ 1.68-5.50; $I^2 = 0\%$) и диффузной слабости / усталости (10%; ОР 1.78; 95 % CI от 1.08 до 2.94; $I^2 = 0\%$). Также отсутствуют данные РКИ, оценивающих эффективность и безопасность повторных циклов инъекций БтА в оптимальных интервалах и дозах лечения, результаты сравнения различных методик введения [86]. Долгосрочное использование БтА может привести к выработке нейтрализующих антител, что может ухудшить клиническую эффективность. Данный эффект развивается у 10-30% больных. Более высокая доза за сеанс и частые инъекции связаны с повышенным риском развития иммунорезистентности [87].

Другой метаанализ сообщества Cochrane посвящен оценке эффективности ботулотоксина типа Б (БтБ). Хотя однократное введение БтБ было связано со значительным и клинически значимым уменьшением выраженности симптомов ЦД (14.7%; 95% CI 9.8% to 19.5), включая тяжесть,

инвалидность и боль, однако пациенты, получающие БтБ, подвергаются повышенному риску стойкой ксеростомии и дисфагии [88-90]. В целом БтБ эффективен и безопасен для лечения ЦД, обладает сходством с БтА и может использоваться у пациентов, которые не поддаются лечению последними [91, 92].

Фактором, повышающим эффективность инъекций ботулотоксина, является последующая мультимодальная физиотерапевтическая программа, включающая активные упражнения, растяжку и расслабление мышц, оказывающих благоприятное воздействие на облегчение боли и снижение рисков инвалидизации пациентов с ЦД [93]. Применение ботулинотерапии отражается и на данных фМРТ, согласно которым успешная терапия ботулотоксином приводит к нормализации сниженной активации левой поясной извилины, появлению новых зон активности в левом предклинье и правой верхней затылочной извилине, снижению активации ипсилатеральной дополнительной моторной и дорсальной премоторной коры, значительному снижению активации базальных ганглиев [94].

Одним из экспериментальных методов лечения ЦД является глубокая стимуляция ГМ (DBS). Различные ядра-мишени для DBS были изучены у людей с дистонией, включая внутренний бледный шар (GPi), вентроинтермедиальное ядро таламуса (VIM) или субталамическое ядро (STN), с целью модулирования возбудимости коры [95–97]. Основными побочными эффектами применения DBS при дистонии являются аффективные расстройства, когнитивный дефицит и увеличение числа самоубийств среди пациентов с DBS при дистонии [100], а также, на примере применения DBS при болезни Паркинсона, стоит учитывать инфаркт миокарда, инсульт, внутримозговое кровоизлияние и инфекция [89, 90, 98].

При всем разнообразии современного фармакологического рынка препаратов, дающих значимый положительный эффект при ЦД, немного [101].

Препараты леводопы могут устранять симптомы дистонии, не вызывая при этом длительное время моторных осложнений, однако, по данным иностранных публикаций, их эффективность не превышает 15% [55, 99, 102, 103].

В проспективном двойном слепом исследовании высоких доз тригексифенидила (30 мг) показано клинически значимое улучшение у 71% из 31 пациента (средний возраст 19 лет), однако стоит учитывать высокий риск возникновения побочных эффектов при назначении высоких доз антихолинэргических препаратов [104, 105]. Максимальная эффективность была обнаружена при начале при-

ема антихолинергических препаратов в течение 5 лет от начала лечения [99].

Бензодиазепины часто используются при лечении дистоний, несмотря на то, что их эффективность не оценивалась ни в каких крупных контролируемых исследованиях и по данным открытых исследований составляет 16% [99]. Наибольшую эффективность (до 23%) эта группа препаратов показала в купировании клонического компонента, например, мигания при блефароспазме или тремора головы при клонических формах ЦД [106–108].

Есть данные об эффективности комбинации баклофена и вальпроевой кислоты у небольшого числа пациентов с различными фокальными дистониями [109].

Интересной представляется перспектива применения транскраниальной магнитной стимуляции как неинвазивной методики лечения. В пилотном исследовании применения 15 сеансов низкочастотной ТМС на моторной и добавочной моторной коре было отмечено уменьшение двигательных симптомов [110].

На данный момент существует малое количество данных о лечении психических расстройств при ЦД. По данным исследования влияния ботулинотерапии на качество жизни было показано значимое улучшение по шкалам общего и психического благополучия после проведения терапии ботулотоксином, а также уменьшение значений по данным шкал тревоги и депрессии [26].

Существуют единичные данные о влиянии психофармакотерапии на ЦД. В зарубежной литературе отмечается большое количество клинических случаев индуцирования ЦД приемом психофармакотерапии, однако в подобных работах, как правило, не проводили дифференциации медикаментозной провокации моторных симптомов и психических симптомов как продрома появления двигательных симптомов ЦД или не дифференцировали ЦД как самостоятельное заболевание или в составе кататонии/лекарственного паркинсонизма.

Факторы риска развития ЦД на фоне психофармакотерапии включают молодой возраст, мужской пол, высокие дозы антипсихотических препаратов, употребление кокаина, гипотиреоз, гипопаратиреоидизм и предшествующую историю дистонии. Острая дистония редко встречается у пожилых пациентов, причем частота встречаемости > 60% среди пациентов в возрасте до 20 лет и < 5% среди пациентов в возрасте старше 50 лет [111].

Среди препаратов, рассмотренных в качестве возможных предшественников появления ЦД, выделяется Sertraline, который в высоких дозах за счет повышения выработки серотонина может в ряде случаев снижать синтез дофамина, и нейролептики Quetiapine и Aripiprazole, имеющие сродство не только к дофаминергическим, но и к серотонинергическим рецепторам [111, 112]. Причиной, по которой Quetiapine может вызывать появление экстрапирамидных симптомов, по мнению G. Tso (2015), является блокада D2-рецепторов в хвостатом ядре, путамене и бледном ядре у пациентов с повышенной чувствительностью к медикаментам [111].

По данным P. Ittasakul (2012), появление симптомов ЦД при назначении Aripiprazole (5-15 мг в день) является редкостью, однако в литературе встречается 6 клинических примеров, в которых описано возникновение моторных симптомов ЦД у пациентов с шизофренией, биполярным расстройством и синдромом Туретта [113].

Ниже приведены клинические примеры цервикальной дистонии, последовавшей за приемом психофармакотерапии (табл. 2).

Только в одном из выявленных нами рандомизированных контролируемых слепых исследований (РКИ) рассматривался эффект СИОЗС (Escitaloprame) на психическое состояние при ЦД, в котором было показано значительное положительное влияние в виде уменьшения тревоги и депрессии по сравнению с таковым в плацебо-группе. Также наблюдалось положительное влияние на моторные симптомы в 29%, однако следует

Таблица 2

Данные доступных публикаций клинических примеров возникновения ЦД после приема психофармакотерапии

Препарат	Нозология	Побочные эффекты	Автор
Sertraline (100 мг)	Обсессивно-компульсивное расстройство	Ощущение напряжения в мышцах шеи. В анамнезе подобные реакции на Aripiprazole (10 мг/день) и Quetiapine (100 мг/день)	[112]
Quetiapine XR (600 мг) + Sertraline (100 мг)	Шизофрения (психотическое возбуждение, галлюцинации)	Появление симптомов ЦД совпало с появлением кататонии, которые прекратились после отмены препарата. Психическое и физическое улучшение отмечалось при назначении Olanzapine	[111]
Aripiprazole (10 мг)	Шизофрения (психотическое возбуждение)	Первые симптомы ЦД в виде напряжения шеи возникли в ответ на первые назначения (антипсихотик Perphenazine 10 мг/день и корректор Trihexyphenidyl мг/день) и окончательно оформились при назначении Aripiprazole 5-10 мг.	[113]

отметить, что плацебо-эффект на моторные симптомы составил 23%. Положительный эффект в виде уменьшения тревоги наблюдался при назначении Gabapentine в ретроспективном обсервационном исследовании [14].

Еще одним методом лечения коморбидной психопатологической симптоматики является когнитивно-поведенческая терапия, направленная на коррекцию дисфункциональных представлений о собственном здоровье и «образе тела», которая может быть эффективна у пациентов, столкнувшихся с безуспешностью терапии ботулотоксином [85, 115].

Таким образом, ЦД является мультидисциплинарной проблемой, требующей мультидеминсионального подхода к диагностике и лечению пациентов [116–123].

Литература

- Defazio G., Abbruzzese G., Livrea P., Berardelli A. Epidemiology of Primary Dystonia. *Lancet Neurol.* 2004; 3(11): 673–678. doi:10.1016/s1474-4422(04)00907-x.
- Tarsy D., David K.S. Dystonia. *N Engl.* 2006; 355(8): 818–829. doi:10.1056/nejmra055549.
- Steeves T.D., Day L., Dykeman J., Jette N., Pringsheim T. The Prevalence of Primary Dystonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Movement Disorders.* 2012; 27(14): 1789–1796. doi:10.1002/mds.25244.
- Dauer W. Current Concepts on the Clinical Features, Aetiology and Management of Idiopathic Cervical Dystonia. *Brain.* 1998; 121(4): 547–560. doi:10.1093/brain/121.4.547.
- Гусев Г.И., Гехт А.Б. Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии. Всероссийское общество неврологов. 2014 [Gusev G.I., Geht A.B. Clinical recommendations for the diagnosis and dystonia treatment. Russian Neurologist's society. In Russian].
- Stacy M. Idiopathic cervical dystonia: An overview. *Neurology.* 2000; 55: 2–8.
- Bressman S.B. Dystonia Update. *Clin. Neuropharmacol.* 2000; 23(5): 239–251. doi:10.1097/00002826-200009000-00002.
- Newby R.E., Thorpe D.E., Kempster P.A., Alty J.E. A History of Dystonia: Ancient to Modern. *Mov Disord Clin Pract.* 2017; 4(4): 478–485. doi:10.1002/mdc3.12493A History of Dystonia: Ancient to Modern. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2017; 4(4): 478–485. doi:10.1002/mdc3.12493.
- Tibbets R.W. Spasmodic Torticollis. *J. Psychosom. Res.* 1971; 15(4): 461–469. doi:10.1016/0022-3999(71)90028-6.
- Oppenheim H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans). In *Neurologisches Centralblatt; Veit: Leipzig. Germany, 1911; 30: 1090–1107* [Oppenheim H. About a strange convulsive illness of childhood and adolescence (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans). In *Neurologisches Centralblatt; Veit: Leipzig. Germany, 1911; 30: 1090–1107. In German*].
- Broussolle E., Laurencin C., Bernard E. et al. Early Illustrations of Geste Antagoniste in Cervical and Generalized Dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* 2015; 5: 332. Published 2015 Sep 21. doi:10.7916/D8KD1X74
- Cooper I.S. Dystonia Musculorum Deformans: Natural History and Neurosurgical Alleviation. *J. Pediatr.* 1969; 74(4): 585–592. doi:10.1016/s0022-3476(69)80042-9.
- Marsden C.D. Blepharospasm-Oromandibular Dystonia Syndrome (Brueghels Syndrome). *A Variant of Adult-Onset Torsion Dystonia?* *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1976; 39(12): 1204–1209. doi:10.1136/jnnp.39.12.1204.
- Munts A.G., Koehler P.J. How Psychogenic Is Dystonia? Views from Past to Present. *Brain.* 2010; 133(5): 1552–1564. doi:10.1093/brain/awq050.
- Molho E.S., Stacy M., Gillard P. et al. Impact of Cervical Dystonia on Work Productivity: An Analysis From a Patient Registry. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2015; 3(2): 130–138. doi:10.1002/mdc3.12238.
- Ortiz R.M., Scheperjans F., Mertsalmi T., Pekkonen E. Comorbidity and retirement in cervical dystonia. *J. Neurol.* 2019; 31. doi: 10.1007/s00415-019-09402-0.
- Berman B.D., Junker J., Shelton E. et al. Psychiatric Associations of Adult-Onset Focal Dystonia Phenotypes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2017; 88(7): 595–602. doi:10.1136/jnnp-2016-315461.
- Mahajan A., Jankovic J., Marsh L. et al. Cervical Dystonia and Substance Abuse. *J Neurol.* 2018; 265(4): 970–975. doi:10.1007/s00415-018-8840-9.
- Yang J., Shao N., Song W. et al. Nonmotor Symptoms in Primary Adult-Onset Cervical Dystonia and Blepharospasm. *Brain Behav.* 2016; 7(2). doi:10.1002/brb3.592.
- Gundel H. Social Phobia in Spasmodic Torticollis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001; 71(4): 499–504. doi:10.1136/jnnp.71.4.499.
- Calheiros-Trigo F., Linhares P. Evaluation of the efficacy of deep brain stimulation in the surgical treatment of cervical dystonia. *Neurocirugia.* 2014; 25(2): 49–55. doi:10.1016/j.neucir.2013.10.004
- Григорьева В.Н., Гузанова Е.В., Захарова Е.М. Возможности современных технологий нейровизуализации для нового понимания патогенеза цервикальной дистонии. Современные технологии в медицине. 2010; 1(1): 39–44 [Grigoryeva V.N., Guzanova E.V., Zakharova E.M. Possibilities of modern neuroisualization technologies for a new understanding of the pathogenesis of cervical dystonia. *Modern technologies in medicine.* 2010; 1 (1): 39–44. In Russian].
- Burke R.E., Fahn S., Marsden C.D. et al. Validity and Reliability of a Rating Scale for the Primary Torsion Dystonias. *Neurology.* 1985; 35(1): 73. doi:10.1212/wnl.35.1.73.
- Smit M., Kuiper A., Han V. et al. Psychiatric Co-Morbidity Is Highly Prevalent in Idiopathic Cervical Dystonia and Significantly Influences Health-Related Quality of Life: Results of a Controlled Study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 30: 7–12. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.06.004.
- Ceylan D., Erer S., Zarifoğlu M. et al. Evaluation of anxiety and depression scales and quality of LIFE in cervical dystonia patients on botulinum toxin therapy and their relatives. *J. Neurol. Sci.* 2019; 40(4): 725–731. doi:10.1007/s10072-019-3719-9.
- Zoons E., Booij J., Speelman J.D. et al. Lower Serotonin Transporter Binding in Patients with Cervical Dystonia Is Associated with Psychiatric Symptoms. *EJNMMI Research.* 2017; 7(1). doi:10.1186/s13550-017-0338-4.
- Matthews W.B., Beasley P., Parry-Jones W., Garland G. Spasmodic torticollis: a combined clinical study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1978; 41: 485–492.
- Lencer R., Steinlechner S., Stahlberg J. et al. Primary Focal Dystonia: Evidence for Distinct Neuropsychiatric and Personality Profiles. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2009; 80(10): 1176–1179. doi:10.1136/jnnp.2008.170191.
- Bihari K., Hill J.L., Murphy D.L. Obsessive-Compulsive Characteristics in Patients with Idiopathic Spasmodic Torticollis. *Psychiatry Res.* 1992; 42(3): 267–272. doi:10.1016/0165-1781(92)90118-m.
- Jahanshahi M., Marsden C.D. Psychological Functioning before and after Treatment of Torticollis with Botulinum Toxin. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1992; 55(3): 229–231. doi:10.1136/jnnp.55.3.229.

31. Czekóová K., Zemánková P., Shaw D.J., Bareš M. Social Cognition and Idiopathic Isolated Cervical Dystonia. *J. Neural. Transm.* 2017; 124(9): 1097–1104. doi:10.1007/s00702-017-1725-8.
32. Antelmi E., Ferri R., Provini F. et al. Modulation of the Muscle Activity During Sleep in Cervical Dystonia. *Sleep.* 2017; 40(7). doi:10.1093/sleep/zsx088.
33. Papathanasiou I., Donald L., Whurr R., Jahanshahi M. Perceived Stigma in Spasmodic Torticollis. *Mov. Disord.* 2001; 16(2): 280–285. doi:10.1002/mds.1055.
34. Rinnerthaler M., Mueller J., Weichbold V. et al. Social Stigmatization in Patients with Cranial and Cervical Dystonia. *Mov. Disord.* 2006; 21(10): 1636–1640. doi:10.1002/mds.21049.
35. Defazio G., Macerollo A. Epidemiology of Dystonia. *Handbook of Dystonia.* 2012; 2: 11–21. doi:10.3109/9781841848525.002.
36. Marras C., Van den Eeden S.K., Fross R.D. et al. Minimum Incidence of Primary Cervical Dystonia in a Multiethnic Health Care Population. *Neurology.* 2007; 69(7): 676–680. doi:10.1212/01.wnl.0000267425.51598.c9.
37. Claypool D., Duane D.D., Ilstrup D.M., Melton L.J. Epidemiology and Outcome of Cervical Dystonia (Spasmodic Torticollis) in Rochester, Minnesota. *Mov. Disord.* 1995; 10(5): 608–614. doi:10.1002/mds.870100513.
38. Xiao J., Uitti R.J., Zhao Y. et al. Mutations in CIZ1 Cause Adult Onset Primary Cervical Dystonia. *Ann. Neurol.* 2012; 71(4): 458–469. doi:10.1002/ana.23547.
39. Warner T., Ben-Shlomo Y. Epidemiologic Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. Sex-Related Influences on the Frequency and Age of Onset of Primary Dystonia. *Neurology.* 1999; 53(8): 1871. doi:10.1212/wnl.53.8.1871.
40. Zoons E. The role of dopamine and serotonin in cervical dystonia PhD thesis Faculty of Medicine (AMC-UvA). 2018
41. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии. *Анналы неврологии.* 2013; 7(2): 55–62 [Krasnov M.Yu., Timerbaeva S.L., Illarioshkin S.N. Genetics of hereditary forms of dystonia. *Annals of Neurology.* 2013; 7(2): 55–62. In Russian].
42. Zoons E., Tijssen MAJ. Pathologic Changes in the Brain in Cervical Dystonia Pre- and Post-Mortem — a Commentary with a Special Focus on the Cerebellum. *Exp. Neurol.* 2013; 247: 130–133. doi:10.1016/j.expneurol.2013.04.005.
43. Fremont R., Tewari A., Angueyra C., Khodakhah K. A Role for Cerebellum in the Hereditary Dystonia DYT1. *ELife.* 2017; 6. doi:10.7554/elifelife.22775.
44. Fiorio M., Gambarin M., Valente E.M. et al. Defective Temporal Processing of Sensory Stimuli in DYT1 Mutation Carriers: a New Endophenotype of Dystonia? *Brain.* 2006; 129(1): 134–142. doi:10.1093/brain/awl283.
45. Bradley D., Whelan R., Kimmich O. et al. Temporal Discrimination Thresholds in Adult-Onset Primary Torsion Dystonia: an Analysis by Task Type and by Dystonia Phenotype. *J. Neurol.* 2011; 259(1): 77–8. doi:10.1007/s00415-011-6125-7.
46. Kägi G., Ruge D., Brugger F. et al. Endophenotyping in Idiopathic Adult Onset Cervical Dystonia. *Clin. Neurophysiol.* 2017; 128(7): 1142–1147. doi:10.1016/j.clinph.2017.04.007.
47. Obermann M., Yaldirli O., De Greiff A. et al. Morphometric Changes of Sensorimotor Structures in Focal Dystonia. *Mov. Disord.* 2007; 22(8): 1117–1123. vol. 22, no. 8, 2007, pp. 1117–1123., doi:10.1002/mds.21495.
48. Draganski B., Thun-Hohenstein C., Bogdahn U. et al. Motor Circuit Gray Matter Changes in Idiopathic Cervical Dystonia. *Neurology.* 2003; 61(9): 1228–1231. doi:10.1212/01.wnl.0000094240.93745.83.
49. Eigen T. Bilateral Grey-Matter Increase in the Putamen in Primary Blepharospasm. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 2006; 77(9): 1017–1020. doi:10.1136/jnnp.2005.087148.
50. Stamelou M., Edwards M.J., Hallett M., Bhatia K.P. The Non-Motor Syndrome of Primary Dystonia: Clinical and Pathophysiological Implications. *Brain.* 2011; 135(6): 1668–1681. doi:10.1093/brain/awr224.
51. Zoons E., Booi J., Delnooz CCS. et al. Randomised Controlled Trial of Escitalopram for Cervical Dystonia with Dystonic Jerks/Tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 2018; 89(6): 579–585. doi:10.1136/jnnp-2017-317352.
52. Berardelli A. The Pathophysiology of Primary Dystonia. *Brain.* 1998; 121(7): 1195–1212. doi:10.1093/brain/121.7.1195.
53. Bologna M., Berardelli A. Cerebellum: An Explanation for Dystonia? *Cerebellum Ataxias.* 2017; 4(1). doi:10.1186/s40673-017-0064-8.
54. Raike R.S., Pizoli C.E., Weisz C. v et al. Limited Regional Cerebellar Dysfunction Induces Focal Dystonia in Mice. *Neurobiol. Dis.* 2013; 49: 200–210. doi:10.1016/j.nbd.2012.07.019.
55. Batla A., Sánchez M.C., Erro R. et al. The Role of Cerebellum in Patients with Late Onset Cervical/Segmental Dystonia?—Evidence from the Clinic. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21(11): 1317–1322. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.013.
56. Zoons E., Tijssen MAJ., Dreissen YEM. et al. The Relationship between the Dopaminergic System and Depressive Symptoms in Cervical Dystonia. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44(8): 1375–1382. doi:10.1007/s00259-017-3664-x.
57. Lee M-S., Anumagalla P., Talluri P., Pavuluri MN. Meta-Analyses of Developing Brain Function in High-Risk and Emerged Bipolar Disorder. *Front Psychiat.* 2014; 5. doi:10.3389/fpsyt.2014.00141.
58. Aybek S., Nicholson T.R., Zelaya F. et al. Neural Correlates of Recall of Life Events in Conversion Disorder. *JAMA Psychiatry.* 2014; 71(1): 52. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.2842.
59. Espay A.J., Maloney T., Vannest J. et al. Dysfunction in Emotion Processing Underlies Functional (Psychogenic) Dystonia. *Mov. Disord.* 2017; 33(1): 136–145. doi:10.1002/mds.27217.
60. Labate A., Cerasa A., Mula M. et al. Neuroanatomic Correlates of Psychogenic Nonepileptic Seizures: A Cortical Thickness and VBM Study. *Epilepsia.* 2011; 53(2): 377–385. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03347.x.
61. Nelson A.J., Blake D.T., Chen R. Digit-Specific Aberrations in the Primary Somatosensory Cortex in Writers Cramp. *Ann. Neurol.* 2009; 66(2): 146–154. doi:10.1002/ana.21626.
62. Scontrini A., Conte A., Fabbrini G. et al. Somatosensory Temporal Discrimination Tested in Patients Receiving Botulinum Toxin Injection for Cervical Dystonia. *Mov Disord.* 2010; 26(4): 742–746. doi:10.1002/mds.23447.
63. Frima N., Nasir J., Grünewald R.A. Abnormal Vibration-Induced Illusion of Movement in Idiopathic Focal Dystonia: An Endophenotypic Marker? *Mov Disord.* 2008; 23(3): 373–377. doi:10.1002/mds.21838.
64. Kägi G., Ruge D., Brugger F. et al. Endophenotyping in Idiopathic Adult Onset Cervical Dystonia. *Clin Neurophysiol.* 2017; 128(7): 1142–1147. doi:10.1016/j.clinph.2017.04.007.
65. Schicatano EJ, Basso MA, Evinger C. Animal Model Explains the Origins of the Cranial Dystonia Benign Essential Blepharospasm. *J. Neurophysiol.* 1997; 77(5): 2842–2846. doi:10.1152/jn.1997.77.5.2842
66. Nevrlý M., Hlušík P., Hok P. et al. Changes in Sensorimotor Network Activation after Botulinum Toxin Type A Injections in Patients with Cervical Dystonia: a Functional MRI Study. *Exp Brain Res.* 2018; 236(10): 2627–2637. doi:10.1007/s00221-018-5322-3.
67. Thayer Z.C., Johnson B.W., Corballis M.C., Hamm J.P. Perceptual and Motor Mechanisms for Mental Rotation of Human Hands. *Neuroreport.* 2001; 12(16): 3433–3437. doi:10.1097/00001756-200111160-00011.
68. Bhidayasiri R., Daniel D.T. Dystonic Body Perception in Childhood Dystonia. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2007; 109(5): 446–447. doi:10.1016/j.clineuro.2007.02.005.
69. Волкова С.А., Скоромец А.А. Нейродинамика зрительных процессов в передних отделах мозга при правосторонней цервикальной дистонии. *Ученые записки СпбГМУ им. акад. И. П.*

- Павлова. 2010; 17(1) [Volkova S.A., Skoromets A.A. Neurodynamics of visual processes in the anterior parts of the brain in case of right-sided cervical dystonia. The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. 2010; 17(1). In Russian].
70. Eddy C.M., Hugh E.R. Theory of Mind Can Be Impaired Prior to Motor Onset in Huntington's Disease. *Neuropsychology*. 2015; 29(5): 792-798. doi:10.1037/neu0000190.
71. Gregory C., Lough S., Stone V. et al. Theory of Mind in Patients with Frontal Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: Theoretical and Practical Implications. *Brain*. 2002; 125(4): 752-764. doi:10.1093/brain/awf079
72. Baron-Cohen S., Leslie A.M., Frith U. Does the Autistic Child Have a 'Theory of Mind? *Cognition*. 1985; 21(1): 37-46. doi:10.1016/0010-0277(85)90022-8.
73. Bora E., Walterfang M., Velakoulis D. Theory of Mind in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Behav Brain Res*. 2015; 292: 515-520. doi:10.1016/j.bbr.2015.07.012.
74. Dool JVD., Tijssen M.A., Koelman J.H. et al. Determinants of Disability in Cervical Dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 32: 48-53. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.08.014.
75. Berardelli I., Pasquini M., Conte A. et al. Treatment of Psychiatric Disturbances in Common Hyperkinetic Movement Disorders. *Expert Rev Neurother*. 2018; 19(1): 55-65. doi:10.1080/14737175.2019.1555475.
76. Сагалакова О.А., Труевцев Д.В., Стоянова И.Я. Синдром социальной фобии и его психологическое содержание. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(4): 15-22 [Sagalakova O.A., Truevtshev D.V., Stoyanova I.Ya. The social phobia syndrome and its psychological content. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakova. 2017; 117(4): 15-22. In Russian].
77. Jahanshahi M., Marsden C.D. Conversion "v" profiles in torticollis. *Behav. Neurol*. 1989; 2(4): 219-25. doi: 10.3233/BEN-1989-2403.
78. Jahanshahi M., Marion M.H., Marsden C.D. Natural History of Adult-Onset Idiopathic Torticollis. *Arch. Neurol*. 1990; 47(5): 548-552. doi:10.1001/archneur.1990.00530050070014.
79. Robertson M.M., Trimble M.R. Some Personality Variables in Functional Neurological Disorders. *Behav Neurol*. 1988; 1(1): 23-28. doi:10.1155/1988/839812.
80. Naber D., Weinberger D.R., Bullinger M. et al. Personality Variables, Neurological and Psychopathological Symptoms in Patients Suffering from Spasmodic Torticollis. *Compr. Psychiat*. 1988; 29(2): 182-187. doi:10.1016/0010-440x(88)90012-0.
81. Авсейцева Т.Ю., Иволгин А.Ф. Немоторные симптомы цервикальной дистонии. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018; 3(63) [Avseytseva T.Y., Ivolgin A.F. Non-motor symptoms of cervical dystonia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018; 3(63). In Russian].
82. Лихачев С.А., Чернуха Т.Н. Боль в клинической картине спастической кривошеи: клинко-нейрофизиологические сопоставления. *Российский журнал боли*. 2015; 4(3) [Likhachev S.A., Chernukha T.N. pain in the clinical picture of spastic torticollis: clinical and neurophysiological comparisons. *Russian Journal of Pain*. 2015; 4(3). In Russian].
83. Morgante F., Matinella A., Andrenelli E. et al. Pain Processing in Functional and Idiopathic Dystonia: An Exploratory Study. *Mov. Disord*. 2018; 33(8): 1340-1348. doi:10.1002/mds.27402.
84. Camargo C., Cattai L., Teive H.A. Pain Relief in Cervical Dystonia with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins*. 2015; 7(6): 2321-2335. doi:10.3390/toxins7062321.
85. Faircloth S., Reid S. A Cognitive-Behavioural Approach to the Management of Idiopathic Cervical Dystonia. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiat*. 2006; 37(3): 239-246. doi:10.1016/j.jbtep.2005.07.003.
86. Castela M., Marques R.E., Duarte G.S. et al. Botulinum Toxin Type A Therapy for Cervical Dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. doi:10.1002/14651858.cd003633.pub3.
87. Dressler D., Bigalke H. Botulinum Toxin Type B De Novo Therapy of Cervical Dystonia. *J. Neurol*. 2005; 252(8): 904-907. doi:10.1007/s00415-005-0774-3.
88. Marques R.E., Duarte G.S., Rodrigues F.B. et al. Botulinum Toxin Type B for Cervical Dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. doi:10.1002/14651858.cd004315.pub3.
89. Duarte G.S., Castela M., Rodrigues F.B. et al. Botulinum Toxin Type A versus Botulinum Toxin Type B for Cervical Dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. doi:10.1002/14651858.cd004314.pub3.
90. Duarte G.S., Castela M., Rodrigues F.B. et al. Deep Brain Stimulation for Dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. doi:10.1002/14651858.cd012405.
91. Cardoso F. Toxina Botulinica Tipo B No Manejo De Dystonia Não-Responsiva a Toxina Botulinica Tipo A. *Arq Psiquiatr*. 2003; 61(3): 607-610. doi:10.1590/s0004-282x2003000400015.
92. Comella C.L., Jankovic J., Shannon K.M. et al. Comparison of Botulinum Toxin Serotypes A and B for the Treatment of Cervical Dystonia. *Neurology*. 2005; 65(9): 1423-1429. doi:10.1212/01.wnl.0000183055.81056.5c.
93. De Pauw J., van der Velden K., Meirte J. et al. The effectiveness of physiotherapy for cervical dystonia: A systematic literature review. *J. Neurol*. 2014; 261: 1857-1865.
94. Семенова О.В., Тимербаева С.Л., Коновалов Р.Н. Возможности метода функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в изучении патофизиологии первичной фокальной дистонии. *Анналы неврологии*. 2017; 11(2): 44-50 [Semenova O.V., Timerbaeva S.L., Konovalov R.N. The possibilities of the method of functional magnetic resonance imaging of rest in the study of the pathophysiology of primary focal dystonia. *Annals of Neurology*. 2017; 11(2): 44-50. In Russian].
95. Limousin-Dowsey P., Pollak P., Van Blercom N. et al. Thalamic, Subthalamic Nucleus and Internal Pallidum Stimulation in Parkinson's Disease. *J. Neurol*. 1999; 246(2): 42-45. doi:10.1007/pl00007750.
96. Kupsch A., Benecke R., Müller J. et al. Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355(19): 1978-1990. doi:10.1056/nejmoa063618.
97. Rodrigues F.B., Duarte G.S., Prescott D. et al. Deep Brain Stimulation for Dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. doi:10.1002/14651858.cd012405.pub2.
98. Weaver F.M. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009; 301(1): 63. doi:10.1001/jama.2008.929.
99. Greene P., Shale H., Fahn S. Analysis of Open-Label Trials in Torsion Dystonia Using High Dosages of Anticholinergics and Other Drugs. *Mov. Disord*. 1988; 3(1): 46-60. doi:10.1002/mds.870030107.
100. Foncke EMJ., Schuurman P.R., Speelman J.D. Suicide after Deep Brain Stimulation of the Internal Globus Pallidus for Dystonia. *Neurology*. 2006; 66(1): 142-143.
101. Houser M.K., Soland V.L., Bhatia K.P. et al. Paroxysmal Kinesigenic Choreoathetosis: a Report of 26 Patients. *J. Neurol*. 1999; 246(2): 120-126. doi:10.1007/s004150050318.
102. Nutt J.G., Torbjørn G.N. Response to Levodopa Treatment in Dopa-Responsive Dystonia. *Arch. Neurol*. 2001; 58(6): 905. doi:10.1001/archneur.58.6.905.
103. Albanese A., Barnes M.P., Bhatia K.P. et al. A Systematic Review on the Diagnosis and Treatment of Primary (Idiopathic) Dystonia and Dystonia plus Syndromes: Report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur. J. Neurol*. 2006; 13(5): 433-444. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01537.x.
104. Burke R.E., Fahn S., Marsden C.D. Torsion Dystonia: A Double-Blind, Prospective Trial of High-Dosage Trihexyphenidyl. *Neurology*. 1986; 36(2): 160. doi:10.1212/wnl.36.2.160.
105. Pisani A., Bernardi G., Ding J., Surmeier D.J. Re-Emergence of Striatal Cholinergic Interneurons in Movement Disorders. *Trends Neurosci*. 2007; 30(10): 545-553. doi:10.1016/j.tins.2007.07.008.

106. Strzelczyk A., Bürk K., Oertel W.H. Treatment of Paroxysmal Dyskinesias. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 12(1): 63–72. doi:10.1517/14656566.2010.513971.
107. Jankovic J. Medical therapy and botulinum toxin in dystonia. *Adv Neurol.* 1998; 78: 169–83.
108. Fasano A., Bove F., Lang A.E. The Treatment of Dystonic Tremor: a Systematic Review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2013; 85(7): 759–769. doi:10.1136/jnnp-2013-305532.
109. Brennan M.J., Ruff P., Sandyk R. Efficacy of a Combination of Sodium Valproate and Baclofen in Meigs Disease (Idiopathic Orofacial Dystonia). *BMJ.* 1982; 285(6345): 853. doi:10.1136/bmj.285.6345.853.
110. Richardson S.P., Tinaz S., Chen R. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Cervical Dystonia: Effect of Site and Repetition in a Randomized Pilot Trial. *Plos One.* 2015; 10(4). doi:10.1371/journal.pone.0124937.
111. Tso G., Uday K. Quetiapine-Induced Cervical Dystonia.” *Australas Psychiatry.* 2015; 26(3): 311–312. doi:10.1177/1039856215618526.
112. Gupta B., Ahmad J., Kar S., Shrivastava A. Sertraline Induced Cervical Dystonia in a Patient of Obsessive Compulsive Disorder. *Asian J. Psychiatr.* 2018; 31: 77–78. doi:10.1016/j.ajp.2018.01.018.
113. Ittasakul P., Srivastava S., Hiranyatheeb T., Ketter T.A. Torticollis after Low-Dose Aripiprazole Administration in a Thai Schizophrenia Patient. *Asian J. Psychiatr.* 2012; 5(4): 365–366. doi:10.1016/j.ajp.2012.02.002.
114. Berardelli I., Ferrazzano G., Pasquini M. et al. Clinical Course of Psychiatric Disorders in Patients with Cervical Dystonia. *Psychiat. Res.* 2015; 229(1–2): 583–585. doi:10.1016/j.psychres.2015.07.076.
115. Bernstein C.J., Ellard D.R., Davies G. et al. Behavioural Interventions for People Living with Adult-Onset Primary Dystonia: a Systematic Review. *BMC Neurology.* 2016; 16(1): 40–45 doi:10.1186/s12883-016-0562-y.
116. Львова О.А., Гужина Е.Ю. К вопросу о комплексном подходе к лечению цервикальной дистонии. *Неврология.* 2016; 137(4) [Lvova O.A., Guzhina E.Yu. To the question of an integrated approach to the treatment of cervical dystonia. *Neurology.* 2016; 137(4). In Russian].
117. Толмачева В.А., Нодель М.Р., Салоухина Н.И. Недвигательные нарушения при цервикальной дистонии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018; 10(3): 135–140 [Tolmacheva V.A., Nodel M.R., Saloukhina N.I. Non-motor disorders with cervical dystonia. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2018; 10(3): 135–140. In Russian].
118. Defazio G., Conte A., Gigante A.F. et al. Is Tremor in Dystonia a Phenotypic Feature of Dystonia? *Neurology.* 2015; 84(10): 1053–1059. doi:10.1212/wnl.0000000000001341.
119. Hertenstein E., Tang N.K., Bernstein C.J. et al. Sleep in Patients with Primary Dystonia: A Systematic Review on the State of Research and Perspectives. *Sleep Med. Rev.* 2016; 26: 95–107. doi:10.1016/j.smrv.2015.04.004.
120. Hwang W.J., Calne D.B., Tsui J.K., de la Fuente-Fernández R. The Long-Term Response to Levodopa in Dopa-Responsive Dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001; 8(1): 1–5. doi:10.1016/s1353-8020(00)00084-5.
121. Jain S., Lo S.E., Louis E.D. Common Misdiagnosis of a Common Neurological Disorder. *Arch. Neurol.* 2006; 63(8): 1100. doi:10.1001/archneur.63.8.1100.
122. Kaji R., Rothwell J.C., Katayama M. et al. Tonic Vibration Reflex and Muscle Afferent Block in Writers Cramp. *Ann. Neurol.* 1995; 38(2): 155–162. doi:10.1002/ana.410380206.
123. Stein M.B., Heuser I.J., Juncos J.L., Uhde T.W. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am. J. Psychiatr.* 1990; 147:217–220. doi: 10.1176/ajp.147.2.217

Конфликт интересов отсутствует

СОВРЕМЕННАЯ РЕПРОДУКТОЛОГИЯ: ОТ АБОРТА К ЖЕЛАННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

В.Н. Прилепская

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. академика В.И. Кулакова, Москва

MODERN REPRODUCTIVE MEDICINE: FROM ABORTION TO DESIRED PREGNANCY

V.N. Prilepskaya

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
named after academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

E-mail: vprilepskaya@mail.ru

Аннотация:

В данной статье представлены актуальные сведения о состоянии репродуктивного здоровья современных женщин. Освещены вопросы гормональной контрацепции как одного из активно развивающихся направлений репродуктологии. Кроме того, в представленной статье применение оральных контрацептивов рассмотрено с точки зрения их положительного влияния на профилактику различных онкологических заболеваний.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, аборт, гормональные контрацептивы.

Abstract:

This article provides relevant information on the state of reproductive health of modern women. It highlights the issues of hormonal contraception as one of the actively developing areas of reproductive medicine. In addition, in the article considers the use of oral contraceptives in terms of their positive effect on the prevention of various malignancies.

Key words: reproductive health, abortion, hormonal contraceptives.

Ссылка для цитирования: Прилепская В.Н. Современная репродуктология: от аборта к желанной беременности. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 120-125.

Современная репродуктология — это стремительно развивающееся направление репродуктивной медицины. Являясь в целом разделом акушерства и гинекологии, она сочетает в себе основы эмбриологии, андрологии, гинекологической эндокринологии, контрацепции, юриспруденции и др. [1,2].

Репродуктология — это область медицины, в которой изучаются причины одного из самых актуальных вопросов человечества — бесплодия. На сегодняшний день в репродуктологии применяются уникальные технологии оплодотворения, с помощью которых происходит зачатие ребенка в семьях с патологическими изменениями в репродуктивной системе. Глобальный прорыв репродуктологии настолько велик, что иногда не представляется возможным охватить его в целом [1-3].

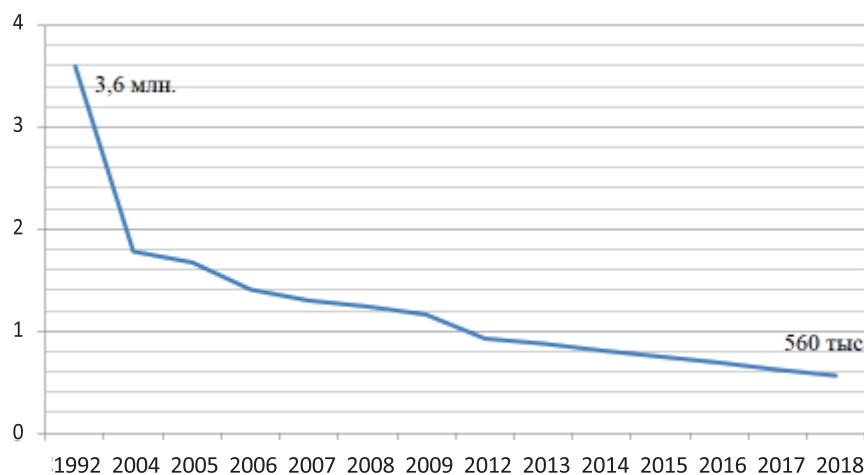
Социальная роль женщины в современном обществе за последние десятилетия претерпе-

вает радикальные изменения. Важной характеристикой современного общества является изменение общественных ролей и гендерных стереотипов.

Современные женщины занимают высокие профессиональные позиции. Для многих из них главной целью является самореализация и достижение успехов в карьере, а не создание семьи.

В период с 1950 до 2000 г. удельный вес работающих женщин возрос на 56,8%. На сегодняшний день не менее половины рабочих мест принадлежит женщинам, а к 2050 г. по данным Росстата РФ ожидается увеличение числа работающих женщин еще на 39,5% [4].

Изменения статуса и социальной роли женщин в обществе неизбежно отражаются на их репродуктивном поведении. Это касается раннего начала половой жизни, позднего брака, частых разводов, нежелательной беременно-



Министерство Здравоохранения Российской Федерации «Основные показатели акушерско-гинекологической службы, 2018»

Рис. 1. Динамика числа аборт в России (млн).

сти, аборт, небольшого числа родов, отсроченного материнства, непродолжительного периода грудного вскармливания [3].

Особенно тревожными показателями являются возрастающие цифры нежелательной первой беременности и аборт. Так, по результатам Европейского исследования, охватывающего 18 стран и 25 590 женщин в возрасте 15–49 лет, установлено, что первая нежелательная беременность в среднем регистрируется у 38% женщин, в России отмечается средний уровень этого показателя - 32%, самый высокий уровень в Турции - 47%, самый низкий уровень в Нидерландах - 16% [5].

Закономерным исходом нежелательной первой беременности является аборт. В современных социально-демографических условиях в России проблема аборт занимает важное место. Около 70% женщин подвергаются риску нежелательной беременности в связи с тем, что только 25% женщин детородного возраста ис-

пользуют современные методы контрацепции. В соответствии с классификацией ООН, в России на протяжении многих лет вплоть до 2015 г. регистрировался высокий уровень аборт - 1 млн и более (рис. 1). Однако в 2015 г. впервые в РФ зарегистрирован средний уровень аборт - 750 000 случаев, в 2016 г. - 698 685 аборт, а в 2017 г. - 629 281 [6].

Тем не менее искусственное прерывание беременности оказывает многогранное негативное влияние как на организм в целом, так и на состояние репродуктивной системы, что в свою очередь обуславливает риск развития различных гинекологических заболеваний, а также нарушений в психоэмоциональной сфере. Интересно, что на сегодня, по данным Федеральной службы государственной статистики Здравоохранения РФ, распространенность гинекологической и соматической патологии в 2 раза выше у дочерей, чем у их матерей [4,7] (рис. 2).



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ГОСУДАРСТВЕННОЙ СТАТИСТИКИ (Росстат) ЗДРАВООХРАНЕНИЕ В РОССИИ 2017.

Рис. 2. Репродуктивное здоровье женщины.

Кроме того, некоторым женщинам приходится сталкиваться с такой серьезной проблемой, как бесплодие после перенесенного искусственного прерывания беременности. В нашей стране зарегистрировано около 254 460 россиянок старше 18 лет, у которых было диагностировано бесплодие, 79% из них женщины (210 206) — у 30% из них после аборта, 21% из них мужчины (44 256) [6]. Таким образом, 30% женщин после искусственного прерывания беременности страдают бесплодием [7,8].

Одним из важнейших факторов в сохранении здоровья женщин, снижении материнской и младенческой смертности, а также повышении рождаемости является профилактика абортов и их осложнений [8].

На сегодняшний день трудно переоценить роль контрацепции как способа регуляции рождаемости, защищающего женщину от нежелательной беременности и, соответственно, от всех тех негативных последствий, которые может повлечь за собой ее искусственное прерывание.

Являясь одним из развивающихся направлений в репродуктологии, контрацепция находится в зоне повышенного внимания репродуктивной медицины и постоянно совершенствуется [8,9]. Современные методы контрацепции подразделяются на естественные, барьерные, внутриматочные, гормональные, химические, хирургические.

Со времен создания первой контрацептивной таблетки прошло более 60 лет. В 1960 г. во главе с американским биологом и исследователем Грегори Пинкус (1903-1967 гг.) впервые синтезировано контрацептивное средство — Эновид, содержащее эстроген и прогестаген: 0,15 мг местранола и 10 мг норэтинодрела [10]. Это событие по своей значимости было равноценно разработке антибиотиков и различных вакцин. В дальнейшем гормональная контрацепция развивалась по пути усовершенствования методики изготовления лекарственных средств, целью которого являлось избирательное действие препаратов [9,10].

Крупнейшие историки мира сходятся во мнении, что ни теория относительности Эйнштейна, ни ядерная бомба, ни даже компьютеры и интернет не произвели такого мощного влияния на общество XX века, как контрацептивная таблетка, позволяющая признать абсолютно надежной защиту от нежеланной беременности.

В настоящее время в нашей стране намечена тенденция к повышению показателя, отра-

жающего уровень применения оральных контрацептивов. Так, за последние 10 лет он возрос с 2 до 15% [6].

Между тем мировая практика также свидетельствует о том, что добиться снижения числа абортов можно только при широком распространении высокоэффективных методов контрацепции.

Сегодня гормональная контрацепция является важнейшим методом сохранения репродуктивного здоровья женщины. Более чем за 50 лет гормональная контрацепция претерпела значительную эволюцию. В течение этого времени ученые разработали низкодозированные и микродозированные препараты, а также препараты, максимально приближенные по составу к эндогенным гормонам. Кроме того, появились новые пути введения и режимы приема контрацептивов. Все эти инновации позволили существенно снизить частоту нежелательных эффектов и повысить удобство приема гормональных контрацептивов [11].

Механизм воздействия комбинированных оральных контрацептивов (КОК) осуществляется по типу «обратной связи»: происходит блокада циклических процессов гипоталамо-гипофизарной системы и торможение работы яичников. Как следствие этих подавляющих процессов не происходит рост и развитие фолликула, соответственно отсутствует овуляция. Таким образом, КОК предотвращают овуляцию и снижают интенсивность потери ооцитов в период фолликулогенеза, сохраняя овариальный резерв [11,12].

Кроме того, назначение комбинированных гормональных контрацептивов патогенетически обосновано при лечении нарушений менструального цикла: ПМС и ПМДР, дисменореи, АМК, а также аменореи, ассоциированной с гиперандрогенией [12-14] (рис. 3).

В связи с тем что сегодня пациентки, принимающие КОК, предпочитают пролонгированное их использование, классическая ранее схема назначения КОК - «21+7» дней была постепенно заменена на новый режим — «24+4» дня. Появление нового режима приема КОК, который характеризуется сокращением безгормонального интервала от 7 до 4 дней, а также уменьшением «разброса» уровней гормонов, приводит к повышению качества жизни у 80% обследованных женщин, принимающих КОК в режиме «24+4» дня [11,14,15].

В конце 1990-х годов был синтезирован гестагенный препарат дроспиренон, являющийся производным спиронолактона. Дроспире-



Обзор данных литературы за последние 15 лет.

Рис. 3. Контрацепция и репродуктивное здоровье.

нон относится к группе пероральных контрацептивных средств, которые обычно применяются в сочетании с другими гормонами [16,17]. Он оказывает терапевтическое действие на андрогензависимые болезни (акне, себорея) [15,16,18].

Дроспиренон в режиме «24+4» дня снижает гормональные колебания в течение цикла, купирует неблагоприятные влияния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оказывает благоприятное влияние на психоэмоциональный статус за счет своего антиандрогенного действия. Кроме того, дроспиренон помогает при нарушении сна, раздражительности при предменструальном синдроме, депрессии [16,17].

Приобретая гормональные противозачаточные средства, женщины нередко задаются вопросом: защищают ли гормональные контрацептивы от онкологических заболеваний или риск заболеваний увеличивается еще больше? Рассматривая факторы риска, способствующие возникновению злокачественных новообразований, необходимо учитывать вклад генетического фонда человека, его образ жизни и среду, в которой он живет [19].

Современные исследования утверждают, что применение современных КОК способствует снижению риска развития рака яичников и рака эндометрия в 2 - 3 раза [19,20]. Так, 45 эпидемиологических исследований, в которых участвовало 23 000 женщин, больных раком яичников, и 87 000 женщин группы контроля, показали, что использование любых КОК снижает риск развития рака яичников на 27% [21, 22].

При более длительном использовании КОК риск снижается на 20% каждые 5 лет их применения [22].

Кроме того, современные исследования свидетельствуют о том, что чем дольше женщина принимает оральные контрацептивы, чем выше профилактический эффект препаратов. Заболеваемость остается на низком уровне даже в пожилом возрасте, через много лет после отмены оральных контрацептивов [21-23]. На сегодняшний день терапия прогестагенами рассматривается как наиболее признанный метод лечения гиперплазии эндометрия. Механизмы действия прогестагенов на эндометрий многообразны и продолжают изучаться.

Благодаря применению гормональной контрацепции в мире ежегодно предотвращается до 30 000 случаев онкологических заболеваний репродуктивной системы [16-18]. Результаты многоцентрового исследования, проводившегося в Великобритании в течение 39 лет с участием 46 112 женщин (378 006 — никогда не принимали КОК, 819 175 — пользователи КОК), показали, что по сравнению с женщинами, никогда не применявшими пероральную контрацепцию, у женщин, принимающих КОК, достоверно меньше риск смерти от всех причин (ОР 0,88; 95% ДИ 0,82—0,93). В группе женщин, принимавших КОК, риск преждевременной смерти по сравнению с контрольной группой на 12% меньше [24].

Вопросы, связанные с охраной репродуктивного здоровья женщины, занимают особое место в современной медицине, а разработка

безопасных и эффективных методов контрацепции остается одним из приоритетных направлений в гинекологии [1].

Система планирования семьи обязательно включает контрацепцию как составляющую регуляции рождаемости и сохранения здоровья женщины [5]. Рекомендации по контрацепции являются одной из составляющих качественной профилактики незапланированной беременности и сохранения репродуктивного здоровья женщин, а также снижения показателей материнской и младенческой смертности. Терапевтический принцип в выборе контрацептивов сегодня остается прежним: использование таких форм, которые обеспечивают эффективную контрацепцию при максимально возможной безопасности в разные возрастные и физиологические периоды женщины [8,9].

Таким образом, совершенствование и более широкое внедрение высоконадежных методов предохранения от беременности являются одной из приоритетных задач современной медицины.

Развитие репродуктологии, в частности, одного из его прогрессивных направлений – контрацепции, вносит огромный вклад в сохранение репродуктивного здоровья женщины, рождение желанных детей и как следствие этого повышение рождаемости [1,2].

Литература

1. Mc Veigh E., Guillebaud J., Homburg R. *Reproductive Medicine and Family Planning. Oxford Handbook of Reproductive Medicine and Family Planning. Oxford University Press; 2014. p. 416. doi: 10.1093/med/9780199650682.001.0001*
2. Bitzer J., Serfaty D. Editorial. *Eur. J. Contracept Reproduct Health Care; 21(5): 337–338. doi: 10.1080/13625187.2016.1212187*
3. Итоговый Отчет Выборочного обследования репродуктивного здоровья населения Российской Федерации (БОРЗ). М.: Росстат; 2012. с.58 [Final Report of the Sampling Survey of Reproductive Health of the Population of the Russian Federation. Moscow: Rosstat; 2012. p.58]
4. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). *Здравоохранение в России 2017 [Federal State Statistics Service (Rosstat). Healthcare in Russia 2017].*
5. Health Care Market Research Pan. *European Study. 2009.*
6. Основные показатели акушерско-гинекологической службы. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2018 [Key indicators of obstetric and gynecological services. Ministry of Health of the Russian Federation. 2018. In Russian].
7. Мужчины и женщины России. Статистический сборник. М.: Росстат; 2016 [Men and women of Russia. Statistical Digest. Moscow: Rosstat; 2016. In Russian].
8. Коновалов О.Е. Задачи здравоохранения по борьбе с бесплодием. *Здравоохранение Российской Федерации. 1990; 5-С: 16–19 [Konovalov O.E. Health goals to fight infertility. Health care of the Russian Federation. 1990; 5-C: 16–19. In Russian].*
9. Wallach E.E., Huggins G.R., Cullins V.E. Fertility after contraception or abortion. *Fertil Steril. 1990; 54(4): 559–573.*
10. Pincus G., Paniagua M., Pendleton A., Laraque F., Nicolas R., Borno R. et al. Effectiveness of an oral contraceptive. *Science. 1959; 130: 81.*
11. Аганезова Н.В., Аганезов С.С. Комбинированные оральные контрацептивы: не только контрацепция. *Акушерство и гинекология. 2015; 6 : 118–123 [Aganezova N.V., Aganezov S.S. Combined oral contraceptives: not only contraception. Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology). 2015; 6: 118–123. In Russian].*
12. Deb S. Quantifying effect combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti - Mullerian hormone and small antral follicle count using three – dimensional ultrasound. *Ultrasound. Obstet Gynecol. 2012; 39(5): 574 – 580. doi:10.1002/uog.10114 .*
13. Симоновская Х.Ю., Маклецова С.А. Гормональный штиль: всегда ясная погода. *Statuspraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2014; 6 (23): 49–58 [Simonovskaya Kh. Yu., Makletsova S.A. Hormone calm: always clear weather. Statuspraesens. Gynecology, obstetrics, infertile marriage. 2014; 6 (23): 49–58. In Russian].*
14. Коновалов В.А., Кузнецова И.В. Комбинированная оральная контрацепция как метод сохранения репродуктивного здоровья. *Акушерство и гинекология. 2014; 12: 42–47 [Konovalov V.A., Kuznetsova I.V. Combined oral contraception as a method of maintaining reproductive health. Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology). 2014; 12: 42–47. In Russian]*
15. Прилепская В.Н., Серов В.Н., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Кузмин А.А. Руководство по контрацепции. Под ред. Прилепской В.Н. М.: МедПресс-информ; 2017. с. 464 [Prilepskaya V.N., Serov V.N., Megevitinova E.A., Abakarova P.R., A.A. Kuzemin. Guide to Contraception. Prilepsky V.N. editor. Moscow: MedPress-inform; 2017. p. 464. In Russian].
16. Карахалис Л.Ю., Жигаленко А.Р., Стебло Е.И. Контрацептивные и неконтрацептивные эффекты дроспиренона. *Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015; 2: 73–77 [Karakhalis L. Yu., Zhigalenko A.R., Steblo E.I. Contraceptive and non-contraceptive effects of drospirenone. Children and adolescents Reproduction Health. 2015; 2: 73–77. In Russian].*
17. Ледина А.В. Дроспиренонсодержащий контрацептив: лечебные и профилактические аспекты применения. *Гинекология. 2015; 1: 25–29 [Ledina A.V. Drospirenone-containing contraceptive: therapeutic and prophylactic aspects of use. Gynecology. 2015; 1: 25–29. In Russian].*
18. Кузнецова И.В. Девочка-подросток как пациент. Эндокринная гинекология физиологического пубертата: оптимальный минимум коррекции. Информационный бюллетень. М.: StatusPraesens; 2014. с. 20 [Kuznetsova I.V. Teenage girl as a patient. Endocrine gynecology of physiological puberty: the optimal minimum correction. Newsletter. Moscow: StatusPraesens; 2014. p. 20. In Russian].
19. Charlton B.M., Rich-Edwards J.W., Colditz G.A., Missmer S.A., Rosner B.A., Hankinson S.E. et al. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ. 2014; 349: g6356. doi: 10.1136/bmj.g6356.*
20. Dragoman M.V. The combined oral contraceptive pill-recent developments, risks and benefits. *Best Pract Res Clin. Obstet Gynaecol. 2014; 28(6): 825–834. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.06.003.*
21. Zafrakas M., Grimbizis G., Timologou A., Tarlatzis B.C. Endometriosis and ovarian cancer risk: a systematic

review of epidemiological studies. *Front. Surg.* 2014; 1: 14. doi: 10.3389/fsurg.2014.00014.

22. Casey M.J., Salzman T.A. Reducing the Risk of Gynecologic Cancer in Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome Mutation Carriers: Moral Dilemmas and the Principle of Double Effect. *Linacre Q.* 2018; 85(3):225-240. doi: 10.1177/0024363918788340

23. ВОЗ. Отчетный доклад 2005г. [Электронный ресурс]. WHO; 2005 [WHO. 2005 Report. [Internet]. WHO; 2005. In Russian]. <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr16/ru/>

24. Hannaford P.C., Iversen L., Macfarlane T.V., Elliott A.M., Angus V., Lee A.J. Mortality among contraceptive

pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ.* 2010; 340:c927. doi:10.1136/bmj.c927

Конфликт интересов отсутствует

ПОДХОДЫ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ КАРДИОВЕРСИИ ПАЦИЕНТАМ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

И.В. Зотова

Центр индивидуализированной профилактики и лечения артериальных и венозных тромбозов
ГБУЗ «Городская клиническая больница №17», Москва,
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

APPROACHES TO ANTICOAGULATION IN CARDIOVERSION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

I.V. Zotova

Center for Individualized Prevention and Treatment of Arterial and Venous Thrombosis
City Clinical Hospital № 17, Moscow, Russia,
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: irinazotova@bk.ru

Аннотация

В статье представлен авторский клинический протокол назначения антикоагулянтов при выполнении кардиоверсии пациентам с фибрилляцией предсердий в различных клинических ситуациях. Обсуждаются данные по частоте развития тромбоэмболических осложнений, возможности использования различных типов антикоагулянтов, проводится сравнительный анализ современных клинических рекомендаций.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоверсия, антикоагулянты, клинический протокол.

Abstract

The article presents the author's clinical protocol for anticoagulation when performing cardioversion in patients with atrial fibrillation in various clinical situations. Data on the incidence of thromboembolic complications, the possibility of using various types of anticoagulants are discussed, a comparative analysis of modern clinical recommendations is carried out.

Key words: atrial fibrillation, cardioversion, anticoagulants, clinical protocol.

Ссылка для цитирования: Зотова И.В. Подходы к назначению антикоагулянтов при выполнении кардиоверсии пациентам с фибрилляцией предсердий. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 126-136.

За последнее десятилетие тактика антикоагулянтного сопровождения кардиоверсии принципиально изменилась. Эти изменения в основном коснулись восстановления ритма в случае коротких (менее 48 ч) пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП). Если раньше короткие эпизоды ФП не являлись поводом для назначения антикоагулянтов (АК), то с 2016 г. эксперты Европейского кардиологического общества рекомендуют обязательное назначение АК всем больным до кардиоверсии (уровень рекомендаций IIaB) и после кардиоверсии минимум на 4 нед (уровень рекомендаций IB) независимо от риска развития

инсульта, оцененного по шкале CHA₂DS₂-VASc [1]. Ранее обязательное назначение АК до и после кардиоверсии в случае коротких эпизодов ФП рекомендовалось только пациентам с высоким риском развития инсульта, но эта позиция была пересмотрена с учетом данных ряда крупных регистров. Учитывая относительно низкий риск развития тромбоэмболий, ассоциированных с кардиоверсией (0.5-1%), выполнение рандомизированных исследований с достаточной статистической мощностью представляется затруднительным.

Риск развития тромбоэмболических осложнений, ассоциированный с восстановлением синусового ритма

В крупном регистре FinCV (Финское исследование КардиоВерсии) проанализированы результаты 7660 кардиоверсий, выполненных 3143 больным. Продолжительность всех эпизодов аритмии составила <48 ч, 5515 кардиоверсий (у 2481 больного) не сопровождались назначением АК. Среди больных, не получающих АК, за время наблюдения (30 дней после кардиоверсии) зарегистрировано 38 эпизодов тромбоэмболий (31 из них — ишемические инсульты). Риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) увеличивался с возрастом (ОШ 1.05), у женщин (ОШ 2.1), а также при наличии сахарного диабета (ОШ 2.3) или сердечной недостаточности (ОШ 2.9) [2]. Дальнейший анализ данных этого регистра выявил еще один независимый фактор риска развития перипроцедурных эмболий у больных, не получающих АК, — длительность эпизода ФП. Риск достоверно различался и составил 0.3% при длительности эпизода до 12 ч, 1.1% при длительности эпизода 12–24 ч (ОШ 4.0) и 1.1% при длительности 24–48 ч (ОШ 3.3) [3]. Увеличение тромбоэмболического риска отмечалось даже у больных с низким риском, оцененным по шкале CHA₂DS₂-VASc. Вполне закономерно, что с увеличением величины индекса CHA₂DS₂-VASc риск возрастал (2.3% при сумме баллов ≥5), но при значении 0–1 балл он не был нулевым и составил 0.4%. В регистре FinCV 2298 кардиоверсий выполнено на фоне АК. Риск развития ТЭО в этих случаях был достоверно ниже и составил всего 0.1% по сравнению с 0.7% при выполнении кардиоверсии без антикоагулянтного сопровождения [4].

Подобные результаты получены в одном из анализов Датского регистра [5]. Риск развития ТЭО в первые 30 дней после кардиоверсии составил 10.33 на 100 пациенто/лет среди больных, не получающих АК ($n=5084$), по сравнению с 4 на 100 пациенто/лет среди получавших АК больных ($n=11\,190$). Важно, что риск возрастал приблизительно в одинаковой мере как среди больных с величиной индекса CHA₂DS₂-VASc ≥2 баллов (ОШ 2.4), так и при значении индекса 0–1 балл (ОШ 2.21).

Основным источником тромбоэмболий является тромбоз левого предсердия (ЛП). Риск образования тромба существенно возрастает с увеличением длительности эпизода ФП. При длительности эпизода менее 48 ч риск тромбоза ЛП оценивается как низкий. Согласно результатам регистра FinCV, наиболее безопасно восстановление ритма при длительности аритмии менее 12 ч [3].

Тромб в ЛП может сформироваться после восстановления синусового ритма, что связано с развитием транзиторной механической дисфункции ЛП. Механическая дисфункция проявляется парадоксальным снижением скорости кровотока в ЛП и его ушке, появлением спонтанного контрастирования после успешной кардиоверсии [6, 7]. Оглушение миокарда встречается в 38–80% случаев и увеличивает вероятность формирования тромба в ушке левого предсердия после кардиоверсии [8]. Возможным механизмом оглушения миокарда считают индуцированную тахикардией миопатию предсердий. Восстановление сократимости предсердий может задерживаться на несколько недель. Длительность этого периода зависит от продолжительности ФП до кардиоверсии, размеров предсердия, сопутствующих болезней сердца. Механическая дисфункция развивается как после спонтанной, так и после фармакологической или электрической кардиоверсии.

Таким образом, восстановление синусового ритма сопровождается увеличением риска ТЭО даже у пациентов с относительно короткими эпизодами ФП (до 12 ч по сравнению с 12–48 ч) и низким риском по шкале CHA₂DS₂-VASc (0–1 балл). Наиболее высокий риск развития ТЭО отмечается в первые 10 дней [9], но может сохраняться до нескольких недель. В среднем в первый месяц после восстановления ритма он в 2–4 раза выше, чем средний ежемесячный риск инсульта при соответствующем значении индекса CHA₂DS₂-VASc. Поэтому всем больным до кардиоверсии и на 4 нед. после восстановления ритма необходимо назначать АК.

Сравнительный анализ зарубежных клинических рекомендаций по антикоагулянтному сопровождению кардиоверсии

Согласно рекомендации экспертов Европейского кардиологического общества [1] и Американской коллегии торакальных врачей [10] длительность пароксизма ФП <48 ч должна использоваться в качестве критерия возможности немедленного восстановления синусового ритма (без длительной антикоагулянтной подготовки или выполнения чреспищеводной эхокардиографии — ЧПЭхоКГ). Также немедленное выполнение кардиоверсии показано больным с нестабильной гемодинамикой на фоне аритмии при любой длительности ФП или если пациент постоянно принимает адекватную антикоагулянтную терапию и нет сомнений в комплаентности. Эксперты Американской коллегии торакальных врачей специально подчеркивают, что выполнение немедлен-

Пациент не получает длительную (минимум 3 недели) антикоагулянтную терапию



Немедленная кардиоверсия
(до кардиоверсии всем больным НФГ/НМГ/ПОАК)

Европейское кардиологическое общество:

- Возможна всем больным с длительностью эпизода ФП <48 час
- Возможна всем больным с нестабильной гемодинамикой на фоне ФП при любой длительности эпизода аритмии

Канадское сердечно-сосудистое общество:

- Возможна всем больным с нестабильной гемодинамикой на фоне ФП при любой длительности эпизода аритмии
- При стабильной гемодинамике возможна только больным без ревматического МС/ неревматического умеренного-тяжелого МС/ механических протезов клапанов, если:
 - эпизод ФП <12 часов (нет инсульта/ТИА в последние 6 мес)
 - эпизод ФП 12-48 часов, индекс CHADS₂ <2 баллов

Всем больным после кардиоверсии АК минимум на 4 недели (ПОАК или НФГ/НМГ с титрацией дозы АВК)

«Подготовительная» кардиоверсия
(стабильная гемодинамика, до кардиоверсии АК на 3 нед ПОАК или НФГ/НМГ с титрацией дозы АВК или ЧПЭХОКГ)
При выявлении тромба ЛП – кардиоверсия запрещена до полного растворения тромба

Европейское кардиологическое общество:

- Всем больным с длительностью эпизода ФП >48 час

Канадское сердечно-сосудистое общество:

- Всем больным с ФП с ревматическим МС, неревматическим умеренным-тяжелым МС, механическими протезами клапанов
- Всем больным с инсультом/ТИА в последние 6 месяцев
- Всем больным с длительностью эпизода ФП >12 часов и индексом CHADS₂ ≥2 баллов
- Всем больным с длительностью эпизода ФП >48 час

Всем больным после кардиоверсии АК минимум на 4 недели (ПОАК или НФГ/НМГ с титрацией дозы АВК)

Пациент получает длительную (минимум 3 недели) антикоагулянтную терапию



АК терапия соответствует клиническим рекомендациям
Возможна немедленная кардиоверсия

АК терапия не соответствует клиническим рекомендациям/нет уверенности в комплаентности – «подготовленная» кардиоверсия

ВНЕ рамок клинических рекомендаций: нет тромба по данным ЧПЭХОКГ, но есть клинические/инструментальные факторы высокого риска – АК минимум на 3 нед. Всем после 3 нед. АК выполнить ЧПЭХОКГ?

Рисунок. Тактика восстановления ритма в зависимости от длительности эпизода ФП. Сравнение рекомендаций Европейского кардиологического общества (2016) [1] и Канадского сердечно-сосудистого общества (2018) [11].

ной кардиоверсии в ситуации хорошо документированной длительности эпизода ФП <48 ч является более предпочтительной стратегией, чем «подготовленная» кардиоверсия (3 нед. антикоагулянтов или выполнение ЧПЭхоКГ для исключения тромбоза ЛП). Тактика немедленной кардиоверсии является безопасной, экономически выгодной, сокращает продолжительность аритмии, что ассоциировано с большей вероятностью восстановления и удержания ритма.

Альтернативный подход к выбору длительности эпизода ФП для безопасной кардиоверсии предлагают эксперты Канадского сердечно-сосудистого общества [11]. Кардиоверсия без предварительной 3-недельной антикоагулянтной терапии или выполнения ЧПЭхоКГ возможна только у больных с «неклапанной» ФП (нет протезированных клапанов, ревматического митрального стеноза или неревматического митрального стеноза умеренной/тяжелой степени) в сочетании с жесткими ограничениями по длительности. Восстановление ритма возможно при длительности эпизода ФП <12 ч у всех больных, за исключением пациентов, перенесших инсульт/ТИА в последние полгода. При более продолжительных пароксизмах (12-48 ч) кардиоверсия возможна только у больных с низким/умеренным риском. Для оценки риска в данной ситуации эксперты предлагают использовать шкалу CHADS₂ (по одному баллу для возраста ≥75 лет, сахарного диабета, артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности, два балла за наличие в анамнезе инсульта/ТИА). Низкий/умеренный риск соответствует 0-1 баллу по шкале CHADS₂. Ранее эта шкала использовалась для оценки показаний к длительной антикоагулянтной терапии, впоследствии была вытеснена шкалой CHA₂DS₂-VASc. Тем не менее в канадских рекомендациях по ведению больных с ФП предлагается ориентироваться именно на шкалу CHADS₂ при решении вопроса о безопасной длительности эпизода ФП для немедленной кардиоверсии. Разница в подходах к восстановлению синусового ритма между европейскими и канадскими экспертами суммирована на рисунке.

В случае выполнения «подготовленной» кардиоверсии рекомендуется антикоагулянтная терапия в течение 3 нед. или проведение ЧПЭхоКГ для исключения тромбоза ЛП. В европейских рекомендациях от 2016 г. обе эти стратегии имеют одинаковый уровень доказанности – IB [1], такой вывод был сделан на основании анализа данных трех рандомизированных исследований – ACUTE [12], X-VerT [13] и ENSURE-AF [14]. При отсутствии тромба по данным ЧПЭхоКГ немедлен-

ное восстановление тромба так же безопасно, как и 3-недельная антикоагулянтная терапия. В ситуации наличия тромба кардиоверсия не выполняется, повторное чреспищеводное исследование должно быть проведено через 4-12 нед приема АК. Хотя четких доказательств необходимости в повторном исследовании нет, большинство экспертов придерживаются мнения о том, что перед восстановлением ритма необходимо убедиться в полном растворении внутрисердечного тромба.

Выявление тромба в левом предсердии

Согласно европейскому [1], американскому [10] и канадскому [11] клиническим руководствам считается, что ЧПЭхоКГ является достаточным методом для исключения тромбоза ЛП. Чувствительность метода в выявлении тромба ушка ЛП составляет 92-100%, специфичность – 98-100% [15]. Тем не менее не исключены артефакты от движущихся структур, гребенчатых мышц и выраженного спонтанного контрастирования. Количество артефактов снижается на фоне применения эхоконтрастных веществ. В работе Rescke и соавт. [16] при обычном чреспищеводном исследовании из-за выраженного спонтанного контрастирования и артефактов в 34% случаев было невозможно исключить тромбоз ушка ЛП. Введение эхоконтрастного средства (Оптисон) позволило достоверно исключить или диагностировать тромбоз у 59% больных из этой группы. Исследователи из Оксфордского сердечного центра предлагают следующий клинический протокол выполнения ЧПЭхоКГ – в ситуациях сомнительной визуализации измерить скорость изгнания крови из ушка ЛП, при ее значении ≥40 см/с возможно безопасное выполнение кардиоверсии, если скорость изгнания <40 см/с – требуется дополнительное введение контрастного вещества [17].

В нашей работе, посвященной сравнению разных методик визуализации внутрисердечных тромбов, было выявлено, что 3 из 14 тромбов в ушке ЛП не выявлялись при ЧПЭхоКГ, но были обнаружены при помощи мультиспиральной компьютерной томографии, 5 из 14 тромбов выявлялись только при ЧПЭхоКГ. Растворение всех этих тромбов на фоне приема варфарина подтверждало правильность диагноза [18]. Таким образом, не всегда возможно гарантированное исключение внутрисердечного тромба.

Протокол антикоагулянтного сопровождения кардиоверсии

Протокол антикоагулянтного сопровождения кардиоверсии, используемый авторами в

клинической практике, суммирован ниже в виде клинических сценариев. Тактика назначения АК перед кардиоверсией определяется тремя основными критериями — стабильностью гемодинамики на фоне ФП, фактом длительного (≥ 3 нед.) приема АК и возможностью четко документировать начало эпизода ФП у больных, не получающих АК.

Сценарий 1 — нестабильная гемодинамика на фоне эпизода ФП

Критерием нестабильной гемодинамики является высокая частота желудочковых сокращений, не поддающаяся медикаментозному контролю, сопровождающаяся признаками ишемии миокарда, явлениями острой сердечной недостаточности или стойкой гипотонией с наличием симптомов гипоперфузии (систолическое артериальное давление < 90 мм рт.ст. или необходимость в инотропной поддержке) при отсутствии гиповолемии и других причин гипотонии, не связанных с тахисистолией.

В такой ситуации требуется немедленная кардиоверсия независимо от длительности эпизода ФП, риска развития ТЭО и факта приема пациентом АК. Риск развития тромбоэмболий после кардиоверсии может быть очень высоким, особенно у пациентов с длительными эпизодами аритмии. В каждом случае требуется четкая верификация того факта, что нестабильная гемодинамика обусловлена наличием фибрилляции предсердий и медикаментозный контроль частоты желудочковых сокращений невозможен.

Антикоагулянтная терапия должна быть начата как можно раньше, оптимально до выполнения кардиоверсии. Тем не менее в экстренных ситуациях начало антикоагулянтной терапии не должно приводить к задержке с выполнением кардиоверсии. Нам представляется наиболее целесообразным в ситуациях экстренной кардиоверсии использовать нефракционированный гепарин (НФГ), так как он позволяет максимально быстро достигнуть целевого уровня гипокоагуляции (в течение 30 мин после в/в введения болюса). Режим введения НФГ — в/в болюс 80 ЕД/кг, затем инфузия 18 ЕД/кг в час с поддержанием АЧТВ в 1.5–2.5 раза выше верхней границы нормы.

Сценарий 2 — любая длительность эпизода ФП у пациента, получающего адекватную антикоагулянтную терапию

Возможно выполнить кардиоверсию независимо от продолжительности эпизода ФП и степени риска развития ТЭО.

Антикоагулянтная терапия может считаться адекватной при условии минимальной длительности ≥ 3 нед., соблюдения режима приема препарата и правильного выбора дозы (выбор доз прямых оральных антикоагулянтов — ПОАК в соответствии с инструкцией, удержание МНО в целевом диапазоне для варфарина). Кардиоверсия не должна выполняться, если есть сомнения в приеме минимум 80% рекомендованных доз ПОАК в течение 3 нед. и 100% доз в течение последних 3 дней. При сомнительной комплаентности необходимо дополнительное проведение ЧПЭхоКГ для исключения тромбоза ЛП. Если пациент принимает варфарин, отсчет 3-недельного периода следует начинать только после достижения целевого МНО. Если в процессе лечения хотя бы одно значение МНО было < 2 (< 2.5 для лиц с механическими протезами клапанов), требуется начать повторный отсчет 3-недельного периода после возвращения МНО в целевой диапазон.

Сценарий 3 — пациент не принимает антикоагулянты, гемодинамика стабильная, длительность эпизода ФП четко документирована и составляет < 12 ч

Возможно выполнение кардиоверсии при любом риске развития ТЭО без дополнительных исследований. Необходимо начать антикоагулянтную терапию и затем выполнить кардиоверсию.

Антикоагулянтная терапия до кардиоверсии возможна с использованием НФГ (в/в болюс 80 ЕД/кг, затем инфузия 18 ЕД/кг в час с поддержанием АЧТВ в 1.5–2.5 раза выше верхней границы нормы, гипокоагуляция достигается в течение получаса), низкомолекулярного гепарина (НМГ) в дозах для лечения венозных тромбозов или фондапаринукса, также в дозах для лечения венозного тромбоза (5 мг при массе тела < 50 кг, 7.5 мг при массе тела 50–100 кг и 10 мг при массе тела > 100 кг, такой режим использовать 7 дней, затем перейти на 2.5 мг 1 раз в день). На фоне НМГ или фондапаринукса гипокоагуляция достигается через 3–5 ч после подкожного введения. Использование варфарина до кардиоверсии не рекомендуется в связи с отсроченным началом антикоагулянтного действия.

Антикоагулянтное сопровождение кардиоверсии возможно с использованием ПОАК при отсутствии ограничений по сопутствующей патологии (табл. 1).

Опубликованы результаты анализа подгрупп пациентов, которым выполнялась кардиоверсия, по всем четырем крупным рандомизированным исследованиям сравнения ПОАК с варфарином. В исследовании RE-LY (дабигатран) кар-

Возможности использования ПОАК при различной сопутствующей патологии

Заболевание	Возможность назначения ПОАК
Механические клапаны	Однозначно нет
Митральный стеноз ревматического генеза (умеренный или тяжелый)	Однозначно нет
Любой другой ревматический порок сердца	Выбор ПОАК крайне нежелателен
Легкий/умеренный порок другого типа (не ревматического генеза)	Возможно, без существенных ограничений
Тяжелый аортальный стеноз (не ревматического генеза)	Возможно, но данных по применению ПОАК недостаточно
Биологические протезы	Первые 3 мес. после протезирования - только варфарин. Через 3 мес. после протезирования при доказанной невозможности адекватного контроля МНО возможен переход на ПОАК (нет данных проспективных исследований). Если протезирование выполнено в связи с ревматическим пороком — переход на ПОАК крайне нежелателен
Валвулопластика митрального клапана	Первые 3-6 мес. после валвулопластики только варфарин. Через 3-6 мес. после валвулопластики при доказанной невозможности адекватного контроля МНО возможен переход на ПОАК (нет данных проспективных исследований). Если пластика выполнена в связи с ревматическим пороком — переход на ПОАК крайне нежелателен
Гипертрофическая кардиомиопатия	Возможно, но данных по применению ПОАК недостаточно
Чрескожная пластика/имплантация аортального клапана (порок не ревматического генеза)	Назначение ПОАК (возможно в сочетании с антиагрегантами) только при доказанной невозможности адекватного контроля МНО (данных по применению ПОАК недостаточно)
Разнообразные импланты (окклюдер УЛП/кава-фильтр)	Возможно использование ПОАК вместо АВК (недостаточно данных)
Тромбоз полости левого желудочка у пациента с ФП	Возможно использование ПОАК вместо АВК (недостаточно данных)
Масса тела более 120 кг (ИМТ ≥ 40) или менее 60 кг	Предпочесть назначение АВК
Множественные лекарственные взаимодействия	Предпочесть назначение АВК
Беременность	ПОАК запрещены
Возраст до 18 лет	ПОАК запрещены

Примечания: ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, АВК — антагонисты витамина К.

диоверсия была выполнена 1270 больным [19], в исследовании ROCKET-AF (ривароксабан) — 285 пациентам [20], в исследовании ARISTOTLE (апиксабан) — 540 больным [21] и в исследовании ENGAGE-AF (эдоксабан) — 365 пациентам [22]. В целом принципиальных различий в эффективности и безопасности ПОАК по сравнению со стандартной терапией не выявлено. В дальнейшем в трех специально спланированных рандомизированных исследованиях оценена возможность использования для кардиоверсии ривароксабана ($n=1504$) [13], апиксабана ($n=1500$) [23] и эдоксабана ($n=2199$) [14]. В исследованиях с ривароксабаном и эдоксабаном включали пациентов с длительностью эпизода ФП >48 ч, в исследовании с апиксабаном — с различной длительностью пароксизмов. Частота как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений в исследованиях была низкой, принципиальных различий между ПОАК и стандартной терапией (НМГ

с переходом на антагонисты витамина К) не выявлено. Для ривароксабана продемонстрировано достоверное сокращение сроков выполнения плановой кардиоверсии, что ожидаемо в связи с трудностями поддержания целевого МНО на фоне варфарина, для апиксабана продемонстрирована более низкая частота развития инсульта (0 в группе апиксабана, 6 в группе сравнения). В крупном метаанализе G. Renda и соавт. [24], в который вошли как результаты анализа подгрупп, так и специальные рандомизированные исследования по использованию ПОАК для кардиоверсии (анализ 6854 кардиоверсий, выполненных 6148 больным), не выявлено различий в эффективности и безопасности между ПОАК и антагонистами витамина К.

Быстрое достижение антикоагулянтного эффекта, характерное для всех ПОАК, делает вполне обоснованным их использование до кардиоверсии (вместо НФГ или НМГ). Тем не менее

только в исследовании с апиксабаном тестировалась такая возможность — 342 больных получили нагрузочную дозу апиксабана (10 или 5 мг при наличии стандартных критериев снижения дозы препарата) за 2 ч до кардиоверсии. Если нагрузочная доза не использовалась, требовался прием 5 доз апиксабана перед восстановлением ритма, минимальная длительность терапии ривароксabanом составляла 1-5 дней, эдоксabanа — 3 дня, в случае дабигатрана кардиоверсии выполнялись на фоне длительной постоянной терапии.

В случае выбора ПОАК мы рекомендуем использовать стандартные подходы к выбору дозы (согласно инструкции к препарату). Для апиксабана целесообразно использовать однократную нагрузочную дозу 10 мг (если показано назначение 5 мг 2 раза в день) или 5 мг (если показано назначение 2.5 мг 2 раза в день). Для дабигатрана и ривароксabanа нагрузочная доза не используется.

Сценарий 4 — пациент не принимает антикоагулянты, гемодинамика стабильная, длительность эпизода ФП четко документирована и составляет 12-48 ч

Начать антикоагулянтную терапию (парентеральные АК или ПОАК, как описано выше). Сразу после начала введения АК выполнить кардиоверсию, за исключением пациентов с крайне высоким риском развития ТЭО (инсульт/ТИА/системные эмболии в последние 3-6 мес., тромбоэмболические осложнения кардиоверсии в анамнезе, значимая систолическая дисфункция левого желудочка, механические протезы клапанов сердца).

Пациентам с крайне высоким риском развития ТЭО целесообразно выполнение ЧПЭхоКГ перед кардиоверсией. В ситуациях достоверного исключения внутрипредсердного тромбоза — кардиоверсия, при выявлении тромба — АК (см. соответствующий сценарий).

Если выполнение ЧПЭхоКГ пациенту с крайне высоким риском ТЭО невозможно — индивидуальный выбор дальнейшей тактики. Варианты: выполнить кардиоверсию на фоне продолжающейся терапии парентеральными АК/ПОАК или отложить восстановление ритма, продолжить терапию АК в течение 3 нед. и затем восстановить ритм. Однозначных преимуществ ни у одной из этих тактик нет. С одной стороны, 3-недельная антикоагулянтная терапия способна снизить риск развития ТЭО, с другой — длительный срок ФП ассоциирован с увеличением степени электромеханического ремоделирования предсердий (что затрудняет в дальнейшем восстановление

ритма и снижает вероятность его удержания). Выбор тактики в конкретной ситуации определяется возможностью адекватно контролировать частоту желудочковых сокращений, индивидуальной переносимостью пациентом симптомов аритмии, балансом рисков восстановления/сохранения аритмии.

Сценарий 5 — пациент не принимает антикоагулянты, гемодинамика стабильная, длительность эпизода ФП неизвестна или >48 ч

Возможно использование двух подходов — антикоагулянтная терапия в течение 3 нед. или выполнение ЧПЭхоКГ для исключения внутрипредсердного тромбоза (в некоторых ситуациях возможно комбинирование этих подходов). Выбор тактики в конкретной ситуации определяется возможностью адекватного контроля частоты желудочковых сокращений, индивидуальной переносимостью пациентом симптомов аритмии, доступностью ЧПЭхоКГ и квалификацией врача, оценивающего результаты исследования.

Если выбрана тактика антикоагулянтной терапии — назначение ПОАК на 3 нед. (стандартные дозы согласно инструкции) или варфарина (целевая гипокоагуляция, поддерживаемая на протяжении 3 нед., в случае снижения МНО ниже целевого диапазона — титрация дозы варфарина и после достижения целевой гипокоагуляции повторный отсчет 3-недельного периода). В некоторых ситуациях очень высокого риска (инсульт/ТИА/системные эмболии в последние 3-6 мес., тромбоэмболические осложнения кардиоверсии в анамнезе, значимая систолическая дисфункция левого желудочка, механические протезы клапанов сердца) целесообразно выполнение ЧПЭхоКГ после 3-недельного периода терапии АК для исключения внутрипредсердного тромбоза.

Если выбрана тактика ЧПЭхоКГ — до исследования начать терапию АК (парентеральные АК в дозах для лечения венозных тромбозов или ПОАК, как описано выше). В случае отсутствия тромба — выполнение кардиоверсии. Наличие феномена спонтанного контрастирования и снижение скорости изгнания крови из ушка ЛП являются значимыми факторами риска образования внутрипредсердного тромба, но сами по себе не являются противопоказанием к восстановлению ритма при условии адекватной визуализации ушка и достоверного исключения тромбоза. В ситуациях, когда визуализация снижена и невозможно однозначно исключить тромбоз, наличие феномена спонтанного контрастирования 3-4-й степени или снижения скорости изгнания

крови (ниже 30 см/с) является поводом воздержаться от кардиоверсии, назначить АК и действовать по алгоритму выявленного тромба.

Сценарий 6 – выявлен тромбоз ЛП

При выявлении тромба в предсердии/ушке продолжается терапия АК, начатая до ЧПЭхоКГ (минимум 3 нед.). Если исходно были назначены парентеральные АК, целесообразен перевод пациента на ПОАК (стандартные дозы согласно инструкции) или варфарин (целевое МНО 2-3). Через 3-4 нед. адекватной гипокоагуляции обязательное выполнение повторной ЧПЭхоКГ. В случае сохранения тромба – продолжение терапии АК, повтор исследования через 4-6 нед. Мы не рекомендуем выполнять кардиоверсию при сохранении внутрипредсердного тромбоза (за исключением экстренных ситуаций).

Крупных рандомизированных исследований по сравнению эффективности различных режимов антикоагулянтной терапии для резорбции внутрипредсердного тромба не проводилось. В многочисленных наблюдательных исследованиях продемонстрирована эффективность антагонистов витамина К, сроки резорбции значительно варьировали в зависимости от клинического профиля пациентов. В нашей работе большинство тромбов подверглись резорбции после 4-недельного курса варфаринотерапии (целевое МНО 2-3), более продолжительные сроки требовались при наличии сердечной недостаточности, значимого расширения ЛП и ревматических пороков/механических протезов клапанов сердца [18].

В современных клинических руководствах постулируется, что ПОАК могут быть адекватной альтернативой для лечения тромбоза ЛП [10, 25]. Такой вывод эксперты делают на основании целого ряда небольших наблюдательных исследований, продемонстрировавших сходную эффективность ПОАК и антагонистов витамина К. Например, в работе Н. Whiteside и соавт. [26] проанализированы результаты 647 чреспищеводных исследований у больных с ФП. В 18 случаях выявлен тромбоз ЛП или его ушка. Резорбция тромба на фоне ПОАК достигнута у 62.5% больных (средний срок лечения 78.13 дня), на фоне варфарина – у 60% больных (средний срок лечения 87.3 дня).

В 2016 г. опубликованы результаты исследования X-TRA (проспективное, многоцентровое исследование эффективности ривароксабана у больных с ФП и подтвержденным тромбозом ЛП) [27]. В этом исследовании не проводилось сравнение с антагонистами витамина К,

все больные получали ривароксабан в стандартной дозе 20 мг (15 мг при значении клиренса креатинина <50 мл/мин). В окончательный анализ вошли данные по 53 больным с ФП без поражения клапанов сердца с подтвержденным тромбозом (централизованный независимый анализ) и выполненным повторным чреспищеводным эхокардиографическим исследованием (через 6-8 нед.). За этот срок на фоне ривароксабана отмечалась полная резорбция тромба в 41.5% случаев, резорбция или уменьшение размеров тромба выявлены у 60.4% больных. За время наблюдения не зарегистрировано ни одной тромбоэмболии. Результаты исследования X-TRA были сопоставлены с данными по эффективности антагонистов витамина К, полученными в регистре CLOT-AF (ретроспективный анализ медицинских карт 96 пациентов с ФП и тромбозом ЛП). В регистре CLOT-AF резорбция тромба отмечалась у 62.5% больных, сроки лечения составили от 3 до 12 нед. В целом авторы публикации делают вывод о сопоставимой эффективности ривароксабана с антагонистами витамина К в лечении внутрипредсердного тромбоза [27], но для однозначного утверждения не хватает результатов прямого сравнения в рамках рандомизированного исследования. Такое рандомизированное исследование проводится в настоящее время с дабигатраном [28]. К сожалению, результаты этого исследования будут получены не ранее 2020 г.

В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, какой из ПОАК выбрать в случае обнаружения тромба в ЛП. Ряд авторов рекомендуют преимущественно использовать ривароксабан, как самый изученный [27]. Другие эксперты считают, что для такого выбора нет доказанных оснований. Например, в работе А. Fleddermann и соавт. [29] среди 16 больных, принимавших различные ПОАК по поводу тромбоза (9 – апиксабан, 4 – дабигатран, 3 – ривароксабан), только в одном случае тромб не растворился, и это было на фоне ривароксабана.

Мы в своей практике используем все доступные в РФ ПОАК (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) для лечения внутрипредсердного тромбоза. Выбор конкретного ПОАК определяется сопутствующими заболеваниями и предпочтением пациента. Если тромбоз выявлен на фоне адекватной антикоагулянтной терапии (правильная доза препарата и комплаентность больного не вызывает сомнений), мы рекомендуем сменить тип АК (с варфарина на ПОАК или в обратной последовательности, заменить один ПОАК на другой). Подобный подход предлагают и исследователи из Сибири – в работе А.Ю. Рыч-

Антикоагулянтная терапия до кардиоверсии в различных клинических ситуациях

Клинический сценарий	Тактика	Выбор АК
Нестабильная гемодинамика на фоне ФП	Как можно раньше (желательно до кардиоверсии) начать АК-терапию	НФГ в/в болюс 80 ЕД/кг, затем 18 ЕД/кг в час (АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы)
Длительная адекватная антикоагулянтная терапия	Выполнить кардиоверсию независимо от продолжительности эпизода ФП	Продолжить прием исходно назначенного АК
Пациент не принимает АК, гемодинамика стабильная, длительность эпизода ФП <12 ч	Начать АК-терапию и выполнить кардиоверсию	Парентеральные АК в дозах для лечения венозных тромбозов или нагрузочная доза апиксабана. Если апиксабан недоступен, использовать другие ПОАК в стандартных дозах
Пациент не принимает АК, гемодинамика стабильная, длительность эпизода ФП 12-48 ч	Начать АК-терапию и выполнить кардиоверсию, за исключением пациентов с крайне высоким риском развития ТЭО. Пациентам с крайне высоким риском развития ТЭО целесообразно выполнение ЧПЭхоКГ перед кардиоверсией	Парентеральные АК в дозах для лечения венозных тромбозов или нагрузочная доза апиксабана. Если апиксабан недоступен - другие ПОАК в стандартных дозах
Пациент не принимает АК, гемодинамика стабильная, длительность эпизода ФП неизвестна или >48 ч	АК-терапия в течение 3 нед. или выполнение ЧПЭхоКГ для исключения внутрипредсердного тромбоза	АК-терапия в течение 3 нед. — ПОАК (стандартные дозы) или варфарин (МНО 2-3). Тактика ЧПЭхоКГ - парентеральные АК в дозах для лечения венозных тромбозов или нагрузочная доза апиксабана. Если апиксабан недоступен - другие ПОАК в стандартных дозах
Тромбоз ЛП	АК 3-4 нед., затем ЧПЭхоКГ. В случае сохранения тромба — продолжение АК-терапии, повтор исследования через 4-6 нед.	ПОАК (стандартные дозы) или варфарин, парентеральные АК в дозах для лечения венозных тромбозов

Примечание. АК — антикоагулянты, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ЛП — левое предсердие, НФГ — нефракционированный гепарин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТЭО — тромбоемболические осложнения, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 3

Тактика антикоагулянтной терапии после выполнения кардиоверсии

Время после кардиоверсии	Риск развития тромбоемболических осложнений		
	Высокий риск Ревматические пороки Любые протезы клапанов Гипертрофическая кардиомиопатия CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 баллов мужчины, ≥3 баллов женщины	Промежуточный риск Нет критериев высокого риска CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 балл мужчины, 2 балла женщины	Низкий риск Нет критериев высокого риска CHA ₂ DS ₂ -VASc 0 баллов мужчины, 1 балл женщины
Первые 4 нед.	Продолжить АК-терапию при отсутствии противопоказаний	Продолжить АК-терапию при отсутствии противопоказаний	Продолжить АК-терапию при отсутствии противопоказаний
Последующая терапия	Отменить АК	Рассмотреть продолжение АК-терапии при отсутствии факторов высокого геморрагического риска, особенно у пациентов с дополнительными клиническими факторами риска или нарушением внутрипредсердной гемодинамики (снижение скорости изгнания крови из ушка ЛП, феномен спонтанного контрастирования, расширение ЛП)	Продолжить АК на неопределенно долгий срок при отсутствии противопоказаний

Примечание. АК — антикоагулянты, ЛП — левое предсердие.

кова и соавт. 8 из 10 тромбов, сформировавшихся на фоне приема АК, полностью растворились на фоне смены препарата, но ни один из 3 не растворился, когда был продолжен прием исходного АК [30]. Если тромбоз выявлен на фоне неадекватной терапии, целесообразно скорректировать

дозу/комплаентность и продолжить прием того же АК или заменить на другой (с учетом предпочтений больного).

Краткая информация по антикоагулянтной терапии до выполнения кардиоверсии при различных сценариях суммирована в табл. 2.

Антикоагулянтная терапия после кардиоверсии

Всем пациентам независимо от типа кардиоверсии (спонтанная, электрическая, фармакологическая), длительности эпизода ФП и риска развития ТЭО показано назначение АК в течение 4 нед. при отсутствии противопоказаний. Целесообразным представляется выбрать ПОАК вместо варфарина, за исключением ограничений по сопутствующей патологии (см. табл. 1). Такой выбор определяется удобством приема ПОАК, отсутствием необходимости в строгом лабораторном контроле. Через месяц после кардиоверсии тактика терапии АК определяется по стандартному протоколу в зависимости от тромботического и геморрагического риска (табл. 3).

Заключение

Восстановление синусового ритма независимо от типа кардиоверсии (спонтанная, электрическая или фармакологическая) ассоциировано с увеличением риска развития ТЭО. Риск перипроцедурных тромбозов значительно повышен даже при коротких пароксизмах у больных с величиной индекса CHA₂DS₂-VASc 0-1 балл. Соответственно, всем больным при отсутствии противопоказаний необходимо назначить антикоагулянты перед восстановлением ритма и минимум на 4 нед. после успешной кардиоверсии. Выбор режима антикоагулянтной терапии определяется клинической ситуацией.

Литература

1. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 50(5): e1-e88.
2. Airaksinen K.E., Gronberg T., Nuotio I. et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62(13): 1187-92.
3. Nuotio I., Hartikainen J.E., Gronberg T. et al. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA.* 2014; 312(6): 647-9. doi: 10.1001/jama.2014.3824.
4. Gronberg T., Hartikainen J.E., Nuotio I. et al. Anticoagulation, CHA₂DS₂-VASc Score, and Thromboembolic Risk of Cardioversion of Acute Atrial Fibrillation (from the FinCV Study). *Am. J. Cardiol.* 2016; 117(8): 1294-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.01.024.
5. Hansen M.L., Jepsen R.M., Olesen J.B. et al. Thromboembolic risk in 16 274 atrial fibrillation patients undergoing direct current cardioversion with and without oral anticoagulant therapy. *Europace.* 2015; 17(1): 18-23. doi: 10.1093/europace/euu189.
6. Zapolski T., Wysokinski A. Stunning of the left atrium after pharmacological cardioversion of atrial fibrillation. *Kardiologia Pol.* 2005; 63(3): 254-62.
7. Okcun B., Yigit Z., Arat A. et al. Stunning of the left atrium after conversion of atrial fibrillation: predictor for maintenance of sinus rhythm? *Echocardiography.* 2005; 22(5): 402-7.

8. Khan I.A. Transient atrial mechanical dysfunction (stunning) after cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am. Heart J.* 2002; 144(1): 11-22.
9. Berger M., Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82(12): 1545-7.
10. Lip GYH., Banerjee A., Boriani G. et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2018; 154(5): 1121-1201. doi: 10.1016/j.chest.2018.07.040.
11. Andrade J.G., Verma A., Mitchell L.B. et al. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can. J. Cardiol.* 2018; 34(11): 1371-1392. doi: 10.1016/j.cjca.2018.08.026.
12. Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D. et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(19): 1411-20.
13. Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L. et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur. Heart. J.* 2014; 35(47): 3346-55. doi: 10.1093/eurheartj/ehu367.
14. Goette A., Merino J.L., Ezekowitz M.D. et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet.* 2016; 388(10055): 1995-2003. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31474-X
15. Carerj S., Micari A., Di Rosa S. et al. Thromboembolic risk evaluation in patients with atrial fibrillation. Role of echocardiography. *Minerva Cardioangiol.* 2003; 51(3): 287-93.
16. von der Recke G., Schmidt H., Illien S. et al. Use of transesophageal contrast echocardiography for excluding left atrial appendage thrombi in patients with atrial fibrillation before cardioversion. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15(10 Pt 2): 1256-61.
17. Herring N., Page S.P., Ahmed M. et al. The Prevalence of Low Left Atrial Appendage Emptying Velocity and Thrombus in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation on Uninterrupted Peri-procedural Warfarin Therapy. *J. Atr. Fibrillation.* 2013; 5(6): 761. doi: 10.4022/jafib.761.
18. Исаева М.Ю., Зотова И.В., Алехин М.Н., Гогин Г.Е., Привалов А.В., Ваниева О.С. и др. Выявление тромбоза ушка левого предсердия у больных с мерцательной аритмией и факторами риска тромботических осложнений: роль чреспищеводной эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии. *Кардиология*, 2007; 47: 40-45 [Isaeva M.Y., Zotova I.V., Alekhin M.N., Gogin G.E., Privalov D.V., Vanieva O.S. et al. Detection of Left Atrial Auricular Thrombus in Patients With Atrial Fibrillation and Risk Factors of Thromboembolic Complications: The Role of Transesophageal Echocardiography and Multispiral Computer Tomography. *Kardiologia.* 2007; 47: 40-45. In Russian].
19. Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation.* 2011; 123(2): 131-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546.
20. Piccini J.P., Stevens S.R., Lokhnygina Y. et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61(19): 1998-2006. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.025.
21. Flaker G., Lopes R.D., Al-Khatib S.M. et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63(11): 1082-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.062.
22. Plitt A., Ezekowitz M.D., De Caterina R. et al. Cardioversion of Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Clin. Cardiol.* 2016; 39(6): 345-6. doi: 10.1002/clc.22537.

23. Ezekowitz M.D., Pollack C.V., Halperin J.L. et al. Apixaban compared to heparin/vitamin K antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: the EMANATE trial. *Eur. Heart J.* 2018; 39(32): 2959-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehy148.
24. Renda G., Ricci F., De Caterina R., Non-Vitamin K. Antagonist Oral Anticoagulants for Cardioversion in Atrial Fibrillation: An Updated Meta-analysis. *Am. J. Med.* 2017; 130(4): 457-61. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.09.023.
25. Steffel J., Verhamme P., Poitpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2018; 39(16): 1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
26. Whiteside H., Brown K., Nagabandi A. et al. Impact of anticoagulation on resolution of left atrial appendage thrombi. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018; 71(11 Supplement): A297. doi: 10.1016/S0735-1097(18)30838-6
27. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). *Am. Heart J.* 2016; 178: 126-34. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007.
28. Ferner M., Wachtlin D., Konrad T. et al. Rationale and design of the RE-LATED AF--AFNET 7 trial: REsolution of Left atrial-Appendage Thrombus--Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation. *Clin Res Cardiol.* 2016; 105(1): 29-36. doi: 10.1007/s00392-015-0883-7.
29. Fleddermann A., Eckert R., Muskala P. et al. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulant Drugs in Treatment of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Atrial Fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2019; 123(1): 57-62. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.09.026.
30. Рычков А.Ю., Хорькова Н.Ю., Белокурова А.В., Ярославская Е.И. Прямые оральные антикоагулянты при тромбозе левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии.* 2018; 91: 60-63 [Rychkov A.Yu., Khorkova N.Yu., Belokurova A.V., Yaroslavskaya E.I. Direct oral anticoagulants in the left atrial thrombosis in patients with atrial fibrillation. *Bulletin of Arrhythmology.* 2018; 91: 60-63 In Russian].

Конфликт интересов отсутствует

ПЕРСониФИЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

И.И. Степанова*, С.А. Чорбинская, Г.А. Барышникова, Н.А. Воронина
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

PERSONALIZED TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I.I. Stepanova*, S.A. Chorbinskaja, G.A. Baryshnikova, N.A. Voronina
Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: irirstep@mail.ru

Аннотация

Настоящая публикация посвящена обзору последних изменений в диагностических инструментах и принципах фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в свете международных и национальных рекомендаций. Особое внимание уделяется возможности достижения контроля ХОБЛ у различных групп пациентов, если терапия пересматривается своевременно и регулярно. Сопутствующие заболевания часто сопровождают ХОБЛ и ухудшают долгосрочный прогноз, что необходимо учитывать при ведении коморбидных пациентов. На основании полученных результатов в ходе важных рандомизированных клинических исследований проведена дифференциация внутри класса фиксированных комбинаций длительнодействующих β_2 агонистов и длительнодействующих антихолинергических препаратов (ДДБА/ДДАХП). Определена возможность усиления бронходилатирующей терапии или отмены комбинации ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) и ДДБА (ИГКС/ДДБА) и переход на ДДБА/ДДАХП. В настоящее время только индакатерол/гликопирроний обладает мощной доказательной базой в отношении показателей легочной функции, одышки и, что особенно важно, влияния на частоту обострений ХОБЛ в сравнении с монотерапией ДДАХП и ИГКС/ДДБА.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, контроль ХОБЛ, дифференциация ДДБА/ДДАХП, отмена ИГКС, индакатерол/гликопирроний.

Abstract

This publication reviews the latest developments in the diagnostic tools and principles of pharmacotherapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the light of international and national recommendations. Particular attention is paid to the possibility of achieving control of COPD in various groups of patients if therapy is timely and regularly reviewed. Concomitant diseases often accompany COPD and worsen the long-term prognosis, which must be considered when managing patients with comorbidities. Differences between the fixed combination long-acting β_2 agonists and long-acting muscarinic antagonists (LABA/LAMA) were established based on the results from important randomized clinical trials, and, due to this, the possibility of improving bronchodilation or discontinuing the combination of inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting β_2 agonists (ICS/LABA) and switching to LABA/LAMA was established. Currently, there is a powerful evidence base only for indacaterol/glycopyrronium in terms of parameters of pulmonary function, dyspnea and, most importantly, the effect on the frequency of exacerbations of COPD compared with monotherapy with LAMA and ICS/LABA.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, control of COPD, differentiation of LABA/LAMA, discontinuation of ICS, indacaterol/glycopyrronium.

Ссылка для цитирования: Степанова И.И., Чорбинская С.А., Барышникова Г.А., Воронина Н.А. Персонализированная терапия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 137-146.

Согласно Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) 2019 г., **Хроническая обструктивная болезнь легких** — это распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, которое связано с бронхиальными и/или альвеолярными нарушениями, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждающих

частиц или газов. Национальные рекомендации Российского респираторного общества (РРО) 2018 г. акцентируют внимание на наличии хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью ХОБЛ и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [1,2].

В развитии ХОБЛ играют роль как эндогенные факторы, так и воздействие факторов внешней среды. Курение остается основной причиной ХОБЛ. Синдром зависимости от табака развивается как при употреблении любых табачных изделий, так и при использовании электронных средств доставки никотина и электронных средств нагревания табака, в результате чего в артериальную кровь человека доставляется никотин. Никотин взаимодействует с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами, вследствие чего происходит высвобождение дофамина и других нейромедиаторов, что является подкреплением для развития никотиновой зависимости. Табачный дым обладает особенно сильным окислительным потенциалом: и газовая фаза, и смолы содержат высокие концентрации свободных радикалов. Многие компоненты табачного дыма являются объектами нормативных санитарно-гигиенических документов, так как обладают токсическим эффектом. В клинической практике рекомендуется проведение расчета индекса курения (ИК) по следующей формуле: $ИК = \text{число сигарет, выкуриваемых в день} \times \text{количество лет курения} / 20$. Расчет ИК необходимо проводить каждому курящему пациенту, приходящему на прием к врачу или поступающему в стационар, а результат оценки фиксировать в медицинской документации. ИК отражает интенсивность курения и позволяет определить прогноз отказа от курения [3].

Значимую роль в развитии ХОБЛ также играют профессиональные вредности, пассивное курение и загрязнение воздуха вне помещений. В развивающихся странах существенное повреждающее действие на органы дыхания оказывает сжигание биомасс для приготовления пищи и обогрева жилых помещений [1,2].

Хроническое ограничение бронхиальной проводимости при ХОБЛ обусловлено поражением мелких дыхательных путей, деструкцией паренхимы за счет потери альвеолярных сообщений и мукоцилиарной дисфункцией. Клинически это выражается в виде обструктивного бронхолита, развития эмфиземы, хронического бронхита с кашлем и продукцией мокроты как минимум в течение 3 мес. за последние 2 года. Существенное значение в патогенезе ХОБЛ имеет легочная гиперинфляция (ЛГИ) — формирование воздушных ловушек в результате неполного опорожнения альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких (статическая ЛГИ) или вследствие недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока (динамическая ЛГИ). Тяжесть патогенетических нарушений при заболевании варьирует у раз-

ных пациентов [1,2]. Все вышеуказанные изменения превалируют не сразу, а прогрессируют в течение времени с классическим дебютом у пациентов в возрасте 40 лет и старше. Врожденный дефицит альфа-1-антитрипсина — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, предрасполагает к раннему развитию ХОБЛ. У большинства пациентов эта врожденная патология диагностируется в возрасте 20–40 лет с характерными для ХОБЛ одышкой, свистящими хрипами, секрецией мокроты. Стаж курения у данных пациентов может быть минимальным или вовсе отсутствовать [4].

Согласно международным и национальным рекомендациям, диагноз ХОБЛ ставится на основании анамнеза и жалоб. В настоящее время строго рекомендованы опросники mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) — шкала одышки и CAT (COPD Assessment Test) — шкала качества жизни. При сборе анамнеза необходимо оценить частоту предыдущих обострений ХОБЛ за прошедший год. При этом 2 и более обострений в год — критерий частых обострений и тяжелого течения ХОБЛ. Для подтверждения диагноза ХОБЛ по данным спирометрии рекомендуется использовать критерий экспираторного ограничения воздушного потока — соотношение показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких ($ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$) (постбронходилатационный тест). Следует помнить, что возможна гипердиагностика ХОБЛ у пожилых пациентов и гиподиагностика у пациентов моложе 45 лет [2]. Для исключения смешанных обструктивно-рестриктивных нарушений у пациентов со снижением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) рекомендуется определять общую емкость легких (ОЕЛ) методом бодиплетизмографии. Для оценки выраженности эмфиземы рекомендуется исследовать ОЕЛ и диффузионную способность легких. У всех пациентов с ХОБЛ рекомендуется использование пульсоксиметрии для оценки насыщения гемоглобина кислородом ($СаО_2$). Для определения переносимости физической нагрузки пациентам с ХОБЛ рекомендуется проведение нагрузочного тестирования, например, теста с 6-минутной ходьбой или велоэргометрии (кардиореспираторный тест с физической нагрузкой). Компьютерная томография (КТ) высокого разрешения органов грудной клетки является наиболее чувствительным и специфичным методом для выявления, оценки выраженности и морфологической характеристики эмфиземы легких [2].

При обследовании пациентов с ХОБЛ необходимо выявлять сопутствующие заболевания, связанные с курением и возрастом. Заболеванию

ХОБЛ часто сопутствуют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), дисфункция скелетных мышц, остеопороз, рак легких и депрессия, что требует соответствующей эффективной и в то же время безопасной терапии [2]. Отмечается, что у пациентов с ХОБЛ в 2-3 раза выше риск заболеваемости и смерти вследствие ССЗ. Эндотелиальная дисфункция, системное воспаление и оксидативный стресс способствуют развитию атеросклероза и прогрессированию ИБС. Обострения ХОБЛ в свою очередь ухудшают течение ССЗ, увеличивают риски инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. Степень кальцификации коронарных артерий коррелирует с одышкой, снижением физической активности и худшим прогнозом. Однако сопутствующая ХОБЛ не диагностируется в 80% случаев у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (коронарография, ангиопластика или стентирование коронарных артерий), а ЭКГ-признаки перенесенного в прошлом ИМ не выявлены в 70% случаев у пациентов, поступающих с обострением ХОБЛ. В масштабном систематическом обзоре повышение уровня тропонина во время обострения ХОБЛ ассоциировано со смертностью от всех причин. На основании этого рекомендуется определять уровень тропонина для стратификации пациента с обострением ХОБЛ в группу высокого риска неблагоприятного прогноза [5,6]. Связь кардиореспираторного континуума и системного воспаления при ХОБЛ представлена на рис. 1.

В настоящее время специалисты амбулаторного звена в нашей стране сталкиваются с отсутствием четких диагностических алгоритмов для конкретного пациента с респираторными заболеваниями и встает вопрос об интеграции современных подходов по ведению пациентов. При этом в связи с появлением инновационных технологий, без-

ошибочно определяющих биомаркеры и фенотипы в клинической практике, мировое медицинское сообщество вступило на путь персонализированной терапии в пульмонологии и разработки аналитических подходов к оценке тяжести и генотипа заболевания («Breathomics», «Proteomics», «U-BIOPRED», другие омикс технологии) [7].

Еще в 2012 г. профессор А. Августин представил «панель управления» и ввел 3 домена для оценки контроля ХОБЛ: 1-й - тяжесть заболевания (оценивается по показателям ОФВ1, соотношению емкости вдоха к общей емкости легких – ЕВ/ОЕЛ, парциальному давлению кислорода в артериальной крови – PaO_2 , 6-минутному тесту с ходьбой, наличию коморбидных состояний); 2-й - активность заболевания (оценка стажа курения, курильщик / экс-курильщик, падение ОФВ1, частота обострений, масса тела пациента, биомаркеры воспаления); 3-й - влияние заболевания на пациента (оценка mMRC, САТ и ежедневной активности). Тяжесть не всегда соответствует активности заболевания. На ранних стадиях ХОБЛ активность может быть высокой, тяжесть заболевания умеренной, далее заболевание прогрессирует и становится тяжелым, но активность патогенетических механизмов может стать низкой (например, при своевременном отказе от курения, рациональной фармакотерапии). Продолжение курения, системное воспаление (повышение лейкоцитов в периферической крови, С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкина-6) ассоциированы с увеличением частоты обострений ХОБЛ и смертности. Чрезмерно высокий (ожирение) или низкий ИМТ (кахексия) также указывают на неблагоприятный прогноз при ХОБЛ [8]. Примером данной «панели управления» может служить следующее:



Рис. 1. Кардиореспираторный континуум и системное воспаление при ХОБЛ [4].



Рис. 2. Базисная терапия ХОБЛ: наше понимание сегодня.

Пациент А. с умеренной ХОБЛ (GOLD II, без гиперинфляции, с нормальной сатурацией, переносимостью физической нагрузки и без коморбидных состояний), низким влиянием на качество жизни пациента (mMRC, CAT в пределах нормы), но с высокой активностью заболевания (продолжает курить, регистрируется падение ОФВ1 на спирографии после двух обострений за последние 8 мес., повышены маркеры системного воспаления) [8].

Пациент В. с ХОБЛ с ОФВ1 < 50% от должного, с выраженной гиперинфляцией, сниженной физической активностью, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, влияние заболевания на качество жизни значительное (mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10 баллов), но низкая активность (экскурсивщик, ОФВ1 без отрицательной динамики, без обострений, без флуктуации маркеров воспаления) [8].

Таким образом, «панель управления» ХОБЛ включает динамическую оценку важных для прогноза пациентов параметров.

При постановке диагноза «Хроническая обструктивная болезнь легких...» необходимо отметить следующее:

- степень тяжести (I – IV) нарушения бронхиальной проходимости;
- выраженность клинических симптомов: выраженные (CAT ≥ 10, mMRC ≥ 2), невыраженные (CAT < 10, mMRC < 2);
- частота обострений за прошедший год: редкие (0 – 1), частые (≥ 2);
- фенотип ХОБЛ;
- осложнения в виде дыхательной недостаточности, легочной гипертензии и др.;
- сопутствующие заболевания [2].

На рис. 2 отражены основные цели базисной терапии ХОБЛ.

На сегодняшний день не доказана возможность ни одного вида фармакотерапии предотвращать прогрессирование заболевания и снижать летальность при ХОБЛ [1].

Нефармакологические методы включают прекращение курения, легочную реабилитацию, кислородотерапию, респираторную поддержку и хирургическое лечение. Фармакологические методы лечения включают вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции (доказанный эффект вакцин в уменьшении частоты инфекций нижних дыхательных путей) и классы препаратов, как скорпомощных, так и входящих в базисную терапию ХОБЛ [1,2]. Основные препараты, применяемые в настоящее время в терапии ХОБЛ, представлены в табл. 1.

Фармакологическая терапия должна быть персонализирована на основании тяжести симптомов, риска и частоты обострений, возможных побочных эффектов, коморбидных состояний, ответа пациента на терапию, доступности препаратов, способности правильно пользоваться ингалятором. У пациентов с тяжелой хронической гиперкапнией и госпитализацией с острой дыхательной недостаточностью в анамнезе длительная неинвазивная вентиляция легких может улучшить прогноз выживаемости и снижает риск повторных обострений. У пациентов с далеко зашедшей эмфиземой должно быть рассмотрено хирургическое /бронхоскопическое вмешательство [1].

Длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) занимают центральное положение в «управлении» ХОБЛ. Основные клинические эффекты ДДБД при ХОБЛ: уменьшение одышки (снижение сопротивления дыхательных путей, улучшение статической ЛГИ), повышение толерантности к физическим нагрузкам (уменьшение динамической ЛГИ), улучшение качества жизни, снижение частоты повторных обострений ХОБЛ. По мнению российских экспертов, большинство больных ХОБЛ обращаются к врачу с выраженными симптомами (mMRC ≥ 2 балла или CAT ≥ 10 баллов), что требует назначения комбинации ДДАХП /ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ. Сохранение симптомов (одышка и сниженная переносимость нагрузок), повторные обострения (≥

Основные классы препаратов, применяемых в терапии ХОБЛ [9]

Класс препарата	Длительность, ч	МНН, доза, устройство
КДБА	4-6 4-6	Сальбутамол 200 мкг /ДАИ Фенотерол 100-200 мкг /ДАИ
ДДБА	12 24	Формотерол 12 мкг /ДПИ, ДАИ Индакатерол 150-300 мкг/ДПИ
КДАХП	6-8	Ипратропия бромид 40-80 мкг /ДАИ
ДДАХП	12 24 24	Аклидиния бромид 322 мкг /ДПИ Гликопиррония бромид 50 мкг /ДПИ Тиотропия бромид 18 мкг /ДПИ; 5 мкг/Респимат
ДДБА/ДДАХП	24 24 24 12	Гликопиррония бромид /индакатерол 50/110 мкг ДПИ Тиотропия бромид /олодаторол 5/5 мкг Респимат Умеклидиния бромид/вилантерол 55/22 мкг ДПИ Аклидиния бромид/формотерол 322/12 мкг ДПИ
ИГКС/ДДБА	12 12 12 24	Будесонид/формотерол 160/4.5 мкг; 320/9 мкг ДПИ Беклометазон/формотерол 100/6 мкг ДАИ Мометазон/формотерол 50/5 мкг; 100/5 мкг ДАИ Флутиказона фураат/вилантерол 92/22 мкг; 184/22 мкг ДПИ
ИФД4	24 ч	500 мг
КДБА/КДАХ	6-8	Фенотерол/ипратропий 100/40 мкг – 200/80 мкг ДАИ

Примечание. МНН – международные непатентованные названия, КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты; КДБА – короткодействующие β₂-агонисты; ДДАХП – длительнодействующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительнодействующие β₂-агонисты. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ИФД4 – ингибитор фосфодиэстеразы 4; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

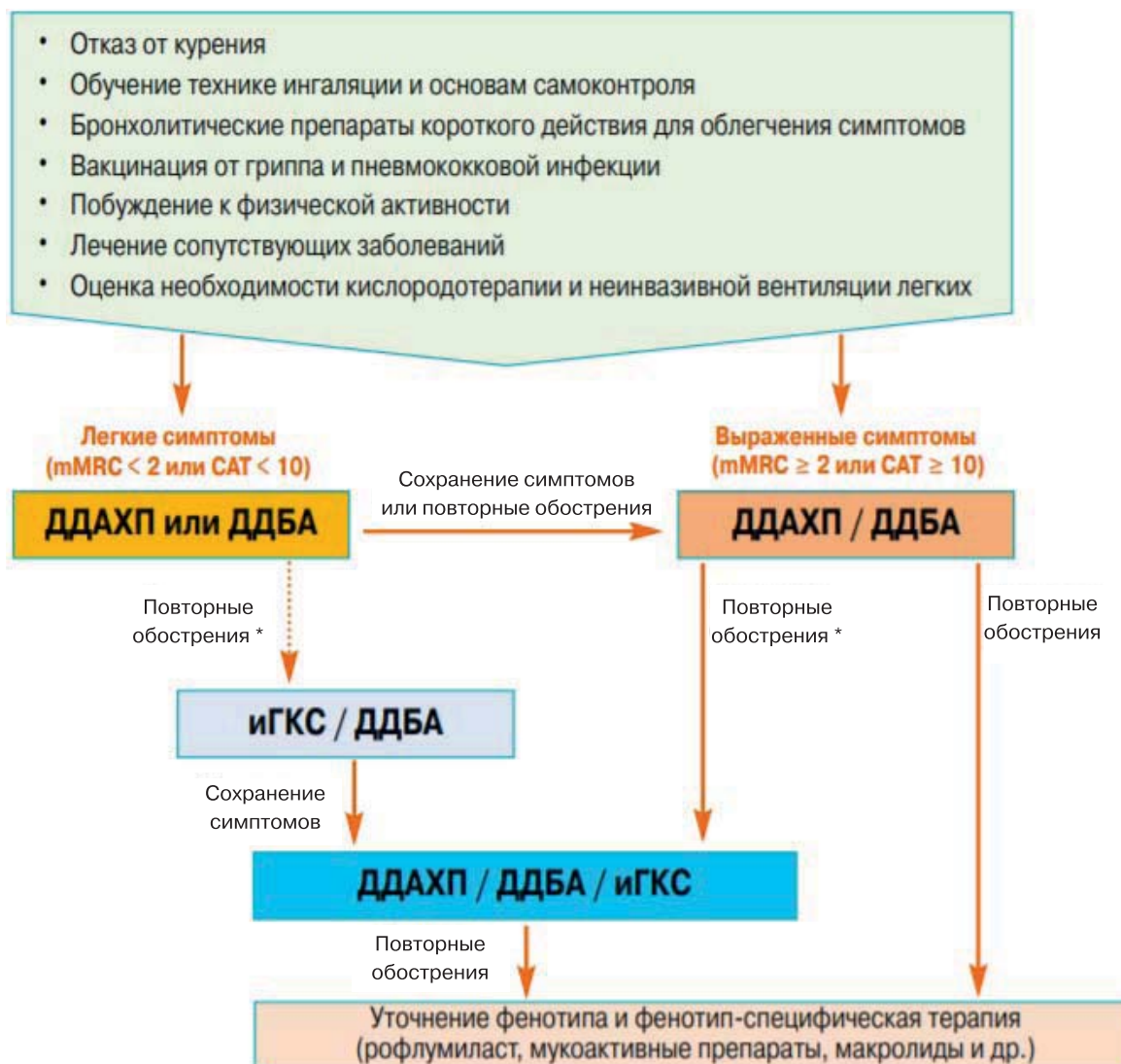
2 среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации) на фоне монотерапии ДДБА также служат показанием для усиления бронхолитической терапии – перевода на комбинацию ДДАХП /ДДБА (рис. 3) [10,11].

В настоящее время на территории РФ зарегистрированы 4 фиксированные комбинации ДДБА/ДДАХП 24- и 12-часового действия: Вилантерол/Умеклидиния бромид (22/55 мкг однократно в сутки); Индакатерол/Гликопиррония бромид (110/50 мкг однократно в сутки); Олодатерол/Тиотропия бромид (5/5 мкг однократно в сутки); Формотерол/Аклидиния бромид (12/322 мкг двукратно в сутки). По данным систематических обзоров, результаты рандомизированных исследований свидетельствуют об эффективности различных ДДБА/ДДАХП, их клинической релевантности у пациентов с ХОБЛ и характеризуются гетерогенностью, особенно по влиянию терапии на показатели одышки и качества жизни и, даже в большей степени, на частоту обострений [12].

ОФВ1 в конце периода дозирования (Trough ОФВ1). Комбинация ДДБА/ДДАХП ассоциировалась со значительным улучшением показателя утреннего ОФВ1 при минимальной concentra-

ции препарата непосредственно перед утренней ингаляцией по сравнению с ДДБА или ДДАХП. Эти эффекты сохранялись в динамике. Комбинация формотерол/аклидиний продемонстрировала лучшую эффективность по сравнению с формотеролом при отсутствии убедительных преимуществ по сравнению с аклидинием в плане влияния на ОФВ1 при минимальной концентрации препарата. В РКИ ОТЕМТО 1 и 2 показана большая эффективность комбинации олодатерол/тиотропий по сравнению как с олодатеролом, так и с тиотропием в плане улучшения ОФВ1 на фоне минимальной концентрации препарата. Однако в исследовании ОТЕМТО 1 преимущество по сравнению с тиотропием не было достигнуто. Комбинации индакатерол/гликопирроний и вилантерол/умеклидиний продемонстрировали большую эффективность по сравнению с ДДБА (индакатерол и вилантерол соответственно) и ДДАХП (гликопирроний и тиотропий или умеклидиний и тиотропий соответственно) в плане улучшения ОФВ1 в конце периода дозирования [12].

Для ДДБА/ДДАХП также была установлена большая эффективность в плане улучшения ОФВ1 при минимальной концентрации препарата и пикового ОФВ1 по сравнению с комбинаци-



* Преимущественно неинфекционные обострения (при сочетании с бронхиальной астмой или эозинофильном типе воспаления).

Рис. 3. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений [10].

Примечание. Повторные обострения — на фоне проводимой терапии ≥ 2 обострений в год или 1 обострение, потребовавшее госпитализации; mMRC (Medical Research Council Dyspnea Scale) — модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета; CAT (COPD Assessment Test) — оценочный тест по ХОБЛ; ДДАХП — длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

ей ДДБА/иГКС салметерол/флутиказон (С/Ф). В одном исследовании показана большая эффективность комбинации формотерол/ аклидиний по сравнению с С/Ф 50/500 мкг в плане улучшения пикового ОФВ1; при этом преимущества относительно утреннего ОФВ1 до ингаляции не были достигнуты. В четырех исследованиях LANTERN, ILLUMINATE, FLAME, CRYSTAL установлены достоверные преимущества комбинации индакатерол/гликопирроний по сравнению с С/Ф 50/500 мкг в плане улучшения ОФВ1 при минимальной концентрации препарата. 2 РКИ были посвящены сравнению комбинации вилантерол/умеклидиний и С/Ф (с применением более низких доз в одном исследовании) и продемонстрировали преимуще-

ства в плане улучшения ОФВ1 при минимальной концентрации препарата [12].

Исследований, посвященных сравнению влияния олодатерол/тиотропий и ДДБА/иГКС на функцию легких, не обнаружено [12].

Транзиторный индекс одышки (transitional dyspnea index, TDI) в клинических исследованиях. В клинической практике шкала одышки mMRC используется как альтернатива TDI. Применение ДДБА/ДДАХП ассоциировалось со значительным улучшением TDI через 12 нед. по сравнению с монотерапией ДДБА или ДДАХП. В одном исследовании продемонстрирована большая эффективность комбинации формотерол/аклидиний по сравнению как с формотеролом, так и с аклидинием в плане улучшения по-

казателей TDI по сравнению с исходными величинами. Однако в другом исследовании преимущества по сравнению с аклиднием не были достигнуты. Комбинация олодатерол/тиотропий показала большую эффективность по сравнению как с олодатеролом, так и с тиотропием, а комбинация индакатерол/гликопирроний показала преимущества по сравнению как с индакатеролом, так и с ДДАХП (гликопирроний или тиотропий). Не обнаружено преимуществ по эффективности комбинации вилантерол/умеклидиний по сравнению с вилантеролом или умеклиднием и/или тиотропием в плане улучшения показателей TDI [12].

По сравнению с ДДБА/ИКС комбинация ДДБА/ДДАХП ассоциировалась со значительным улучшением TDI через 12 нед. при раздельном анализе ДДБА/ДДАХП были выявлены важные различия между препаратами. Лишь комбинация индакатерол/гликопирроний показала значительное улучшение TDI в двух исследованиях — CRYSTAL и ILLUMINATE. Формотерол/аклидиний и вилантерол/умеклидиний не продемонстрировали преимущества в отношении С/Ф даже при сравнении с более низкими дозами ИГКС. Исследований, посвященных сравнению влияния комбинации олодатерол/тиотропий и ДДБА/ИГКС на TDI, идентифицировано не было.

Обострения ХОБЛ. Применение ДДБА/ДДАХП ассоциировалось со значительным уменьшением частоты обострений ХОБЛ средней и тяжелой степени через 52 нед. по сравнению с ДДБА/ИГКС. Однако среди ДДБА/ДДАХП лишь комбинация индакатерол/гликопирроний показала большую эффективность по сравнению с С/Ф 500/50 мкг (FLAME) в плане снижения частоты всех обострений ХОБЛ на 11% ($p=0.003$) и среднетяжелых и тяжелых обострений на -17% ($p < 0.001$). Исследований, посвященных сравнению влияния комбинаций формотерол/аклидиний, вилантерол/умеклидиний и олодатерол/тиотропий с ДДБА/ИГКС на частоту обострений средней/тяжелой степени, идентифицировано не было [12]. В настоящее время проведено только два РКИ, посвященные сравнению ДДБА/ДДАХП и монотерапии ДДАХП по влиянию на обострения ХОБЛ. Первое рандомизированное исследование SPARK с участием пациентов с тяжелым течением ХОБЛ (критерии по GOLD 2008), достигшее первичной конечной точки: индакатерол/гликопирроний vs гликопирроний в отношении среднетяжелых и тяжелых обострений показало превосходство индакатерол/гликопирроний на 12% ($p=0.038$) и на 15% в отношении всех обострений ХОБЛ ($p=0.0012$); вторичная конечная точка: индакатерол/гликопирроний vs тиотропий выявило превосходство индакатерол/гли-

копироний на 10% ($p=0.096$) в отношении среднетяжелых и тяжелых обострений (вторичная конечная точка в ходе исследования) и - 14% ($p=0.0017$) в отношении всех обострений ХОБЛ [13]. В РКИ DYNAGiTO с участием среднетяжелых и тяжелых пациентов ХОБЛ групп В и D по GOLD 2017, сравнившее олодатерол/тиотропий и тиотропий, зарегистрировано снижение среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на - 7% при значении $p=0.0498$, что не соответствовало заданному регулятором исходному критерию $p < 0.01$ и не достигло ожидаемой клинической значимости [1,14].

В настоящее время отмечено, что ДДБА и ДДАХП значимо улучшают легочную функцию, качество жизни и уменьшают одышку, снижают частоту обострений ХОБЛ. ДДАХП дают лучший эффект в плане уменьшения частоты обострений и госпитализаций, чем ДДБА [1]. При этом ДДБА/ДДАХП уменьшают частоту обострений в сравнении с монотерапией ДДАХП при вариабельной степени достоверности [13, 14]. Только индакатерол/гликопирроний показал значимое преимущество в сравнении с ДДАХП и ИГКС/ДДБА в плане влияния на пациент-ориентированные показатели: ОФВ1 в конце периода дозирования, индекс одышки и частота обострений, что имеет клиническое значение в достижении контроля ХОБЛ.

Контроль ХОБЛ — достижимая цель для большинства пациентов и модифицируется объемом терапии. Для достижения и поддержания контроля ХОБЛ медикаментозная терапия:

- может увеличиваться;
- может поддерживаться;
- может снижаться при стабильном контроле во времени;
- возможен перевод на другой ингалятор или другой препарат внутри одного класса [1].

Уменьшение объема терапии возможно только за счет отмены ИГКС, объем бронходилатационной терапии не рекомендуется уменьшать даже в случае максимального облегчения симптомов, так как ХОБЛ — прогрессирующее заболевание и полная нормализация функциональных показателей легких невозможна. Уменьшение объема фармакотерапии ХОБЛ за счет отмены ИГКС рекомендовано только при условии назначения ДДБА/ДДАХП [2].

Для принятия решения о назначении или изменении терапии необходимо выяснить у пациента с ХОБЛ:

- Как часто в течение дня/недели он использует бронходилататоры короткого действия для уменьшения симптомов?
- Сколько часов в сутки он физически активен (выходит ли он из дома, какая активность дома)?

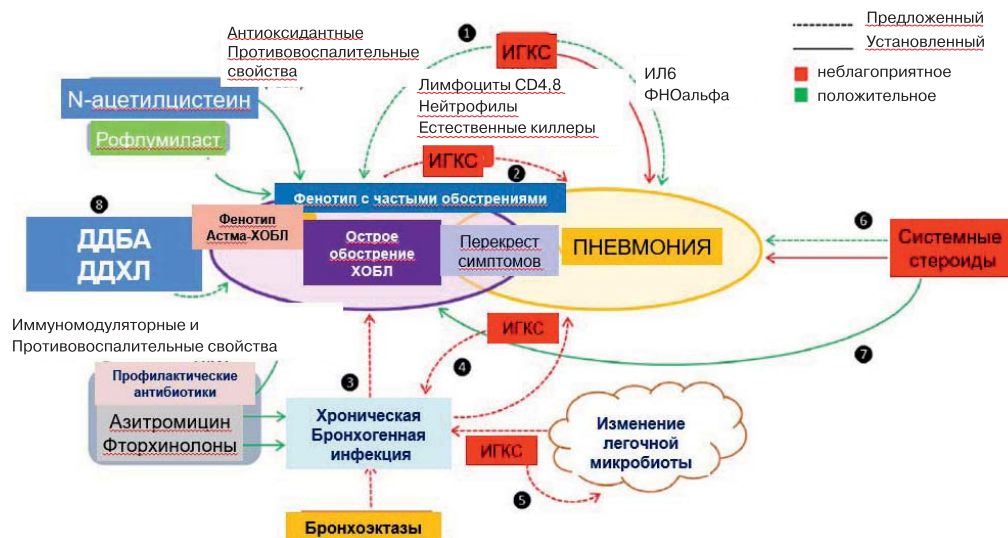


Рис. 4. Профилактика обострений ХОБЛ: современные альтернативы стероидной терапии [17].

Примечание. Парадоксальный эффект ИГКС в терапии ХОБЛ: профилактика обострений и повышение частоты возникновения пневмоний. 2. Многим случаям пневмоний, ассоциированных с использованием флутиказона пропионата, предшествовало острое обострение ХОБЛ. 3. Наличие хронической бактериальной колонизации дыхательных путей и ассоциация с частотой и тяжестью обострений ХОБЛ, особенно у пациентов с бронхоэктазами. 4. ИГКС увеличивает бактериальную нагрузку в стабильной ХОБЛ, но до сих пор неясна роль таких изменений в развитии обострений ХОБЛ. 5. Пациенты с ХОБЛ имеют изменения легочной микробиоты, что способствует хронической инфекции, а продолжительное использование ИГКС способствует ее изменениям. 6. Хроническое использование оральных стероидов — известный фактор риска пневмоний. Хотя некоторые исследования показали эффективность оральных стероидов в терапии пневмоний за счет уменьшения иммунного ответа. 7. Оральные стероиды в терапии обострений ХОБЛ обоснованы. 8. Муколитики, ИФД4 (рофлумиласт), а/б - альтернатива стероидной терапии ХОБЛ в предотвращении обострений.

- Попросить пациента описать характер мокроты (светлая, темная, гнойная).
- Как часто в течение последних 6-12 мес. у него были ухудшения болезни, заставившие изменить терапию (принимать антибиотики и /или гормоны)?
- Были ли у него ухудшения болезни, потребовавшие госпитализации или обращения за неотложной помощью?
- Как часто в течение 6 – 12 мес. у него были тяжелые эпизоды простуды, «спускающиеся в грудь» [15].

Доказано, что чрезмерное использование КДБА связано с повышенным риском обострений ХОБЛ. Использование КДБА ≥ 1.5 дозы в сутки - «правило 3-2» (КДБА ≥ 3 раза за 2 дня) значительно повышает риск обострений ХОБЛ и требует пересмотра терапии [16]. Стабильность ХОБЛ - это клиническая ситуация без существенных изменений за определенный период времени или возвращение к предыдущему состоянию после изменения / обострения [15].

Если был получен ответ «да» на один из вопросов, значит требуется усиление текущей базисной терапии ХОБЛ [15].

Критериями для усиления текущей терапии у пациента с ХОБЛ легкого / среднетяжелого тече-

ния являются следующие: mMRC ≥ 2 балла, CAT > 10 баллов или прирост $+2$ балла в динамике пациента, частота использования короткодействующих бронходилататоров (КДБД) > 3 раз/нед, ограничение ежедневной физической активности < 60 мин, мокрота «темного» цвета, повторное обострение за последние 3 мес. Для пациента с ХОБЛ тяжелого/крайне тяжелого течения: mMRC ≥ 3 балла, CAT > 20 баллов, КДБД > 2 раз / день, физическая активность < 30 мин. в день, мокрота «темная», повторное обострение за последние 3 мес.

С утяжелением ХОБЛ количество пациентов, достигающих контроля заболевания, снижается. Оценка контроля ХОБЛ должна проводиться каждый раз, когда пациент посещает своего врача вне периода обострения и включает оценку текущих симптомов и стабильности течения ХОБЛ. Контроль ХОБЛ может быть достигнут у различных групп пациентов. Своевременный пересмотр терапии стабилизирует течение ХОБЛ, способствует оценке риска и прогноза для пациента. Это важный путь к персонализированной терапии ХОБЛ и коморбидных заболеваний [15]. На рис. 4 представлены современные альтернативы стероидной терапии в профилактике обострений.

Комбинация ДДБА и ДДАХП имеет значимый потенциал в профилактике обострений ХОБЛ. Прослеживается корреляция между уменьшени-

ем гиперинфляции, моделированием продукции мокроты и мукоцилиарного стресса и уменьшением тяжести симптомов и снижением обострений ХОБЛ. Большинство пациентов с ХОБЛ имеют различную степень гиперинфляции, тяжесть которой влияет на степень одышки. Гиперинфляция более значимо, чем ОФВ1, коррелирует с возможностью переносить физическую нагрузку. И наконец, гиперинфляция неблагоприятно сказывается на показателях кардиогемодинамики, снижая венозный возврат и преднагрузку на желудочки как в покое, так и при физической активности и увеличивая постнагрузку на ЛЖ. Прогноз у пациентов с ХОБЛ и выраженной гиперинфляцией менее благоприятен. Обострения ХОБЛ ассоциированы с появлением или ухудшением гиперинфляции в результате бронхоспазма, усиления вязкости мокроты, отека слизистой, которые усиливают ограничение и удлиняют время выдоха. Клинически это проявляется поверхностным частым дыханием у пациента с ХОБЛ во время обострений [11]. Наличие и тяжесть эмфиземы также негативно влияют на наполнение желудочков (конечно-диастолический и конечно-систолический объемы желудочков) и снижение сердечного выброса даже в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний [18]. В табл. 2 представлена корреляция тяжести эмфиземы со сниженной сердечной функцией.

Терапия ДДБА/ДДАХП достоверно снижает показатели гиперинфляции. Впервые проведено РКИ по влиянию двойного бронхолитика на показатели кардиогемодинамики у пациентов с ХОБЛ и выраженной гиперинфляцией. Исследование включало 62 стабильных пациента с ХОБЛ средней степени тяжести, стажем курения ≥ 10 пачка/лет, степенью обструкции по GOLD II, III, IV (ОФВ1 $< 80\%$ от должных величин, ОФВ1/ФЖЕЛ < 0.7), остаточным объемом более 135% от должных величин. CLAIM – первое рандомизированное заслепленное плацебо-контролируемое исследование, оценивающее конечно-диастолический объем

желудочков сердца, а также механизмы корреляции между легочной гиперинфляцией и сердечной функцией. Цель исследования – оценить эффект индакатерола/гликопиррония на функцию сердца у пациентов с ХОБЛ и легочной гиперинфляцией [19]. Уже через 2 нед терапии в группе индакатерол/гликопиррония регистрировались снижение остаточного объема на 750 мл ($P < 0.0001$), прирост КДО ЛЖ (конечно-диастолический объем левого желудочка) на 10% (+10.27 мл, $P < 0.0001$), а прирост сердечного выброса составил +0.337 л/мин ($P = 0.0032$). Не было различий по ЧСС, АД, показателям ЭКГ (частота аритмий), концентрации натрийуретического пептида В в группе индакатерола/гликопиррония и плацебо. Все жизненно важные показатели были стабильны на фоне терапии. Все пациенты закончили исследование [19]. Таким образом, легочная дефляция значимо коррелирует с улучшением показателей кардиогемодинамики у пациентов с ХОБЛ.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об эффективности различных ДДБА/ДДАХП и их клинической релевантности у пациентов с ХОБЛ, характеризуются гетерогенностью, особенно по влиянию терапии на показатели одышки и даже в большей степени на частоту обострений. Однако не все фиксированные комбинации ДДБА/ДДАХП продемонстрировали преимущества по сравнению с ДДБА/ИГКС в плане влияния на большинство оцениваемых параметров. Опубликованные данные не позволяют сделать вывод о том, что все комбинации ДДБА/ДДХЛ одинаковы. На сегодняшний день единственной комбинацией ДДБА/ДДАХП, в отношении которой были получены более надежные доказательства большей эффективности по сравнению с ДДБА, ДДАХП и ДДБА/ИГКС по влиянию на оцениваемые параметры, является комбинация индакатерол/гликопирроний [12].

Подводя итог вышеизложенному, следует отметить, что в последние годы все большее вни-

Таблица 2

Эмфизема и ее тяжесть коррелируют со сниженной сердечной функцией [16]

Показатель	% эмфиземы на КТ					P-value
	3,5%, N=563	9,1%, N=563	15%, N=564	22,5%, N=564	34,5%, N=562	
КДО ЛЖ, мл	124.9	121.8	118.8	115.8	111.2	< 0.001
КСО ЛЖ, мл	37.8	36.7	35.4	34.3	32.9	< 0.001
УО ЛЖ, мл	87	85	83	82	78	< 0.001
СВ, л/мин	5.9	5.7	5.6	5.4	5.2	< 0.001
m ЛЖ, гр	138	135	134	132	129	< 0.001

П р и м е ч а н и е. КТ – компьютерная томография; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; УО ЛЖ – ударный объем левого желудка; СВ – сердечный выброс; mЛЖ – масса левого желудочка.

мание уделяется возможности контроля ХОБЛ у различных групп пациентов. Тенденция проведения персонализированной терапии стала возможной благодаря как новым принципам фармакотерапии ХОБЛ, так и применению в реальной практике ДДБД и их комбинаций. Максимальная бронходилатирующая терапия — ключевой этап в достижении контроля ХОБЛ. Индакатерол/гликопирроний — эффективный и безопасный комбинированный бронхолитик быстрого и 24-часового действия, единственный влияющий на основные клинические исходы терапии ХОБЛ в сравнении как с ДДАХП, так и с ИГКС/ДДБА. Необходимы своевременный пересмотр терапии и достижение оптимального клинического результата, что дает возможность улучшить прогноз для пациентов с ХОБЛ.

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); 2018. <http://goldcopd.org/>.
2. Клинические рекомендации "Хроническая обструктивная болезнь легких" (утв. Минздравом России). [Электронный ресурс]. Российское респираторное общество; 2018 [Clinical recommendations "Chronic obstructive pulmonary disease" (approved by the Russian Ministry of Health). [Internet]. Russian Respiratory Society; 2018. In Russian] <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/c.76>.
3. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Михайлова Ю.В., Пердельская М.Ю. Рекомендации по оказанию медицинской помощи при отказе от табакокурения пациентам с хронической обструктивной болезнью легких и бронхообструктивными нарушениями. Пульмонология. 2019;29 (3):327-333 [Sarharova G.M., Antonov N.S., Mikhaylova Yu.V., Peredelskaya M.Yu. Guideline on medical care for patients with chronic obstructive pulmonary disease and other lung obstructive during tobacco smoking withdrawal. Russian Pulmology. 2019;29 (3):327-333. In Russian]. doi:10.18093/0869-0189-2019-29-3-327-333.
4. Wells A.D., Woods A., Hilleman D.E., Malesker M.A. Alpha-1 Antitrypsin Replacement in Patients With COPD. P T. 2019; 44 (7): 412-415.
5. Trinkmann F., Saur J., Borggreffe M., Akin I. Cardiovascular Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)—Current Considerations for Clinical Practice. J. Clin. Med. 2019. 8(1): 69. doi: 10.3390/jcm8010069.
6. Pavasini R., d'Ascenzo F., Campo G. et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. Int. J. Cardiol. 2015; 191: 87-93. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.006.
7. Wheelock C.E., Goss V.M., Balgoma D. et al. Application of omics technologies to biomarker discovery in inflammatory lung diseases. Eur. Respir. J. 2013; 42(3): 802-825. doi: 10.1183/09031936.00078812.
8. Agusti A., Mac Nee W. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD. Thorax. 2013; 68: 687-690. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202772.
9. Малявин А.Г., Мартынов А.И., Ардашева Т.В., Бабак С.Л., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. Национальные клинические рекомендации 2018, Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ). Терапия. 2019; 5 (31): 59-100 [Malyavin A.G.,

Martynov A.I., Ardasheva T.V., Babak S.L., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A. et al. Diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure, Guidelines of Russian Scientific Medical Society of Therapists (RNMOT) 2018. Therapy. 2019; 5 (31): 59-100. In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45.

10. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. Пульмонология. 2017;27(1):13-20 [Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V., Belevsky A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. Russian Pulmonology 2017; 27(1):13-20. In Russian] doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.

11. Beeh K.M., Burgel P.R., Franssen FME. et al. How Do Dual Long-Acting Bronchodilators Prevent Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease? Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2017; 196(2):139-149. doi: 10.1164/rccm.201609-1794CI.

12. Rogliani P., Calzetta L., Braidò F. et al. LABA/LAMA fixed-dose combinations in patients with COPD: a systematic review. Int. J. COPD. 2018; 13: 3115-3130. doi: 10.2147/COPD.S170606.

13. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, doubleblind, parallel-group study. Respir. Med. 2013; 1(3):199-209. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.

14. Calverley P.M., Anzueto A.R., Carter K. et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. Respir. Med. 2018; 6 (5): 337-344. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30102-4

15. Soler-Cataluca J.J., Alcazar-Navarrete B., Miravittles M. The concept of control of COPD in clinical practice. Int. J. COPD. 2014; 9:1397-1405. doi: 10.2147/COPD.S71370.

16. Sharafkhaneh A., Altan A.E., Colice G.L. et al. A simple rule to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease who may need treatment reevaluation. Respir. Med. 2014; 108(9): 1310-1320. doi: 10.1016/j.rmed.2014.07.002.

17. Iannella H., Luna C., Waterer G. Inhaled corticosteroids and the increased risk of pneumonia: what's new? A 2015 updated review. Ther. Adv. Respir. Dis. 2016; 10(3): 235-255. doi: 10.1177/1753465816630208.

18. Barr R.G., Bluemke D.A., Ahmed F.S. et al. Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling. N. Engl. J. Med. 2010; 362(3): 217-227 doi: 10.1056/NEJMoa0808836.

19. Hohlfeld J.M., Vogel-Claussen J., Biller H. et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. The Respir. Med. 2018; 6(5): 368-378. doi:10.1016/S2213-2600(18)30054-7.

Конфликт интересов отсутствует

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЭНДОМЕТРИОЗА

К.А. Тониян*, В.В. Поворова, О.О. Ростовцева
ФГБУ «Клиническая больница № 1 (Волынская)» УД Президента РФ, Москва

CLINICAL GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

К.А. Toniyan*, V.V. Povorova, O.O. Rostovtseva
Clinical Hospital №1, Moscow, Russia

E-mail: ktoniyan@mail.ru

Аннотация

Актуальность эндометриоза связана с широким распространением заболевания среди девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста и вызванным им бесплодием, а также формированием стойкого болевого синдрома, негативно влияющим на качество жизни женщины. Проблема лечения пациенток с эндометриозом в современной гинекологии остается актуальной вследствие высокой распространенности данной патологии, а также ее отрицательного влияния на репродуктивную систему и общее состояние здоровья женщины.

Ключевые слова: эндометриоз, лечение эндометриоза, репродуктивная система.

Abstract

The relevance of endometriosis is associated with wide prevalence of the disease among adolescent girls and women of reproductive age and resulting infertility, as well as development of persistent pain syndrome the negatively affects the quality of life of a woman. The problem of treating patients with endometriosis in modern gynecology remains relevant due to the high prevalence of this conditions, as well as due to its negative effect on the reproductive system and the overall health of women.

Key words: endometriosis, treatment of endometriosis, reproductive system.

Ссылка для цитирования: Тониян К.А., Поворова В.В., Ростовцева О.О. Клинические рекомендации по лечению эндометриоза. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 147-151.

Вопросы, связанные с эндометриозом, в течение последних лет являются одними из наиболее актуальных и изучаемых в научном мире. Несмотря на весомые достижения, сегодня все еще остаются открытыми многие проблемы, такие как неопределенность окончательных причин возникновения заболевания, отсутствие четких неинвазивных стандартов верификации диагноза и, что тоже очень важно, трудности выявления этой патологии на ранних этапах, когда лечение может быть наиболее эффективным.

Согласно последним данным, во всем мире эндометриозом страдает около 176 млн женщин, каждая 10-я из которых репродуктивного возраста [1]. Настоящая частота эндометриоза окончательно не известна, а ее рост за последние десятилетия связывают с улучшением его диагностики. Эндометриоз встречается независимо от этнической принадлежности и расы, социально-экономических условий, в любом возрасте [2].

Цель обзора - провести анализ клинических рекомендаций по лечению эндометриоза.

Эндометриоз - это состояние, при котором определяется наличие функционально активных желез и стромы эндометрия за пределами полости матки, что вызывает хронический воспалительный процесс в этих тканях. Распространенность эндометриоза, по разным показателям, колеблется в пределах 5-10% среди всех женщин, 20-25% среди пациенток гинекологических стационаров и достигает до 45-50% среди женщин с бесплодием [3]. Диагноз эндометриоза окончательно может быть установлен только через визуализацию при хирургии, «золотым стандартом» является лапароскопия, хотя помочь в диагностике также могут такие методы, как ультразвукография и МРТ.

Лечение эндометриоза в последние годы стало наиболее широко дискутируемым аспектом проблемы [4]. Отсутствуют универсальные препараты, которые полностью излечивают эндометриоз, поэтому применяется комплексный под-

ход к лечению. Эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, которое требует разработки плана долгосрочного ведения пациентки с максимальным использованием медикаментозного лечения для предотвращения повторных хирургических вмешательств [1, 5]. Терапию необходимо продолжать до возраста менопаузы или пока не наступит беременность, если она желательна.

Как медикаментозная терапия первой линии применяются прогестины, оральные контрацептивы, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1, 2, 5].

Пероральные прогестины непосредственно влияют на эндометриодные очаги, вызывая децидуализацию клеток стромы и секреторную трансформацию эпителиальных клеток эндометрия, что приводит при использовании их в непрерывном режиме к атрофии. В свою очередь, угнетение овуляции на фоне приема прогестинов позволяет, с одной стороны, снизить риски рецидивов эндометриоза, а с другой – сохранить сниженный овариальный резерв у пациенток с отсроченными репродуктивными планами [1, 2].

Как терапию первой линии следует рассматривать монотерапию одним из традиционных прогестинов, таких как медроксипрогестерон, ципротерон, норэтистерон, диеногест, в режимах и дозах, предусмотренных инструкцией по применению [2].

Диеногест оказывает мощное антипролиферативное действие, направленное на эндометрий, а также дает антиангиогенный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект. К преимуществам этого прогестина относят особый механизм блокады овуляции, направленный на апоптоз гранулезных клеток растущего фолликула, слабый центральный эффект (ингибирование уровня фолликулостимулирующего гормона – ФСГ и лютеинизирующего гормона – ЛГ) и умеренное снижение продукции эстрадиола, уровень которого находится в пределах терапевтического окна, что позволяет избежать развития симптомов эстрогенного дефицита при сохранении выраженного антипролиферативного эффекта [1, 6]. Его ежедневная доза 2 мг в течение 65 нед обеспечивает прогрессирующее уменьшение интенсивности болевых проявлений заболевания, улучшение качества жизни пациенток и отсутствие у них клинической симптоматики еще в течение 6 мес. после прекращения лечения.

Внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) может быть эффективным средством терапии эндометриоза, способствующим уменьшению дисменореи и тазовой боли, не связанной с

менструальным циклом, а также дисхезии и тяжелой диспареунии [2, 7].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) широко применяются для лечения как болевого синдрома, связанного с эндометриозом, так и боли у женщин с подозрением на эндометриоз. Практическими преимуществами КОК, включая контрацепцию, являются безопасность длительного применения и обеспечение контроля менструального цикла [1, 8]. Более целесообразен непрерывный прием КОК. Однако следует подчеркнуть, что назначение КОК подросткам с тазовой болью без подтверждения эндометриоза может способствовать еще большей отсрочке времени диагностирования заболевания [3, 9].

Пока также недостаточно данных и о возможном влиянии эстрогенового компонента в составе КОК на течение заболевания, поскольку существует предположение о потенциальной стимуляции развития и прогрессирования заболевания под влиянием экзогенных эстрогенов, ведь известно, что эндометриоз является эстрогензависимым процессом [1, 10]. С другой стороны, современные комбинированные гормональные контрацептивы содержат слишком низкие дозы этинилэстрадиола для того, чтобы вызвать активацию болезни.

Крупнейшим достижением в фармакотерапии эндометриоза является недавнее появление аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, которые дают возможность достичь обратной медикаментозной оофоректомии. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) – синтетические пептиды, которые являются аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса. Механизм их действия обусловлен конкуренцией с эндогенным ГнРГ за рецепторы клеток гипофиза, секретирующих гонадотропины. Использование препаратов сопровождается симптомами дефицита эстрогенов: приливами жара, сухостью во влагалище, снижением либидо. Прием аГнРГ может привести к ятрогенному снижению минеральной плотности костной ткани в связи с дефицитом эстрогенов, что повышает риск остеопороза, ограничивает срок применения аГнРГ до 6 мес. и требует терапии прикрытия эстрогенами [1, 11]. Для предупреждения потери костной массы и гипозэстрогенного симптома во время лечения рекомендуется назначать гормональную терапию прикрытия: гестагены, заместительную гормональную терапию (ЗГТ) одновременно с началом терапии агонистами ГнРГ. Согласно имеющимся данным, гормональная терапия прикрытия не умаляет эффективность лечения, направленного на уменьшение выраженности болевого синдрома [12].

НПВП могут назначаться как терапия первой линии при боли, вызванной эндометриозом. В то же время использование НПВП повышает вероятность побочных эффектов в отношении как желудочно-кишечной, так и сердечно-сосудистой системы, в связи с чем назначать эти лекарственные препараты желательнее короткими курсами [13].

Клинически доказана эффективность при лечении симптомов эндометриоза лекарственных средств фармакотерапевтической группы ингибиторов ароматазы. Вместе с тем следует отметить, что рекомендовано их ограниченное назначение, преимущественно для лечения женщин в постменопаузе [1, 2, 10].

Умеренно эффективной и безопасной, но требующей повторных курсов лечения, является рефлексотерапия (лазерная пунктура, акупунктура). Она является вспомогательным методом, который помогает лучше перенести симптомы и лечение эндометриоза и способствует повышению качества жизни пациенток. Высокочастотная чрескожная электрическая нейростимуляция с эффективностью краткосрочно купирует болевой синдром [14].

Отсутствуют убедительные доказательства, что снижение массы тела имеет благоприятное влияние на уменьшение выраженности симптоматики эндометриоза, хотя есть данные, что диетические мероприятия после хирургического лечения эндометриоза (употребление витаминов, препаратов магния и кальция, рыбьего жира, продуктов, содержащих катехины и индол-3-карбинол) могут быть эффективными в ослаблении тазовой боли и улучшении качества жизни [15].

Хирургическое лечение эндометриоза проводится в следующих случаях:

1. При стойкой тазовой боли на фоне недостаточно эффективной медикаментозной терапии и при наличии противопоказаний к ней.

2. При остром заболевании придатков матки (разрыв кисты яичника, перекрут придатков).

3. При тяжелом глубоком инфильтративном эндометриозе с поражением кишечника, мочевого пузыря, мочеточников, тазовых нервов.

4. При наличии или подозрении на эндометриоз яичника диаметром более 3 см.

5. При наличии устойчивого бесплодия при неуточненном диагнозе.

Хирургическое лечение может быть «консервативным» или «радикальным». Целью консервативного хирургического лечения эндометриоза является восстановление нормальной анатомии и прекращение боли.

Хирургические методы включают (SOGC):

- прямую абляцию;

- лизис, иссечение очагов эндометриоза;
- удаление эндометрия яичников;
- одностороннюю аднексэктомию (в случае асимметричного поражения);
- резекцию;
- сбривание (шейвинг) эндометриозных поражений смежных органов (кишечника, мочевого пузыря, мочеточников, аппендикса и т.д.) [2].

Радикальное хирургическое лечение включает двустороннюю овариэктомию с целью создания менопаузы или гистерэктомию с двусторонней тубэктомией, удалением всех имеющихся поражений [2]. Радикальный подход следует рассматривать у женщин с тяжелым болевым синдромом, которые не заинтересованы в сохранении репродуктивной функции или которым показана гистерэктомию [1, 2, 10].

Лапароскопия является наиболее целесообразным хирургическим подходом к лечению эндометриоза независимо от тяжести заболевания благодаря лучшей визуализации очагов, более быстрой реабилитации состояния пациенток после операции по сравнению с лапаротомией [1, 2, 4, 9, 16].

Пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом с поражением кишечника, мочевого пузыря, мочеточников должны оперировать врачи, имеющие соответствующий опыт и специальную подготовку для ведения таких случаев с учетом необходимости мультидисциплинарного подхода [17].

При обнаружении эндометриоза во время лапароскопии у пациенток с тазовой болью и(или) бесплодием рекомендуется провести хирургическое лечение эндометриоза, поскольку этот метод позволяет эффективно уменьшить боль, связанную с эндометриозом, а также улучшить репродуктивные результаты как в естественном цикле, так и при применении ВРТ. Может быть выполнена как абляция, так и резекция перитонеального эндометриоза с целью уменьшения связанной с ним боли, хотя преимущество следует отдавать резекции, если это возможно [2, 4].

При наличии глубокого инфильтративного эндометриоза рекомендуется выполнять следующие хирургические шаги:

- 1) лапароскопическая ревизия тазовой и абдоминальной полости;

- 2) адгезиолизис и «secondlook», лапароскопическая ревизия, верификация глубокого инфильтративного эндометриоза, его локализации и стадии;

- 3) этап хирургического лечения эндометриоза (техника энуклеации и частичной абляции), временная фиксация яичников;

- 4) латеральная перитонеальная диссекция (частичная или тотальная);

5) центральная перитонеальная диссекция (передняя и задняя);

6) сбривание (шейвинг) или резекция эндометриоидных узлов из прямой кишки, мочевого пузыря, мочеточников, резекция сигмовидной кишки, аппендэктомия при необходимости;

7) эвакуация макропрепаратов, контроль целостности полых органов (мочевой пузырь, прямая, сигмовидная кишка), гемостаз и дренирование брюшной полости [1, 9].

Хирургическое вмешательство в случаях инфильтративных форм эндометриоза с поражением кишечника требует междисциплинарного подхода с предоперационной консультацией смежных специалистов. При тяжелых формах глубокого инфильтративного эндометриоза операцию следует выполнять в многопрофильных стационарах или специализированных центрах лечения эндометриоза, поскольку хирургический этап лечения может включать резекцию прямой или сигмовидной кишки, мочевого пузыря, мочеточников и др.

При наличии эндометрия яичников объем хирургического вмешательства должен зависеть от наличия у пациентки репродуктивных намерений. Варианты хирургических вмешательств включают удаление стенки кисты (энуклеация) или аспирацию и абляцию ложа кисты. Эндометриомы яичников большие (3 см в диаметре) у женщин с устойчивой тазовой болью должны быть удалены хирургическим путем, если это возможно [1, 4, 16].

Очень важно оценить овариальный резерв перед проведением лапароскопической операции у женщин с бесплодием. Для молодых женщин с целью сохранения детородной функции целесообразно замораживание яйцеклеток перед хирургическим удалением эндометрия яичников, особенно в случае двусторонних эндометриоидных кист. У пациенток, не заинтересованных в беременности, в послеоперационном периоде целесообразно использование пероральных гестагенов, левоноргестрела внутриматочной системы или КОК в циклическом или преимущественно в непрерывном режиме [2, 6, 14].

Объем хирургических вмешательств, связанных с болью, при эндометриозе включает все вышеуказанные методы. Пресакральная нейрэктомия может рассматриваться как дополнение к хирургическому лечению стойкого болевого синдрома, связанного с эндометриозом.

Лечение бесплодия, вызванного эндометриозом, включает хирургическое удаление эндометриоидных гетеротопий и разъединение спаек с целью восстановления нормальной анатомии органов малого таза. Функциональная целостность маточных труб и яичников после лапароскопической опера-

ции является благоприятным аспектом для возможной спонтанной беременности. Лапароскопическое разъединение спаечного образования при эндометриозе, высвобождение яичников и маточных труб являются чрезвычайно важными в лечении бесплодия и предполагают с целью предупреждения повторного спайкообразования применение барьерных методов профилактики [18].

Лапароскопическое хирургическое удаление эндометриоидной ткани признано эффективным методом улучшения фертильности при I и II стадии эндометриоза. При этом отсутствуют преимущества удаления очагов эндометриоза над его абляцией. Лапароскопическое удаление эндометрия больших размеров (больше 3 см) может улучшить фертильность [1, 4].

Положительное влияние на фертильность хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза сегодня является спорным. Лапароскопическое лечение глубокого инфильтративного эндометриоза, включая колоректальный эндометриоз, следует рассматривать как вариант второй линии после неудачной попытки применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Частота наступления беременности после повторной операции независимо от формы эндометриоза примерно на половину ниже, чем после первой операции.

Оптимальная тактика хирургического лечения – это эндоскопическое вмешательство при наличии информированного согласия пациентки на возможное расширение объема операции в случае необходимости. При выборе объема вмешательства, даже при наличии тяжелых форм эндометриоза у женщин, заинтересованных в восстановлении генеративной функции, современным подходом считается соблюдение принципов реконструктивно-пластической консервативной хирургии. Прибегать к радикальным операциям считается целесообразным только в случаях, когда все другие возможности как хирургического, так и медикаментозного лечения исчерпаны [4, 6, 11].

Лапароскопическая хирургия может проводиться с применением электрохирургической техники, ультразвуковой и лазерной энергии.

Электрокоагуляция отдельных эндометриоидных очагов проводится с применением монополярных и биполярных электродов. Малые (меньше 2 см) эндометриомы следует разрезать, эвакуировать содержание, тщательно выжигая оболочку опухолевидного образования, и/или коагулировать ее ложе. Иногда с целью удаления эндометриомы выполняют резекцию яичника.

Эндометриоидные имплантаты часто размещаются вблизи жизненно важных органов, что соз-

дает определенные трудности при их электрокоагуляции из-за опасности повреждения прилежающих органов и анатомических структур. По показаниям возможна лапароскопическая коагуляция, позволяющая уменьшить болевой синдром. Такой объем оперативного вмешательства рассматривают как альтернативу лапаротомной пресакральной нейрэктомии [1, 2, 9].

При тяжелых формах глубокого инфильтративного эндометриоза с нарушением функций или поражением эндометриозом соседних органов (мочеточники, кишечник, мочевого пузыря), при больших размерах эндометриозных кист, сочетании эндометриоза с множественной лейомиомой матки или большими миомами (диаметр узла более 9-10 см) может быть выполнена лапаротомия [16].

Заключение

Таким образом, анализ литературы и клинических рекомендаций по лечению эндометриоза показал, что медицинские аспекты эндометриоза определяются значительным распространением данной патологии, прогрессирующим течением заболевания, его тяжестью, нарушением функции половых органов и других систем организма, в значительной степени влияющим на качество жизни.

В настоящее время лечение больных эндометриозом представляет собой сложную и далекую от решения проблему. Многие исследователи отмечают, что ни один из современных методов лечения эндометриоза не исключает возможность возникновения рецидивов заболевания. В связи с системным характером данной патологии необходим комплексный подход к лечению таких пациенток с учетом индивидуальных особенностей организма. Общим принципом лечения больных эндометриозом является хирургическое и медикаментозное воздействие на организм. Идеальной тактикой хирургического лечения на сегодня является тактика, направленная на предупреждение повторных хирургических вмешательств.

Литература

1. Клинические рекомендации. Эндометриоз. Минздрав РФ; 2016. с. 37 [Clinical recommendations. Endometriosis. Ministry of Health; 2016. p. 37. In Russian].
2. Leyland N., Casper R., Laberge P., Singh S.S., SOGC. Clinical practice guideline: diagnosis and management of endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2010; 32(7 Suppl 2): S1-S2.
3. Wang W.T., Sun Y.M., Huang W. et al. Genomewide Long Non-coding RNA Analysis Identified Circulating LncRNAs as Novel

Non-invasive Diagnostic Biomarkers for Gynecological Disease. *Sci Rep.* 2016; 6: 233-243. doi: 10.1038/srep23343.

4. Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C. et al. Management of women with endometriosis. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) *Hum Reprod.* 2014; 29(3): 400-412. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>.

5. Grechukhina O., Petracco R., Popkhadze S. et al. A polymorphism in a let-7 microRNA binding site of KRAS in women with endometriosis. *EMBO Mol Med.* 2012; 4: 206-17. doi: 10.1002/emmm.201100200.

6. Andres Mde P., Lopes L.A., Barakat E.C., Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 292(3): 523-529. doi: 10.1007/s00404-015-3681-6.

7. Wrona W., Stępnia A., Czuczwar P. The role of levonorgestrel intrauterine systems in the treatment of symptomatic fibroids. *Prz Menopauzalny.* 2017; 16(4): 129-132. doi: 10.5114/pm.2017.72758.

8. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10(5): 261-75. doi: 10.1038/nrendo.2013.255.

9. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. M. M. Smarr et al. *Fert. Ster.* 2016; 106: 959-966. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.034>

10. ASRM. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. *Fertil Steril.* 1997; 67: 817-821. doi: 10.1016/s0015-0282(97)81391-x.

11. Al-Inany H.G., Youssef M.A., Ayeleke R. et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4: CD001750. doi: 10.1002/14651858.

12. Hickey M., Ballard K., Farquhar C. Endometriosis. *BMJ.* 2014; 348: 17-52. doi: 10.1136/bmj.g1752.

13. Brown J., Crawford T.J., Allen C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1: CD004753. doi: 10.1002/14651858.

14. Shah D.K., Correia K.F., Vitonis A.F., Missmer S.A. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Hum. Reprod.* 2013; 28(7): 1783-1792. doi: 10.1093/humrep/det120.

15. Peterson C.M., Johnstone E.B., Hammoud A.O. et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 208: 451-463. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.040.

16. Farland L.V., Tamimi R.M., Eliassen A.H. et al. Laparoscopically Confirmed Endometriosis and Breast Cancer in the Nurses' Health Study II. *Obstet. Gynecol.* 2016; 128(5): 1025-1031. doi: 10.1097/AOG.0000000000001684.

17. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 7: 261-275. doi: 10.1038/nrendo.2013.

18. Mavrelou D., Saridogan E. Treatment of endometriosis in women desiring fertility. *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2015; 65(1): 11-16. doi: 10.1007/s13224-014-0652-y.

Конфликт интересов отсутствует

ВАЖНОСТЬ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА ПРИ БОЛЕЗНИ МЕНЬЕРА. СЛУЧАИ ИЗ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКИ

И.Н. Тоболов¹, И.В. Павлова², О.В. Гайсёнок^{1*}, Т.Б. Гребенюк¹

¹ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

²Поликлиника РГСУ, Москва

IMPORTANCE OF PATIENT'S HISTORY FOR ESTABLISHING DIAGNOSIS OF MENIERE'S DISEASE. CASE REPORTS

I.N. Tobolov¹, I.V. Pavlova², O.V. Gaisенок^{1*}, T.B. Grebenyuk¹

¹United Hospital with Polyclinic, Moscow, Russia,

²Polyclinic of the Russian State Social University, Moscow, Russia

E-mail: ovgaissenok@fgu-obp.ru

Аннотация:

В данной публикации мы отразили сложности диагностики давно описанного заболевания – болезни Меньера. Особое внимание практикующие врачи должны уделять внимательному и полному сбору анамнеза и анализу анамнестических данных конкретного больного, так как именно этот подход в данном случае, а не высокотехнологичные современные инструментальные исследования играют основную роль в правильной постановке диагноза и выборе метода лечения.

Ключевые слова: головокружение, болезнь Меньера, данные анамнеза, клиническая практика.

Abstract

This publication reflects the difficulties of diagnosing a long-known disease—Meniere's disease. Practitioners should pay special attention to the careful and complete collection of history and analysis of history data for a particular patient, since in this case, this approach, rather high-tech modern instrumental investigations, plays the main role in the correct diagnosis and selection of treatment method.

Key words: dizziness, Meniere's disease, case history, clinical practice.

Ссылка для цитирования: Тоболов И.Н., Павлова И.В., Гайсёнок О.В., Гребенюк Т.Б. Важность анамнестических данных для установления диагноза при болезни Меньера. Случаи из врачебной практики. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 152-155.

Одной из наиболее частых жалоб, предъявляемых пациентами врачам неврологам и терапевтам, является жалоба на головокружение. Под этим термином больные подразумевают самые разнообразные ощущения. Как правило, головокружения можно отнести к одному из четырех клинических типов: 1) системное, 2) предобморочное, 3) нарушение равновесия, 4) психогенное.

Мы хотим подробнее остановиться в данной статье на довольно редком заболевании, при котором в начальной фазе основной жалобой является именно головокружение. Мы наблюдали и установили первичный диагноз – болезнь Меньера в условиях терапевтического стационара ФГБУ ОБП у трех пациенток.

Болезнь Меньера – заболевание, проявляющееся приступами головокружения в сочетании с шумом в одном ухе, снижением слуха, тошнотой, рвотой, нарушением равновесия. Впервые описал это заболевание французский врач Проспер Меньер в 1861 г. (Prosper Ménière; 1799–1862).

Этиология

Начинается болезнь Меньера, как правило, в возрасте 30–50 лет. Чаще болеют мужчины. Заболевание носит приступообразный характер. Этиология и патогенез заболевания до сих пор не окончательно выяснены. Предполагается, что приступы связаны с нарушением тонуса сосудов, снабжающих кровью периферические отделы преддверно-

улиткового нерва, осуществляющего слуховую и вестибулярную функции. Согласно другой версии, непосредственная причина заболевания — повышение давления жидкости (эндолимфы) во внутреннем ухе. Возникает рецидивирующий отек лабиринта вследствие разрыва стенки перепончатого лабиринта, отделяющей эндолимфатическое пространство от перилимфатического. Эндолимфа, содержащая большое количество калия, смешивается с перилимфой, ионный состав которой соответствует внеклеточной жидкости. Избыток калия вызывает деполяризацию преддверно-улиткового нерва [1]. Головокружение обычно имеет системный характер, т.е. ощущение вращения окружающих предметов или самого больного происходит в определенном направлении. После того как приступ проходит, часто выявляется одностороннее снижение слуха; по мере повторения приступов снижение слуха прогрессирует и может наступить глухота. Начинается болезнь, как правило, с одной стороны (одного уха), приступы нерегулярные, могут происходить в любое время суток. Частота приступов сначала нарастает, но затем в течение нескольких лет снижается [2]. Двустороннее поражение в начальный период заболевания встречается редко [1,3].

Клинические проявления

В типичном случае приступ проявляется системным головокружением (вращение предметов в горизонтальной плоскости в противоположную от пораженного уха сторону), чувством падения на пораженную сторону. Сопровождающие симптомы: тошнота и рвота, побледнение кожных покровов лица, повышенная потливость, иногда диарея. В неврологическом статусе может обнаруживаться спонтанный нистагм [4]. Ощущение вращения окружающей обстановки или собственного тела заставляют больного лечь, занимая вынужденное положение, в каждом случае своеобразное, но всегда с приподнятой головой.

Как вариант острейшего приступа, случаются без предвестников и без видимой причины, описываются отолитовые кризы Тумаркина, когда из-за одностороннего раздражения отолитового аппарата вследствие колебания давления эндолимфы и недостаточности вестибулоспинальных рефлексов происходит внезапное падение больного, не сопровождающееся потерей сознания [1,5]. Приступ, продолжающийся от нескольких минут до нескольких часов, постепенно стихает. Приступы периодически повторяются без какой-либо определенной периодичности. Длительность ремиссий различна - от нескольких недель или месяцев до нескольких лет.

В межприступном периоде на начальном этапе течения болезни Меньера человек, как правило, чувствует себя здоровым. Но через несколько лет становятся все более стойкими шум в ухе, низкочастотное снижение слуха, односторонняя вестибулярная гипофункция [1,6]. Всегда отмечается фазный характер заболевания, стереотипность припадков у каждого больного, хотя интенсивность их различна. У некоторых больных можно отметить предвестники приступа в виде появления или усиления шума в ухе, ухудшения походки (нарушается равновесие при поворотах головы, фиксации взора). Касаясь отдельных симптомов заболевания, можно отметить, что шум в ухе при болезни Меньера бывает различного характера и интенсивности, может появиться даже за несколько лет до первого приступа головокружения, но чаще одновременно с ним. Возобновление или усиление шума, как правило, предвещает приступ. Шум чаще односторонний, может быть постоянным, перемежающимся, интенсивность его меняется в течение дня, наиболее резко он выражен по утрам (при других заболеваниях шум усиливается к вечеру). Колебания шума зависят от атмосферного давления. Понижение слуха во время приступа головокружения значительное, затем слух улучшается, но до нормы восстанавливается редко. С каждым приступом тугоухость увеличивается. При хронической форме долго нет заметного снижения слуха, при бурной форме может наступить внезапная глухота [6]. Головокружения, наблюдающиеся во время приступа, носят вращательный характер - ощущение вращения окружающих предметов или собственного тела (нередко больной указывает направление вращения), но они могут быть и осознательными - ощущение проваливания пола, кровати, ощущение морской качки.

Дифференциальный диагноз болезни Меньера значительно облегчается ее приступообразным течением, стереотипностью припадков, однако в ряде случаев он бывает затруднен.

Тактика лечения

В консервативном лечении болезни Меньера используют медикаментозные средства (гистаминоподобные, дегидратирующие, вазоактивные, метаболические, транквилизаторы и др.), рефлексотерапию, вестибулярную гимнастику, диету с ограничением поваренной соли. В некоторых случаях эффективно хирургическое лечение. Операции представляют собой либо разновидности шунтирующе-дренирующего вмешательства на эндолимфатическом мешочке, либо деструктивные операции на лабиринте или преддверно-улитковом нерве, а также кохлеарные имплантации [1,6-10].

Прогноз

Прогноз для жизни больного благоприятный, но слух постепенно ухудшается, вплоть до полной глухоты; к этому времени исчезает шум и головокружение. Обычно течение болезни Меньера непредсказуемо: симптомы болезни могут либо усиливаться, либо постепенно ослабевать, либо остаться без изменений. У некоторых больных, страдающих болезнью Меньера, со временем могут появиться и другие проявления. Примерно у 10% больных заболевание может привести к инвалидизации и потере трудоспособности. Приступы головокружения постепенно могут стать чаще и тяжелее, в результате чего больной лишается трудоспособности, не может нормально водить автомобиль, ездить в транспорте и заниматься другой физической активностью. Часто из-за постоянного страха перед очередным приступом развивается тревожно-депрессивное расстройство. Нарушение слуха становится постоянным. У некоторых больных развивается глухота на стороне поражения. Также отмечается переход патологического процесса с одного уха на другое. В таком случае может даже развиваться полная глухота. При благоприятном течении болезни у 10% больных симптомы становятся менее выраженными, увеличиваются периоды ремиссии и в целом заболевание начинает протекать в легкой форме. В большинстве же случаев прогноз течения заболевания, снижающего качество жизни пациента, находится между этими крайними вариантами [4].

В то же время отмечаются случаи, когда заболевание постепенно самостоятельно проходит и больше никогда не рецидивирует. Некоторые пациенты, страдающие болезнью Меньера, отмечают, что через 7 — 10 лет у них постепенно уменьшаются проявления головокружений, приступы появляются реже. У некоторых больных эти проявления могут даже полностью пройти. Кроме того, шум в ушах может тоже исчезнуть, а слух нормализоваться (очень редко).

У трех наблюдавшихся нами пациенток течение заболевания было разным, но все три случая соответствуют классическим описаниям болезни. При этом ни одной из пациенток диагноз болезни Меньера ранее поставлен не был.

Описание клинических случаев

Случай 1. Больная М., 58 лет, поступила в терапевтическое отделение с диагнозом: гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 3, цереброваскулярная болезнь: дисциркуляторная энцефалопатия 1-й степени, остеохондроз шейного отдела позвоночника, двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость. Жалобы на шум

в ушах, снижение слуха на оба уха (больше справа), головокружения несистемного характера, тревожность, плохой сон, колебания АД, боли в области шеи. Из анамнеза: считала себя больной с 35-летнего возраста, когда проживала в поселке на Крайнем Севере. В это время, через 2 года после вторых родов, на фоне полного здоровья у пациентки внезапно возникли приступы тяжелейшего системного головокружения (с невозможностью стоять на ногах во время приступа; ощущением, что «небо и земля поменялись местами»), сопровождающиеся тошнотой, холодным потом, страхом смерти, интенсивным шумом в ушах. Приступы возникали не реже 1 раза в неделю (а иногда и ежедневно), продолжались от 20-30 мин до 2 ч. Почти всегда приступу предшествовали ощущения звона или шума в ухе, заложенности в ухе, немотивированного беспокойства, «какой-то странной легкости в голове». Во время приступов сразу старалась принять горизонтальное положение (если находилась на улице — ложилась прямо на землю), что несколько облегчало состояние. Неоднократно обращалась к врачам, однако проводимое лечение эффекта не давало, диагноз точно установлен не был. Через 3 года от начала заболевания приступы стали реже, уменьшилась их тяжесть, однако стала замечать все более заметное снижение слуха и практически постоянный шум в ушах. Через 5-6 лет приступы прекратились совсем. В неврологическом статусе на момент осмотра — незначительное снижение рефлексов на руках, несистемное пошатывание в пробе Ромберга. МСКТ головного мозга — признаки мелкоочагового поражения сосудистого генеза. ЦДС МАГ — атеросклеротические изменения без гемодинамически значимых стенозов. Пациентке поставлен диагноз: болезнь Меньера.

Случай 2. Больная К., 32 лет, находилась на обследовании и лечении в отделении терапии с жалобами на снижение слуха и шум в правом ухе. Поступила в стационар с предварительным диагнозом: острая сенсоневральная тугоухость? Правосторонний отит? Из анамнеза: за 6 дней до госпитализации при авиаперелете впервые возникли приступ сильного системного головокружения, боль в правом ухе, шум в нем и резко снизился слух на правое ухо. В предыдущие 2,5-3 года отмечала неоднократные эпизоды заложенности в правом ухе в течение 1-2 дней, сопровождающиеся шумом в ухе в течение 1-2 нед. Интересным анамнестическим фактом является то, что у старшей сестры данной пациентки (возраст 48 лет) правое ухо — полная глухота и левое — значительное снижение слуха. В юности у сестры также наблюдались эпизоды головокружения и шума в ухе. В дальнейшем приступы

головокружения у сестры прекратились, но сохранились шум в ушах и снижение слуха. При осмотре: пациентка тревожна, эмоционально и вегетативно лабильна, отмечается равномерное оживление сухожильных рефлексов по функциональному типу. Данных, указывающих на воспалительные заболевания ЛОР-органов, нет, незначительно снижен слух на высокие частоты справа. МРТ головного мозга — без патологии. На фоне проводимой вазоактивной и метаболической терапии видимого улучшения не наблюдалось. К лечению были добавлены глицерол, анксиолитики — шум в правом ухе уменьшился. Пациентка была выписана на амбулаторное долечивание, однако через 1 мес. приступ повторился по такому же сценарию: системное головокружение, интенсивный шум и боль в правом ухе, ухудшился слух на правое ухо. Пациентке был поставлен диагноз — болезнь Меньера, который был подтвержден при дальнейшем динамическом врачебном наблюдении.

Случай 3. Больная Б., 62 лет, была госпитализирована в терапевтическое отделение для лечения и обследования с диагнозом: гипертоническая болезнь II стадии, 2-й степени, риск 3, кризовое течение, цереброваскулярная болезнь: дисциркуляторная энцефалопатия 2-й степени. Жалобы на приступы системного головокружения и неустойчивости, продолжающиеся по несколько часов, сопровождающиеся шумом в левом ухе. Из анамнеза: первый приступ возник в 28-летнем возрасте, во время сенокоса. Сначала приступы возникали с периодичностью раз в несколько месяцев, а затем стали ежемесячными и даже более частыми, длительными и тяжелыми. Головокружение системное, всегда влево (против часовой стрелки). За несколько часов до приступа ощущала всегда усиление шума в левом ухе и тяжесть в голове, появлялся страх ожидания приступа. Лечилась симптоматическими средствами, к врачам не обращалась. Через 3-4 года, после рождения второго ребенка, приступы стали реже и слабее, и больная на время забыла о них. После 50 лет больная сменила место жительства, переехала в другой регион России. Вновь стали беспокоить приступы системного головокружения, сопровождаясь ощущением «заложенности» в ухе, снижением слуха. Хотя частота приступов, в отличие от начального периода, не нарастала, но они становились все более и более продолжительными, иногда достигая длительности 5-6 ч. Лечилась «сосудистыми препаратами» по поводу недостаточности мозгового кровообращения — без существенного эффекта.

При настоящем обследовании в неврологическом статусе выявлялась рассеянная неврологическая симптоматика: легкая асимметрия носогуб-

ных складок в покое, негрубая анизорефлексия на руках, шаткость при выполнении позы Ромберга и неустойчивость при выполнении теста «4 позиции». На аудиограмме — низкочастотное снижение слуха. При проведении МРТ головного мозга — без очаговой патологии. ЦДС сосудов шеи — гемодинамически значимых стенозов не выявлено. Поставлен диагноз: болезнь Меньера. Во время наблюдения в отделении отмечен приступ головокружения. На фоне приема глицерола 70 мл/сут и дименгидрината 100 мг/сут приступ прекратился и в течение дальнейшего периода наблюдения за пациенткой в отделении не повторялся.

Заключение

В данной публикации мы отразили сложности диагностики давно описанного заболевания — болезни Меньера. В заключение, мы бы хотели отметить, что особое внимание практикующие врачи должны уделять внимательному и полному сбору анамнеза и анализу анамнестических данных конкретного больного, так как именно они в данном случае, а не высокотехнологичные современные инструментальные исследования играют основную роль в правильной постановке диагноза и выборе метода лечения.

Литература

1. Брандт Т., Дитерих М., Штруп М. Головокружение. М.: Практика; 2009. с.200 [Brandt T., Dieterich M., Shtrup M. Dizziness. Moscow: Praktika; 2009. p. 200. In Russian].
2. Morrison A.W. Predictive tests for Meniere's disease. *Am. J. Otol.* 1986; 7: 5-10.
3. Frejo L., Soto-Varela A., Santos-Perez S. et al. Clinical Subgroups in Bilateral Meniere Disease. *Front. Neurol.* 2016; 7:182. doi: 10.3389/fneur.2016.00182.
4. Vertigo. Dix MR, Hood JD editors. Chichester: John Wiley; 1984. p. 491.
5. Tumarkin A. The otolithic catastrophe: a new syndrome. *Brit. Med. J.* 1936; 1: 175-177.
6. Благовещенская Н.С. Отоневрологические симптомы и синдромы. М.: Медицина; 1990. с. 432 [Blagoveshchenskaya N.S. Otoneurological symptoms and syndromes. Moscow: Medicine; 1990. p. 432. In Russian].
7. Espinosa-Sanchez J.M., Lopez-Escamez J.A. Menière's disease. *Handb Clin Neurol.* 2016; 137:257-77. doi: 10.1016/B978-0-444-63437-5.00019-4.
8. Albermaz PLM. Menière's Disease and Disorders of the Carbohydrate Metabolism Involving the Inner Ear. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2019; 23(2):218-220. doi: 10.1055/s-0038-1673698.
9. Whitman G.T. Dizziness. *Am. J. Med.* 2018; 131(12):1431-1437. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.05.014.
10. Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for the Diagnosis and Evaluation of Therapy in Ménière's Disease. *Otolaryngol Head. Neck. Surg.* 1995; 113(3):181-185.

Конфликт интересов отсутствует

СИНДРОМ ЦИННЕРА. ТРАНСУРЕТРАЛЬНАЯ ИНЦИЗИЯ КИСТЫ СЕМЯВЫБРАСЫВАЮЩЕГО ПРОТОКА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Н.В. Зайцев^{1,2*}, А.С. Некрасов², М.А. Стрижова², Х.С. Халаби^{1,2}, С.П. Даренков^{1,2}
¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,
²ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ, Москва

ZINNER SYNDROME. TRANSURETHRAL RESECTION OF AN EJACULATORY DUCT CYST. CASE REPORT

N.V. Zaytsev^{1,2}, A.S. Nekrasov², M.A. Strizhova², H.S. Khalabi^{1,2}, S.P. Darenkov^{1,2}
¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,
²Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: endourolog@yandex.ru

Аннотация

Синдром Циннера – очень редкая урологическая аномалия у мужчин, которая чаще всего протекает без ярко выраженных симптомов и приводит к бесплодию. Выявляется случайным образом во время обследования. В данной статье представлено видение методов лечения и диагностики пациентов с синдромом Циннера на примере наиболее типичного клинического случая. Основные методы обследования в описываемом случае: пальцевое ректальное исследование, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. В статье подробно рассмотрен случай операционного вмешательства с последующим вскрытием полости кисты семявыбрасывающего протока посредством электрода HOOK. В качестве заключения в конце статьи приведены результаты проведенной операции, а также выводы, сделанные на основе исследуемого клинического случая.

Ключевые слова: синдром Циннера, киста семенного пузырька, агенезия почки, бесплодие.

Abstract

Zinner syndrome is a very rare urogenital malformation in men, which most often occurs without pronounced symptoms and leads to infertility. It is diagnosed accidentally during an examination. This article presents a view on the methods of treatment and diagnosis of patients with Zinner syndrome exemplified by the most typical clinical case. The main examination methods in the described case: digital rectal examination, ultrasound and magnetic resonance imaging. The article describes in detail the case of surgical intervention with the subsequent opening of the ejaculatory duct cyst cavity using a HOOK electrode. As a conclusion, the surgery outcome are described at the end of the article, as well as the conclusions are made on the basis of the described clinical case.

Key words: Zinner syndrome, seminal vesicle cyst, renal agenesis, infertility.

Ссылка для цитирования: Зайцев Н.В., Некрасов А.С., Стрижова М.А., Халаби Х.С., Даренков С.П. Синдром циннера. Трансуретральная инцизия кисты семявыбрасывающего протока. Клиническое наблюдение. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 156-159.

Синдром Циннера – редкая врожденная аномалия семенных пузырьков в сочетании с патологией ипсилатеральных верхних мочевых путей. Синдром был впервые описан А. Циннером в 1914 г. [1–3]. Обычно он сочетает в себе одностороннюю единичную кисту семенного пузырька, агенезию гомолатеральной почки и обструкцию семявыбрасывающего протока [1,4,5]. Обструкция семявыбрасывающего протока приводит к постепенному накоплению секрета в семенных пузырьках и дальнейшему образованию кисты [1,3,5]. В дальнейшем была описана пентада патологии ме-

зофротического протока, включающая кистозную дисплазию канальцевой сети яичек, кисту семенного пузырька, ипсилатеральную аплазию почек, дилатацию придатка яичка и частичное развитие треугольника мочевого пузыря [6 – 8]. На данный момент описано всего около 200 случаев данного синдрома, частота встречаемости составляет 0.00464% [1,9].

Данная аномалия чаще всего характеризуется бессимптомным течением заболевания и последующим бесплодием. Однако в некоторых случаях пациентов беспокоят боли в мошонке и промеж-

ности, боли во время эякуляции, гемоспермия и дизурия, что в значительной мере снижает качество жизни [10 - 12].

В данной статье представлено видение методов лечения и диагностики пациентов с синдромом Циннера. В качестве иллюстрации приводим одно из наиболее типичных клинических наблюдений.

Пациент Х., 32 лет, 09.10.17 госпитализирован в урологическое отделение №2 Центра урологии ФГБУ «Клиническая больница» с жалобами на боли распирающего характера внизу живота, прерывистое мочеиспускание струей неудовлетворительного наполнения, боли во время эякуляции.

Из анамнеза известно, что около 10 лет назад перенес эпидидимэктомию слева по поводу крупной кисты придатка яичка.

При обследовании в отделении: по данным пальцевого ректального исследования – предстательная железа умеренно болезненная, резко увеличена за счет левой доли, где отчетливо определяется крупный участок флюктуации округлой формы (рис. 1).

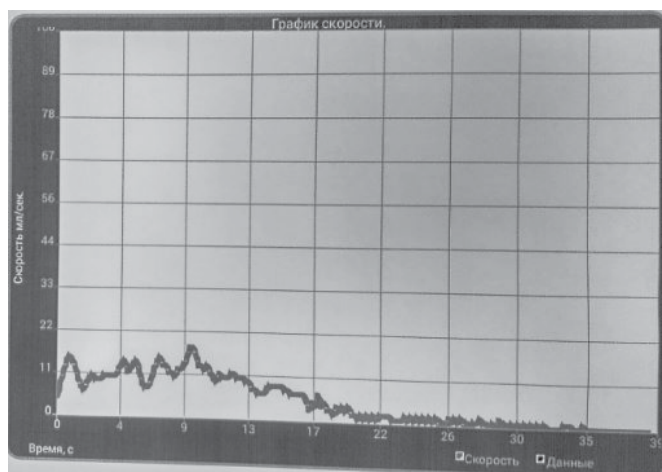


Рис.1. При урофлоуметрии: обструктивный тип урофлоуметрической кривой. Объем 203 мл. Средняя скорость потока 6.3 мл/с.

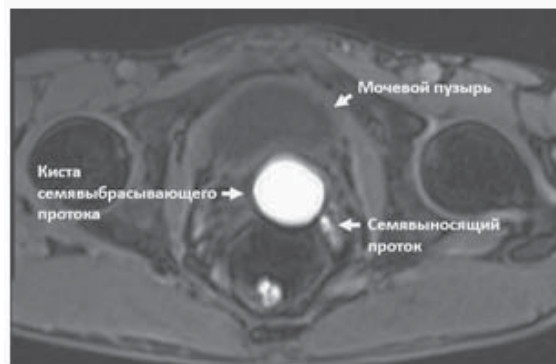
По данным ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (рис. 2) в проекции семявыбрасывающего протока слева крупная киста $3.1 \times 2.8 \times 3.6$ см (17 см^3). Семявыносящий проток слева расширен до 0.38 см на видимых участках.

Отмечается викарная гипертрофия правой почки. По данным цветового доплеровского картирования почечные сосуды слева отсутствуют (рис. 3).

Киста семявыбрасывающего протока крупных размеров, приводящая к обструктивным нарушениям мочеиспускания, болям при половом акте, что является причиной снижения качества жизни и показанием к операции.



ТРУЗИ

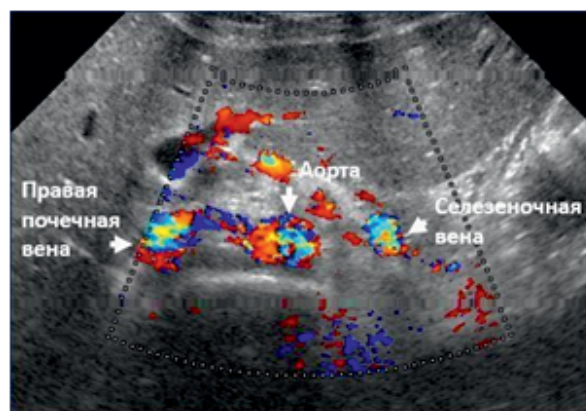


МРТ

Рис. 2. Данные ультразвукового исследования (ТРУЗИ) и магнитно – резонансной томографии (МРТ).



А



В

Рис. 3. А – данные ультразвукового исследования, В – данные цветового доплеровского картирования.

Принимая во внимание данные лучевых методов диагностики о локализации и синтопии кисты, больному показана трансуретральная инцизия кисты под ультразвуковым и рентгенологическим контролем.

В процессе операции при уретроцистоскопии визуализирован семенной бугорок с признаками атрофических изменений, в просвет задней уретры значительно вдается левая боковая доля предстательной железы. Стенка мочевого пузыря с умеренными признаками трабекулярных изменений. Треугольник Льео недоразвит. Правое устье мочеточника визуализируется в типичном месте, левое — не визуализируется (рис. 4).



Рис. 4.

С использованием электрода НООК выполнено вскрытие полости кисты семявыбрасывающего протока. Из просвета кисты эвакуировано порядка 20 мл асептического сливкообразного содержимого. При осмотре полости кисты отчетливо визуализируются устья семенных пузырьков. Аспират взят на посев. Выполнена катетеризация устья (рис. 5).

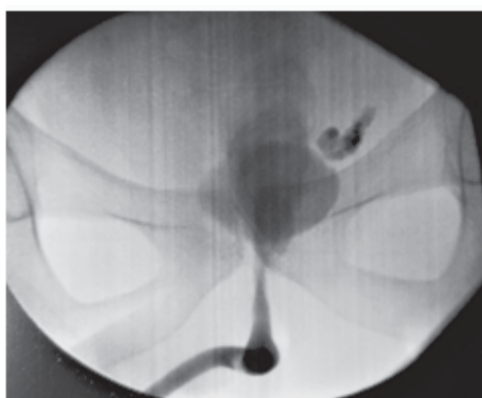


Рис. 5.

Результаты

Послеоперационный период протекал гладко. В аспирате кисты бактерий не обнаружено. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по дальнейшему лечению.

При контрольном осмотре пациента через

3 мес.: состояние удовлетворительное. Пациент возобновил половую жизнь: эректильная функция не нарушена, эякулят без патологических примесей. Отмечается улучшение сперматогенеза. Боли при эякуляции отсутствуют. Отмечает улучшение качества жизни.

При контрольном трансуретральном УЗИ малого таза через 3 мес. после операции: в проекции кисты определяется полость Т-образной формы 1.4×0.3 см, которая полностью спадается при контакте с датчиком (рис. 6). При микционной уретроцистографии заброс контраста в семявыбрасывающие протоки не происходит (рис. 7). При контрольной урофлоуметрии отмечается улучшение качества мочеиспускания: средняя скорость потока 9.9 мл/с, максимальная скорость потока 23 мл/с.



Рис. 6.



Рис. 7.

Заключение

Кисты до 5 см обычно асимптомны и не требуют оперативного лечения. Однако консервативное лечение не может привести к регрессу кисты и исчезновению клинической симптоматики, поэтому методом выбора для лечения кист больших размеров является активная хирургическая тактика. Трансуретральная инцизия кисты семявыбрасывающего протока имеет ряд преимуществ в лечении данной патологии:

1. Главные задачи вмешательства — избавление пациента от имеющихся жалоб в виде болей в мо-

шонке и промежности, болей во время эякуляции, гемоспермии и дизурии, что в значительной мере снижает качество жизни, и профилактика бесплодия.

2. Преимуществом данного оперативного вмешательства является улучшение показателей спермограммы, выброса эякулята, что положительно сказывается на репродуктивной функции.

Литература

1. Васильев А.О., Говоров А.В., Колонтарёв К.Б., Куприянов Ю.А., Пушкарь Д.Ю.. Синдром Циннера: описание клинических случаев. *Terra Medica*. 2014; 2: 52-55 [Vasilyev A.O., Govorov A.V., Kolontarev K.B., Kupriyanov U.A., Pushkar D.U. Zinner's syndrome: description of the clinical cases. *Terra Medica*. 2014; 2: 52-55. In Russian].
2. Parsons R.B., Fisher A.M., Bar-Chama N., Mitty H.A. MR Imaging in male infertility. *Radiographics*. 1997; 17(3): 627-637.
3. Zinner A. Ein fall von intravesikaler Samenblasenzyste. *Wien. med. Wschr*. 1914; 64: 605-609.
4. Patel B., Gujral S., Jefferson K. et al. Seminal vesicle cysts and associated anomalies. *BJU International*. 2002; 90: 265-271. doi: 10.1046/j.1464-410X.2002.02883.x.
5. Khanduri S., Katyal G., Sharma H. et al. Unique Association of Multiple Seminal Vesicle Cysts with Contralateral Renal Agenesis: A Rare Variant of Zinner Syndrom. *Cureus*. 2017; 9(7): 1415. doi: 10.7759/cureus.1415.
6. Casey R.G., Stunell H., Buckley O. A unique radiological pentad of mesonephric duct abnormalities in a young man presenting with testicular swelling. *Br. J. Radiol*. 2008; 81: 93-96. doi: 10.1259/bjr/31182823.
7. Fisch H., Kang Y.M., Johnson C.W., Goluboff E.T. Ejaculatory duct obstruction. *Curr. Opin. Urol*. 2002; 12(6): 509-515. doi: 10.1097/01.mou.0000039452.39928.92
8. Fisch H., Lambert S.M., Goluboff E.T. Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment. *Wld. J. Urol*. 2006; 24(6): 604-610.
9. Sheih C.P., Hung C.S., Wei C.F. Cystic dilatations within the pelvis in patients with ipsilateral renal agenesis or dysplasia. *J. Urol*. 1990; 144: 324-327.
10. Cihan A, Cimen S, Secil M. Congenital seminal vesicle cyst accompanying ipsilateral renal agenesis and rudimentary ureter. *Int. Urol Nephrol*. 2006; 38(1): 133-135.
11. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Kopa Z, Krausz C, Minhas S et al. EAU Guidelines on Male Infertility. 2013.
12. Livingston L, Larson CR. Seminal vesicle cyst with ipsilateral renal agenesis. *AJR*. 2000; 175(1): 177-180.

Конфликт интересов отсутствует

АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА В ДЕБЮТЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

М.А. Самушия¹, А.А. Рагимова*¹, И.Г. Смоленцева², М.Ю. Максименко³

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ, Москва,

³Институт психологии им. Л.С. Выготского, Москва

AFFECTIVE DISORDERS AT THE ONSET OF PARKINSON'S DISEASE. CLINICAL CASE

М.А. Samushiya¹, А.А. Ragimova¹, I.G. Smolentseva², M.Yu. Maximenko³

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

³Institute of Psychology named L.S. Vygotsky, Moscow, Russia

E-mail: ragimovaasia@gmail.com

Аннотация

Аффективные расстройства являются распространенным немоторным проявлением болезни Паркинсона (БП), определяющим качество жизни, комплаентность к лечению и прогноз заболевания. По данным литературы, распространенность биполярного аффективного расстройства до манифестации БП составляет 6%. В статье представлен клинический случай пациентки с биполярным течением аффективного расстройства, предшествующего началу моторных симптомов БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, депрессия, неврология, психиатрия.

Abstract

Affective disorders are a common non-motor manifestation of Parkinson's disease (PD), which determines the quality of life, compliance with treatment and prognosis. According to the literature, the prevalence of bipolar affective disorder before the onset of PD is 6%. The article describes the case of a patient with bipolar affective disorder before the onset of motor symptoms of PD.

Key words: Parkinson's disease, depression, neurology, psychiatry.

Ссылка для цитирования: Самушия М.А., Рагимова А.А., Смоленцева И.Г., Максименко М.Ю. Аффективные расстройства в дебюте болезни Паркинсона. Клинический случай. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 160-167.

Болезнь Паркинсона (БП) - хроническое нейродегенеративное заболевание с распространенностью 0,5-5% у лиц старше 65 лет [1-4]. На сегодняшний день диагноз БП основывается исключительно на клинической картине моторных проявлений заболевания, включающих наличие брадикинезии и как минимум один из следующих двигательных симптомов: тремор, мышечная ригидность или поструральные нарушения. В то же время следует помнить о том, что нарушения моторных функций проявляются через 20-30 лет от начала нейродегенерации и рассматриваются как показатель выраженной дегенерации nigrostriatной дофаминергической системы, что объясняет низкую эффективность существующей симптоматической терапии.

Важная особенность патогенеза болезни Паркинсона заключается в системном характере нейродегенеративного процесса, который не ограничивается nigrostriatной системой, а охватывает другие отделы мозга и периферическую нервную систему: гибель дофаминергических нейронов в других отделах нервной системы происходит намного раньше, что приводит к нарушению функций мозга и работы внутренних органов и сопровождается появлением немоторных симптомов на доклинической стадии БП.

Таким образом, в современном представлении болезнь Паркинсона рассматривается как сложная комбинация моторных и немоторных нарушений, имеющих определенную закономерность появления на этапе продромальной фазы (за 10-15 лет до

начала моторных симптомов), в которой преобладает ряд немоторных проявлений болезни [5]. Премоторная фаза заболевания является темой многих современных исследований, направленных на поиск маркеров, ассоциированных с немоторными симптомами, которые могут служить опорными признаками, позволяющими выявить категории пациентов, находящихся в группе риска по развитию моторных симптомов БП и которым в будущем может быть применена нейропротекторная терапия задолго до начала моторных расстройств для достижения более высокой эффективности терапии.

Наличие продромальной стадии при БП достоверно установлено во многих исследованиях [6–9]. Клинически она проявляется широким диапазоном немоторных симптомов (НМС), которые включают гипосмию, нарушение поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (REM-фазу), расстройства тазовых функций, чрезмерную дневную сонливость, утомляемость, аномалии цветового зрения/зрительного восприятия, болевые расстройства и психические нарушения (тревога, депрессия, апатия, когнитивные расстройства, психотические нарушения) [10, 11]. В настоящее время проводится ряд проспективных когортных исследований лиц «с повышенным риском развития БП», цель которых — установить наилучший способ диагностики продромального периода, который может длиться до 10–15 лет [12, 13].

На сегодняшний день накопилось определенное число эпидемиологических исследований немоторных симптомов БП как у пациентов *de novo* (еще не получающих противопаркинсоническую терапию), так и на начальных и развернутых стадиях [14, 15]. По результатам проведенных исследований среднее число НМС у пациентов с БП в 2 раза больше по сравнению с контрольной группой.

Современные исследования показывают, что психопатологические нарушения при БП характеризуются высокой распространенностью и представлены широким спектром расстройств [15]. Зачастую наличие в картине нейродегенеративного заболевания психических нарушений имеет большее значение по степени влияния на качество жизни больных, чем моторные проявления БП. Некоторые из них могут предшествовать развитию моторных симптомов и сопровождают пациента в течение всей жизни, другие проявляются лишь на поздней стадии болезни.

Аффективные нарушения наряду с когнитивными расстройствами являются одним из наиболее распространенных немоторных психопатологических проявлений болезни Паркинсона (БП). Согласно данным литературы, частота депрес-

сий при БП варьирует в широком диапазоне — от 4 до 90% [16–18]. Актуальность изучения проблемы влияния аффективных расстройств на течение и прогноз БП связана с установленной ролью аффективной патологии в качестве фактора, утяжеляющего моторные симптомы [19] и когнитивные расстройства [20], а соответственно — ухудшающего прогноз неврологического заболевания, повышающего риск сопутствующей дезадаптации и инвалидизации [7, 8]. При этом, согласно некоторым данным, коморбидная БП депрессия также приводит к достоверному повышению смертности — более чем в 2,5 раза по сравнению с больными БП без депрессии ($HR = 2,66$; 95% CI 1,59–4,44) [21, 22].

Депрессивные расстройства и моторные симптомы БП происходят из единого нейрофизиологического субстрата: снижения дофаминергического обмена в лимбической системе головного мозга, таламуса, уменьшения норадренергической иннервации голубого ядра и серотонинергической иннервации переднего мозга [23, 24].

Депрессия в структуре БП — не единая нозологическая единица, а представляет собой полифакторное состояние, которое в зависимости от механизма его возникновения можно разделить на реактивное (нозогенное) депрессивное расстройство (как на факт установления диагноза, так и в период диагностики состояния), эндогенную депрессию, дистимию или являться результатом влияния дофаминергической терапии — ятрогенные депрессии [25, 26]. В зависимости от времени возникновения депрессия может предшествовать началу БП, сопутствовать его началу или развиваться на поздних стадиях. Депрессия у больных в дебюте БП встречается в 2–2,5 раза чаще, чем у сверстников без БП. На первой стадии по Hoehn&Yahr (НУ) аффективные расстройства встречаются в 19% случаев, во второй — в 36%, третьей — в 65% и в 50% случаев на пятой стадии БП [12, 27].

Клинически для БП в целом характерна коморбидность с тревожным кругом психопатологических расстройств (панические пароксизмы, генерализованная тревога, изолированные фобии, ипохондрическая тревога и т.д.). Тревога считается значимым предиктором манифестации депрессии в течение одного года (25,7%) и является распространенным остаточным симптомом после купирования депрессии при БП (36,1%) [8, 27]. Коморбидная депрессии тревога не только негативно влияет на состояние больного, но и зачастую определяет худший ответ на терапию антидепрессантами [28]. Для пациентов с БП в целом характерна ипохондрическая направленность тревожных расстройств: ипохондрия сна, моральная ипохон-

дрия, а также тревога ожидания «выключения терапии» [6, 29, 30].

Часто регистрируемой у пациентов с БП психопатологической особенностью является алекситимия, которая проявляется в затруднении определения и описания (вербализации) собственных эмоций, склонностью к конкретному, утилитарному, логическому мышлению при дефиците эмоциональных реакций (в среднем каждый четвертый пациент с БП) [31]. Хотя алекситимия – характерологическая черта, ее распространенность коррелирует с тяжестью депрессии и стадией нейродегенеративного заболевания и признана фактором риска возникновения обсессивно-компульсивных расстройств при БП [32]¹.

По данным многочисленных исследований, коморбидной депрессивному расстройству, но являющейся самостоятельным проявлением, часто сопровождающим дебют и течение болезни Паркинсона, является апатия, распространенность которой, по разным оценкам, составляет от 16 до 45% среди больных БП. Апатия зачастую утяжеляет и амплифицирует проявления депрессии, однако, по мнению специалистов, отражает динамику не аффективных, а когнитивных расстройств [23, 32–38]. Наиболее значимыми для пациентов с БП проявлениями апатии являлись факторы самостоятельного определения задач для выполнения и инициации деятельности [39, 40].

Таким образом, по данным литературы, характерными чертами для депрессии при БП являлись тревога (в частности, социальная тревога, ипохондрия), апатия, алекситимия. В отличие от большого депрессивного расстройства, для депрессии при БП были менее характерны идеи самообвинения и суицидальные тенденции [41].

Биполярное аффективное расстройство при БП

Биполярное аффективное расстройство (БАР) нередко остается нераспознанным при БП. Единичные клинические случаи также указывают на накопление не только монополярных, но и биполярных эпизодов у родственников первой линии у ряда пациентов с БП [42]. Данные о распространенности БАР до манифестации БП ограничены упоминаниями в обзорных статьях или публикациями клинических случаев [43, 44]. Наличие БАР в течение жизни признано фактором риска возник-

новения расстройств импульс-контроля, гэмблинга, злоупотребления дофаминергической терапией, а также снижения качества жизни и ухудшения течения нейродегенеративного процесса у пациентов с БП [43, 45]. При сравнительном анализе идиопатических и моногенетических форм БП было показано накопление гипоманиакальных и маниакальных эпизодов среди пациентов с PINK1-мутациями [46].

Описаны редкие казуистические случаи течения биполярного аффективного расстройства у пациентов с последующим развитием болезни Паркинсона. С целью выяснить наличие особенностей в клинической картине или течении аффективного заболевания, начавшегося задолго до моторных симптомов БП, позволяющих заподозрить у пациента начало нейродегенеративного процесса, приводим клинический случай.

Клинический пример

Пациентка П., 68 лет. Наследственность отягощена по линии матери: мать в течение жизни перенесла несколько депрессивных эпизодов, во время которых алкоголизировалась, проходила лечение по поводу алкоголизма. Умерла в 68 лет от цирроза печени.

Дочь 40 лет: в течение жизни отличалась независимым характером, неоднократно переносила стертые аффективные фазы, единожды на фоне переживаний по поводу конфликта родителей совершила суицидальную попытку (выпила большое количество случайных таблеток из аптечки).

Пробанд

Родилась от нормально протекавшей беременности в срок единственным ребенком в семье. Росла и развивалась в соответствии с возрастными нормами. В течение жизни отличалась стеничным, пробивным характером: всегда добивалась поставленных целей, не ощущала дискомфорта при необходимости обратиться к начальству, не испытывала социальных барьеров при общении. В компаниях сверстников легко адаптировалась, отличалась рассудительностью, не вовлекалась в конфликты, старалась избегать интриг и сплетен. В отношениях с людьми была не способна к тонкой эмоциональной нюансировке. Любила порядок, каждая вещь знала свое место, была склонна к перепроверкам, могла по несколько раз переписывать домашнее задание, если находила в нем помарки.

Отличалась повышенной активностью, мелкие неприятности игнорировала, была убеждена, что может справиться с любыми проблемами. Вплоть до зрелого возраста не отмечала значимых колебаний настроения, неприятностями и успехами не

¹ Нарушение самовосприятия у пациентов с БП коррелирует и с физиологическими изменениями в работе сенсорных анализаторов: нарушения в снижении ощущения громкости собственного голоса, притупление вкусовых и обонятельных стимулов, которые зависят от нарушения работы рецепторов и снижения пластичности дофамина в ответ на положительные стимулы [47,48].

впечатлялась. Своими переживаниями редко делилась. Без колебаний уехала в Москву на учебу и работу, по знакомым с детства местам ностальгии не испытывала.

В школе училась на «хорошо» и «отлично», лучше давались точные науки, не любила такие предметы, как литература и история: не понимала переживаний героев, с трудом представляла абстрактные понятия. Отличалась хорошей памятью, легко запоминала целые стихотворения «с листа», однако объяснить их смысл или идею автора не могла. Свободное от учебы время проводила, организовывая школьную самодеятельность, была старостой в классе. После школы поступила на работу в госучреждение и, проработав там год, получила направление на поступление в юридическую академию, после окончания которой осталась в аспирантуре и получила степень кандидата юридических наук. В течение жизни (более 25 лет) работала в государственном финансовом учреждении, не была склонна к перемене места работы, всегда довольствовалась занимаемой должностью, избегала кулуарных разговоров и интриг. Ценилась за аккуратное выполнение работы, дотошность, внимание к деталям, исполнительность, честность.

Mensis с 14 лет регулярные, малоболлезненные, климакс в 55 лет, не сопровождался вегетативными нарушениями или изменением настроения. Первый брак в 29 лет по рациональным соображениям, привязанности к мужу не испытывала, развелась с мужем из-за его алкоголизма через 3 года брака. Значимых переживаний по этому поводу не испытывала. Второй брак в 32 года. В муже привлекла состоятельность, хотела завести ребенка. Отношения были равными, сильной эмоциональной привязанности к супругу не испытывала, полностью доверяла. К статусу жены подходила как к работе: считала необходимым поддержание чистоты и уюта в доме, при этом редко интересовалась делами мужа. Роды в 33 года, перепадами настроения не сопровождалась, с дочерью складывались ровные отношения, в переживания дочери не вникала, больше следила за получением хороших оценок.

Первый депрессивный эпизод в 47 лет, когда узнала о желании мужа развестись, что восприняла как неожиданность (хотя раньше и замечала перемены в поведении, но не обращала на них внимания, была убеждена, что развод не может коснуться их семьи).

Первые месяцы ощущала себя преданной, плакала при воспоминании о муже. Вскоре содержание переживаний, связанных с разводом, дезактуализировались, не связывала снижение настроения с уходом мужа из семьи. В течение полугода испытывала

подавленность, снижение аппетита, нарушение сна по типу ранних пробуждений: по утрам просыпалась раньше времени, ощущала разбитость. Впервые с трудом стала справляться с работой. В течение 3 мес. старалась справиться с состоянием самостоятельно, в последующем обратилась к психиатру, принимала трициклические антидепрессанты в течение 4 мес., на фоне приема терапии отмечала «загруженность», постоянную сонливость. Через 7 мес. от начала депрессии отметила положительный эффект лечения: настроение выровнялось, улучшился аппетит. В связи с улучшением состояния самостоятельно отменила препараты. Однако, по-прежнему отмечала незначительное ухудшение настроения в утренние часы, что связывала с плохим качеством сна. Пыталась принимать снотворные препараты — без результата, до последнего времени отмечала недостаточное качество сна. В связи с нарушением сна, проявляющимся чаще в виде ранних пробуждений, стала приезжать на работу раньше и засиживаться там позже остальных, чтобы не находиться дома, ощущая бессонницу. По поводу беспокоящих симптомов к врачам не обращалась.

В 52 года отметила аутохтонную инверсию аффективной фазы: стала активнее, сократился аппетит, за счет чего значительно похудела (за 3-5 мес. на 8-10 кг), стала посещать магазины, много внимания стала уделять внешнему виду: посещала салоны красоты, активно использовала омолаживающие процедуры, прибегла к хирургической коррекции овала лица, поменяла гардероб. Испытывала прилив сил, бодрости, подъем настроения: со слов пациентки, «летала на крыльях счастья». Стала более общительной, посещала театры и выставки, хотя раньше была равнодушна к подобному досугу, посвящая себя делам семьи. Ощувив прилив сил, решила вплотную заняться карьерой: была деятельной, брала на себя ответственность в выполнении коллективных задач, «вспомнив молодость», стремилась занять лидирующую позицию в коллективе, единолично выполняла объем работы всего отдела. За счет увеличения активности добилась значимых повышений на работе. На фоне подъема настроения завела новые отношения с мужчиной моложе себя на 20 лет, испытывала влюбленность, «окрыленность», хотя до этого была равнодушна к ухаживаниям. Старалась соответствовать новому поклоннику в увлечениях: посещала с ним вечеринки, концерты, ходила в рестораны, танцевальные клубы. Выраженный подъем отмечался в течение 2 лет, позже фон настроения выровнялся, однако был немного выше свойственного эутимии, нормализовался аппетит, по-прежнему отмечала повышенную работоспособность, рассталась с поклонником, так как перестала испытывать

к нему влюбленность, настояла на том, чтобы тот завел собственную семью. В 62 года стала отмечать постепенно нарастающую утомляемость, стала сокращать время, проводимое на работе: если раньше совмещала несколько рабочих мест и обязанностей, то теперь старалась меньше передвигаться по городу. Постепенно пропала заинтересованность в уходе за собой, перестала молодиться, красить волосы, не прикладывала усилий для поддержания внешнего вида. Появилась апатия в течение дня, перестала планировать будущее. Наросла неуверенность в собственных силах, тревожность при выполнении привычной работы, стала чаще перепроверять сделанное, так как появилось ощущение, что «что-то упускает». Стала отмечать появление болей в желудке, отрыжки, изжоги и тяжести в животе на фоне стрессовых ситуаций. Стал нарушаться стул (появилась склонность к запорам). С этого же времени стала отмечать, что острее обычного реагирует на запахи пищи, но хуже чувствует другие ароматы. По поводу жалоб обратилась к гастроэнтерологу, был диагностирован поверхностный гастрит (K29.3), рекомендованы диета и соблюдение режима питания.

Если раньше легко справлялась со сдачей отчетности, то теперь стала перекладывать ее выполнение на подчиненных, стала отмечать легкие когнитивные нарушения по типу сложности в концентрации внимания, рассеянность, забывчивость, появились давящие головные боли.

С 67 лет появились боли в спине, суставах, изменилась походка, «стала ходить как уточка», замедлились движения, стала осторожнее спускаться по лестнице в связи с ощущением «неуверенности при ходьбе», вновь нарушился сон по типу сложностей засыпания и ранних пробуждений, что связывала с появлением «дискомфорта» в мышцах нижних конечностей в ночное время. Появились жалобы на перепады давления: если раньше изредка отмечала повышение АД до 160-180/90 мм рт.ст., то теперь жаловалась как на повышение АД, так и на его понижение до 100/60 мм рт.ст. Стала чаще посещать врачей. В 69 лет отметила резкое снижение настроения: выросла апатия, подавленность, появились трудности концентрации внимания, в вечернее время отмечала повышение безосновательной тревоги, с трудом засыпала и часто просыпалась по ночам. В связи с тем, что стала хуже справляться с работой, перешла на менее ответственную должность, а затем в связи с утомляемостью и трудностью перемещения по городу вовсе прекратила работу, ушла на пенсию, стала помогать дочери с внуками. Со слов родных, с тех же пор стала значительно медленнее двигаться, как в домашней обстановке, так и на улице, также появился тремор

при выполнении бытовых дел. Субъективно не отмечала появления тремора, но постепенно стали беспокоить тяжесть движений, их медлительность, ощущение напряжения в мышцах.

Осенью 2018 г. обратилась в больницу, где был поставлен диагноз болезни Паркинсона. Выявленный диагноз приняла не сразу, хотя и начала прием предписанной терапии; по собственной инициативе продолжала обследоваться, сравнивала свои симптомы с таковыми у других пациентов. Принимала возможность ошибки диагноза в связи с отсутствием наиболее типичных симптомов (выраженный тремор головы и рук). Родным о своем заболевании старалась не рассказывать, чтобы не быть для них «обузой». Рекомендованную дофаминергическую терапию принимала регулярно, лечение стремилась оптимизировать за счет введения физических нагрузок, добавления дополнительных обследований, помимо рекомендованных. Так, стала чаще посещать терапевта, невролога, физиотерапевта, офтальмолога.

Психический статус

Выглядит соответственно возрасту, нормостенического телосложения. Мимика обеднена, движения замедленны, жестикуляция редкая. Голос нормальной громкости и артикуляции, говорит быстро, на вопросы отвечает в плане заданного, пускаясь в детальное описание жизненных событий, при этом опуская детали переживаний. В разговоре не учитывает контекст ситуации: наряду с медицинской информацией без стеснения сообщает врачу подробности личной жизни, использует неуместные аналогии. Рассказ о жизни отличается трудностью вербализации эмоций, как в течение жизни, так и в настоящий момент: пациентка с трудом понимает и описывает как собственные переживания, так и переживания близких родственников.

Жалуется на утомляемость в течение дня: с трудом справляется, когда помогает дочери с детьми, ощущает потребность во сне в дневное время.

Жалуется на снижение настроения в течение дня, апатию, нежелание чем-либо заниматься, утомляемость, сужение круга интересов и ограничение ежедневной деятельности, тоску, которую описывает, как тяжесть в загрудинной проекции. Описывает появление беспредметной тревоги. В вечернее время, когда подолгу не может уснуть, ощущает сердцебиение, неусидчивость. Аппетит незначительно снижен.

Неврологический статус

Зрачки равные, круглые, фотореакции живые, движения глазных яблок в полном объеме. Гипо-

мия. Парезов нет. Постурально-кинетический тремор рук. Гипокинезия в конечностях, больше справа. Мышечный тонус повышен по пластическому типу, больше с правой стороны. Микробазия. Постуральной неустойчивости нет.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 3-й стадии, риск 4, ИБС, атеросклеротический кардиосклероз.

Диагноз неврологический: болезнь Паркинсона [G20], акинетико-ригидная форма, 2-й стадии по Хен—Яру. Ортостатическая гипотензия.

Нейропсихологическое тестирование: на первый план выступает инертность в моторном программировании, нарушение памяти и мышления по типу инертности функции программирования и контроля. Зрительно-пространственных нарушений не обнаружено.

Данные тестирований

По данным TAS (74 балла) у больной отмечается выраженная алекситимия, которая соотносится с анамнестическими данными и клиническими представлениями. Данные HAM-D (15 баллов) указывают на депрессию средней степени тяжести. По данным HADS отмечается повышение как по шкале тревоги (13 баллов), так и по шкале депрессии (9 баллов). По данным шкалы немотормных симптомов болезни Паркинсона NMSQuest (6 баллов) больная отмечает притупление запахов, учащение мочеиспускания в ночное время, необъяснимые боли (не вследствие известных причин), понижение интереса к половой жизни, отеки в ногах, двоение в глазах (редко). По данным личностного опросника SCID-II выявлены обсессивно-компульсивные личностные акцентуации.

Статус в динамике на фоне лечения: на фоне приема дофаминергической терапии отметила уменьшение моторных симптомов, улучшение походки, уменьшение утомляемости в течение дня. По-прежнему жалуется на нарушения сна, чувство апатии. В клинической беседе описывает тревожность, чувство бесперспективности будущего, снижение аппетита. Снижение настроения независимо от времени суток. По данным HAM-D (12 баллов) отмечается уменьшение депрессивных жалоб. По данным HADS отмечается сохранение по шкале тревоги (13 баллов), но уменьшение по шкале депрессии (7 баллов).

Разбор

Согласно анамнестическим данным аффективные фазы у больной имеют биполярное течение: первая реактивная депрессия в ответ, сменявшаяся эндогенными чертами в виде тоски, суточного рит-

ма и витальными симптомами, что соответствует клинике эндогенной депрессии [49]. Вслед за первым депрессивным эпизодом установилась эутимия с явлениями резидуальных симптомов в виде хронических нарушений сна.

Мания, длившаяся 2 года и сменявшаяся гипоманией, отличается длительным течением (8 лет), поздним началом². Отличительной чертой как мании, так и гипомании у данной пациентки является сохранение приверженности к социокультурным нормам и реализация подъема настроения в рабочей среде, что сопровождалось значимыми карьерными достижениями.

Актуальная депрессия пациентки началась постепенно по мере редукции подъема настроения и носила преимущественно маскированный характер с преобладанием тревоги, редукции энергетического потенциала и постепенного появления симптомов астении. Отмечаются черты соматизации депрессии с самого начала актуального аффективного эпизода: стресс-зависимые боли в желудке, головные боли, которые сопровождались появлением ипохондрической тревоги, свойственной для депрессий при БП.

При разборе клинического случая стоит обратить внимание, что вторая, аутохтонная, депрессия являлась психиатрическим дебютом болезни Паркинсона и носила ряд специфичных для БП симптомов: появление астении, апатии, ощущение неуверенности в собственных действиях, появление тревоги, алекситимичность [31, 32, 34–38, 51]. Также следует отметить появившиеся задолго до наступления моторных симптомов такие немотормные «предвестники», свойственные для пациентов с БП, как стойкие нарушения сна и нарушения обоняния [52, 53].

Также следует отметить, что личностные характеристики, а также рабочий маршрут пациентки являлись характерными для пациентов с БП: на протяжении жизни пациентка отличалась алекситимичностью, ригидностью, склонностью к систематизации и обстоятельностью [33, 54, 55].

Заключение

Представленное в статье клиническое наблюдение течения биполярного аффективного расстройства у пациентки с последующим развитием нейродегенеративного заболевания свидетельствует о том, что, несмотря на определенные закономерности течения БАР, в клинической картине последней, предшествующей дебю-

² Типичным возрастом дебюта для БАР является 25 лет. Вероятность дебюта БАР в более молодом или старшем возрасте уменьшается по законам распределения, сопоставимым с кривой Гауса [58].

ту моторных проявлений БП депрессивной фазы выявляются свойственные для депрессий при БП черты: наличие в психопатологической структуре ипохондрической тревоги, выраженная соматизация, апатия, снижение мотивации с нарастанием когнитивного дефицита, а также появление в структуре депрессии других немоторных проявлений БП, таких как гипосмия, нарушения тазовых функций. В клинической структуре последней депрессивной фазы прежде всего доминирует астенопатическая симптоматика, что исходно сопоставимо с депрессиями при других нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Пика, болезнь Альцгеймера) или соматогенными депрессиями, развивающимися на фоне тяжелой висцеральной, например кардиологической, патологии. Кроме того, необходимо отметить, что в представленном случае для депрессивного аффекта не характерны идеи самообвинения и активные суицидальные тенденции, что также характерно для «органических» депрессий. Такие феноменологические закономерности выявляются многими зарубежными авторами при сравнении пациентов с депрессиями при БП и эндогенными депрессиями у пожилых.

Литература

1. Schapira A., Chaudhuri K., Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017; 18(7): 435-450. doi: 10.1038/nrn.2017.62
2. Иллариошкин С.Н. Современные подходы к молекулярной и персонализированной терапии болезни Паркинсона. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2018; S3: 47-49 [Illarioshkin S.N. Modern approaches to molecular and personalized treatment of Parkinson's disease. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii.* 2018; S3: 47-49. In Russian].
3. Руководство по диагностике и лечению болезни Паркинсона. Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М.: ИПК Парето-Принт; 2017. с. 336 [Guideline on diagnosis and treatment in Parkinson's disease. Illarioshkin S.N., Levin O.S. editors. Moscow: IPK Pareto-Print; 2017. p. 336. In Russian].
4. Khegai O., Selyanina N. Comparative characteristics of non-motor manifestations of Parkinson disease in men and women. *Med. Almanac.* 2018; 5: 120-122. doi: 10.21145/2499-9954-2018-5-120-122.
5. Titova N., Padmakumar C., Kewis S., Chaudhuri K.R. Parkinson's: a Syndrome Rather than a Disease? *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2016; 124(8): 907-914. doi: 10.1007/s00702-016-1667-6.
6. Patel R.S., Makani R., Mansuri Z. et al. Impact of Depression on Hospitalization and Related Outcomes for Parkinsons Disease Patients: A Nationwide Inpatient Sample-Based Retrospective Study. *Cureus.* 2017; 9: e1948. doi: 10.7759/cureus.1648.
7. Singian KRP., Price M., Bungay V., Wong S.T. Using Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network data to examine depression in patients with a diagnosis of Parkinson disease: a retrospective cohort study. *CMAJ Open.* 2016; 4(3): 417-423. doi: 10.9778/cmajo.20160052.
8. Wee N., Kandiah N., Acharyya S. et al. Depression and anxiety are co-morbid but dissociable in mild Parkinsons disease: A prospective longitudinal study of patterns and predictors. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 23: 50-56. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.12.001.
9. Spottke A.E., Reuter M., Machat O. et al. Cost of Illness and its Predictors for Parkinsons Disease in Germany. *PharmacoEconomics.* 2005; 23(8): 817-836. doi: 10.2165/00019053-200523080-00007.
10. Palmeri R., Lo Buono V., Corallo F. et al. Nonmotor Symptoms in Parkinson Disease: A Descriptive Review on Social Cognition Ability. *J. Geriatr. Psychiat. Neurol.* 2017; 30(2): 109-121. doi: 10.1177/0891988716687872.
11. Li K., Reichmann H., Ziemssen T., Ziemssen T. Recognition and Treatment of Autonomic Disturbances in Parkinson's Disease. *Expert Rev. Neurother.* 2015; 15(10): 1189-1203. doi: 10.1586/14737175.2015.1095093.
12. Berg D., Postuma R., Adler C. et al. MDS Research Criteria for Prodromal Parkinsons Disease. *Mov. Disord.* 2015; 30(12): 1600-1611. doi: 10.1002/mds.26431.
13. Titova N., Chaudhuri R. Personalized Medicine in Parkinsons Disease: Time to Be Precise. *Mov. Disord.* 2017; 32(8): 1147-1154. doi: 10.1002/mds.27027.
14. Katunina E., Titova N. The Epidemiology of Nonmotor Symptoms in Parkinsons Disease (Cohort and Other Studies). *Int. Rev. Neurobiol.* 2017; 133: 91-110. doi: 10.1016/bs.irn.2017.05.012.
15. Todorova A., Jenner P., Chaudhuri R. Non-Motor Parkinsons: Integral to Motor Parkinsons, Yet Often Neglected. *Pract. Neurol.* 2014; 14(5): 310-322. doi: 10.1136/practneurol-2013-000741.
16. Reijnders J., Ehrt U., Weber W. et al. A Systematic Review of Prevalence Studies of Depression in Parkinsons Disease. *Mov. Disord.* 2017; 23(2): 183-189. doi: 10.1002/mds.21803.
17. Нодель М.Р. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015; 20(1): 20-27 [Nodel M.R. The impact of neuropsychiatric symptoms on quality of life of patients with parkinson's disease. *Nevrologicheskij zhurnal.* 2015; 20(1): 20-27 In Russian].
18. Hoehn M., Yahr M. Parkinsonism: Onset, Progression, and Mortality. *Neurology.* 1967; 17(5): 427-427. doi: 10.1212/wnl.17.5.427.
19. Pfeiffer R. Non-Motor Symptoms in Parkinsons Disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016; 22: 119-122. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.004.
20. Kehagia A., Barker R., Robbins T. Neuropsychological and Clinical Heterogeneity of Cognitive Impairment and Dementia in Patients with Parkinsons Disease. *Neurol.* 2010; 9(12): 1200-1213. doi: 10.1016/s1474-4422(10)70212-x.
21. Hughes T., Ross H., Mindham R., Spokes E.G. Mortality in Parkinson's Disease and Its Association with Dementia and Depression. *Acta. Neurol. Scand.* 2004; 110(2): 118-123. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00292.x.
22. De Lau L., Verbaan D., Marinus J., van Hilten J.J. Survival in Parkinsons Disease. Relation with Motor and Non-Motor Features. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20(6): 613-616. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.02.030.
23. Remy P., Doder M., Lees A. et al. Depression in Parkinson's disease: Loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain.* 2005; 128(6): 1314-1322. doi: 10.1093/brain/awh445.
24. Wen M.-C., Chan L.L., Tan L.C.S., Tan E.K. Depression, anxiety, and apathy in Parkinsons disease: insights from neuroimaging studies. *Eur. J. Neurol.* 2016; 23(6): 1001-1019. doi: 10.1111/ene.13002.
25. Chen J., Marsh L. Anxiety in Parkinson's disease: Identification and management. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2013; 7(1): 52-59. doi: 10.1177/1756285613495723.
26. Ahn S., Lee J., Chu S.H., Sohn Y.H. Uncertainty and depression in people with Parkinson's disease: A cross-sectional study. *Nurs. Health Sci.* 2017; 19(2): 220-227. doi: 10.1111/nhs.12332.
27. Rodriguez-Violante M., de Sarachaga A., Cervantes-Arriaga A. et al. Premotor Symptoms and the Risk of Parkinson's Disease: A Case-Control Study in Mexican Population. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017; 160: 46-49. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.06.010.
28. Landau S., Harris V., Burn D.J. et al. Anxiety and anxious-

depression in Parkinsons disease over a 4-year period: a latent transition analysis. *Psychologic Med.* 2015; 46(03): 657-667. doi:10.1017/s0033291715002196.

29. Moonen A., Wijers A., Leentjens A. et al. Severity of depression and anxiety are predictors of response to antidepressant treatment in Parkinsons disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20(6): 644-646. doi:10.1016/j.parkreldis.2014.02.025.

30. Dissanayaka NNNW., White E., O'Sullivan J.D. et al. The clinical spectrum of anxiety in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2014; 29(8): 967-975. doi: 10.1002/mds.25937.

31. Dissanayaka NNW., O'Sullivan J.D., Pachana N.A. et al. Disease-specific anxiety symptomatology in Parkinson's disease. *Inter. Psychogeriatr.* 2016; 28(7): 1153-63. doi: 10.1017/S1041610215002410.

32. Poletti M., Frosini D., Pagni C. et al. The Association between Motor Subtypes and Alexithymia in De Novo Parkinson's Disease. *J. Neurol.* 2011; 258(6): 1042-1045. doi:10.1007/s00415-010-5878-8.

33. Costa A., Peppe A., Carlesimo G.A. et al. Alexithymia in Parkinsons disease is related to severity of depressive symptoms. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13(8): 836-841. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01216.x.

34. Bykov K., Yoshida K., Weisskopf M., Gagne J. Confounding of the association between statins and Parkinson disease: Systematic review and meta-analysis. *Pharmacoevidemiol Drug Saf.* 2016; 26(3): 294-300. doi:10.1002/pds.4079.

35. Lhomme E., Klinger H., Thobois S. et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain.* 2012; 135(5): 1463-1477. <https://doi.org/10.1093/brain/aww078>

36. Aarsland D., Bronnick K., Alves G. et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2009; 80(8): 928-930. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.166959>.

37. Dujardin K., Sockeel P., Devos D. et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2007; 22(6): 778-784. <https://doi.org/10.1002/mds.21316>.

38. Lemke M.R. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15(s1): 21-25. doi:10.1111/j.1468-1331.2008.02058.x.

39. Radakovic R., Davenport R., Starr J.M., Abrahams S. Apathy dimensions in Parkinsons disease. *Inter. J. Geriatr. Psychiatr.* 2017; 33(1): 151-158. doi:10.1002/gps.4697.

40. Mailliet A., Krack P., Lhommée E. et al. The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease. *Brain.* 2016; 139(9): 2486-2502. doi:10.1093/brain/aww162.

41. Reichmann H. Premotor Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neurosci. Bull.* 2017; 33(5): 526-534. doi:10.1007/s12264-017-0159-5.

42. Engmann B. Bipolar Affective Disorder and Parkinsons Disease. *Case Rep. Med.* 2011; 2011: 154-165. doi:10.1155/2011/154165.

43. Lin H-L., Lin H-C., Chen Y-H. Psychiatric diseases predated the occurrence of Parkinson disease: a retrospective cohort study. *Ann. Epidemiol.* 2014; 24(3): 206-213. doi:10.1016/j.annepidem.2013.12.010

44. Novaretti T.M., Novaretti N., Tumas V. Bipolar disorder, a precursor of Parkinsons disease? *Dement Neuropsychol.* 2016; 10(4): 361-364. doi:10.1590/s1980-5764-2016dn1004018.

45. Weintraub D., David A.S., Evans A.H. et al. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinsons disease. *Mov. Disord.* 2014; 30(2): 121-127. doi:10.1002/mds.26016.

46. Steinlechner S., Hagenah J., Rumpf H.J. et al. Associations of specific psychiatric disorders with isolated focal dystonia, and monogenic and idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2017; 264(6): 1076-1084. doi: 10.1007/s00415-017-8488-x.

47. Friedman J.H. Misperceptions and Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2017; 15(374): 42-46. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.059.

48. Созинова Е.В. Личность пациента с болезнью Паркинсона. Лечение заболеваний нервной системы. 2010; 1(3): 29-33 [Sozhinova E.V. Personality of patient with Parkinson's disease. *Lechenie zabolevanij nervnoj sistemy.* 2010; 1(3): 29-33. In Russian].

49. Смулевич А.Б. Расстройства шизофренического спектра в общемедицинской практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015; 116(1): 4-9 [Smulevich A. B. Schizophrenia spectrum disorders in general medical practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova.* 2015; 116(1): 4-9. In Russian].

50. Girolamo G., Bani M., Dagani J. et al. Age of Onset of Bipolar Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Psychiatr.* 2016; 33: s56. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.01.935.

51. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Апатия при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2014; 1: 9-15 [Nodel M.R., Yakhno N.N. Apathy in Parkinson's disease. *Nevrologicheskij zhurnal.* 2014; 1: 9-15. In Russian].

52. Яковлева О.В., Полуэктов М.Г., Ляшенко Е.А., Левин О.С. Сон и когнитивные нарушения при нейродегенеративных заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. 119; 4-2: 89-98 [Jakovleva O.V., Polujekto M.G., Ljashenko E.A., Levin O.S. Sleep and cognitive impairment in neurodegenerative disorders. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019. 119; 4-2: 89-98. In Russian].

53. Амосова Н.А., Смоленцева И.Г., Гусейнова П.М., Маслюк О.А., Гаврилов Э.Л. Нарушения сна на ранней стадии болезни Паркинсона у пациентов, не принимающих противопаркинсонические препараты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. 116; 6-2: 77-81 [Amosova N.A., Smolenceva I.G., Gusejnova P.M., Masljuk O.A., Gavrilov Je.L. Sleep disorders in the early stage of Parkinson's disease in untreated patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.C. Korsakova.* 2016. 116; 6-2: 77-81. In Russian].

54. Wunderink L., Nieboer R., Wiersma D. S et al. Recovery in Remitted First-Episode Psychosis at 7 Years of Follow-up of an Early Dose Reduction/Discontinuation or Maintenance Treatment Strategy. *J.A.M.A. Psychiatr.* 2013; 70(9), 913. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.19

55. Poewe W. The premorbid personality of patients with Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 1990; 53: 339-42.

Конфликт интересов отсутствует

ПАРЕНХИМАТОЗНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ НА ФОНЕ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВО II ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.В. Царикаев, Е.Н. Зарубина*, О.А. Мышкин,
Е.В. Яковлева, Е.А. Котова, Н.В. Живатова, Л.В. Рогоцкая
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

INTRAPARENCHYMAL HEMORRHAGE IN PATIENTS WITH ARTERIOVENOUS CEREBRAL MALFUNCTION IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY. CASE REPORT

A.V. Tsarikaev, E.N. Zarubina, O.A. Myshkin,
E.V. Iakovleva, E.A. Kotova, N.V. Zhivatova, L.V. Rogotskaya
Central Clinincal Hospital with Out-patient Clinic of Department of Presidential Affairs Moscow, Russia

E-mail: zarubinaelena1@gmail.com

Аннотация

Среди неакушерских причин материнской смертности острые цереброваскулярные нарушения занимают третье место. Кровотечения из артериовенозной мальформации (АВМ) у беременных – редкое тяжелое осложнение, часто приводящее к материнской и детской смертности. В настоящей статье представлен клинический случай пациентки, которая перенесла паренхиматозное кровоизлияние из АВМ во II триместре беременности, потребовавшее преждевременного родоразрешения в сроке беременности 27-28 нед. Благодаря совместной работе врачей нейрохирургов, акушеров-гинекологов и неонатологов удалось успешно провести высокотехнологичную комплексную операцию на головном мозге и спасти недоношенную девочку.

Ключевые слова: артериовенозная мальформация, геморрагический инсульт, беременность, хориоамнионит, преждевременное родоразрешение, кесарево сечение.

Abstract.

Acute cerebrovascular disorders rank third among the non-obstetric causes of maternal mortality. Arteriovenous malformation (AVM) hemorrhages in pregnant women are rare, serious complications, often leading to maternal and child death. This article presents the case of a patient with parenchymal AVM hemorrhage in the second trimester of pregnancy, which required premature delivery at 27-28 weeks of gestation. Thanks to the joint efforts of neurosurgeons, obstetrician-gynecologists and neonatologists, a high-tech complex surgery on the brain was successfully performed and the premature baby was saved.

Key words: arteriovenous malformation, hemorrhagic stroke, pregnancy, chorioamnionitis, premature delivery, cesarean section.

Ссылка для цитирования: Царикаев А.В., Зарубина Е.Н., Мышкин О.А., Яковлева Е.В., Котова Е.А., Живатова Н.В., Рогоцкая Л.В. Паренхиматозное кровоизлияние на фоне артериовенозной мальформации головного мозга во II триместре беременности. Клиническое наблюдение. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 168-172.

В настоящее время в структуре материнской смертности экстрагенитальная патология занимает ведущее место [1]. Среди соматических заболеваний, осложняющих течение беременности, родов и послеродового периода, следует отметить острые цереброваскулярные нарушения. Внутримозговые, внутрижелудочковые и субарахноидальные кровоизлияния – третья по распространенности неакушерская причина материнской смертности [2]. Геморрагический инсульт во время беременности

имеет различную этиологию: осложнения эклампсии, HELLP- синдром, разрыв аневризмы, артериовенозной мальформации (АВМ), каверном, дуральных артериовенозных фистул [3-5]. По данным литературы, кровоизлияние на фоне АВМ при беременности может стать причиной летального исхода матери в 28%, а плода в 14% случаев [6,7].

АВМ головного мозга является редкой патологией, которая встречается приблизительно у 0,001-0,5% населения [8,9]. Это врожденная ано-

малая развития сосудистой системы, представляющая собой различной формы и величины клубки, образованные беспорядочным переплетением сосудов. Функционально АВМ представляет собой прямое артериовенозное шунтирование без промежуточных капилляров, вследствие чего осуществляется прямое шунтирование крови из артериального бассейна в систему поверхностных и глубоких вен мозга [8]. При разрыве сосудов мальформации кровь изливается в паренхиму, желудочки мозга или субарахноидальное пространство. Клинически кровоизлияние проявляется внезапно развившейся интенсивной головной болью, нарушением сознания, слабостью и потерей чувствительности в конечностях [8]. У 47% пациентов могут возникать осложненные формы кровоизлияния: с формированием внутримозговых (38%), субдуральных (2%) и смешанных (13%) гематом. Летальность при разрыве АВМ у неоперированных больных достигает 30%, инвалидизация — до 50% [8]. Данная сосудистая аномалия не является наследственным заболеванием, однако существуют данные о генетической предрасположенности [7].

Мы приводим случай пациентки, которая перенесла тяжелое паренхиматозное кровоизлияние, причиной которого стала АВМ во II триместре беременности. Благодаря слаженной работе специалистов ЦКБ удалось добиться хорошего исхода лечения для матери и ребенка.

Пациентка П., 30 лет, поступила в приемное отделение ЦКБ 13.04.2014 г. в 00:30 переводом из ЦРБ Сергиева Посада с диагнозом: геморрагический инсульт, симптоматическая эпилепсия, беременность 21 нед. Состояние при поступлении крайне тяжелое, дыхание с помощью ИВЛ. В не-

врологическом статусе отмечались снижение уровня сознания до сопора и левосторонняя гемиплегия. Во время осмотра неврологом в приемном отделении наблюдался генерализованный судорожный припадок. Из анамнеза известно, что заболела накануне (12.04.2014 г.): на фоне внезапно появившейся головной боли у больной развилась слабость в левых конечностях.

Со слов мужа: наследственность не отягощена. Инфекционные заболевания отрицает. Травм, операций не было. Беременность протекала без особенностей. АД 100/60-120/70 мм рт.ст.

По данным экстренно выполненной спиральной КТ головного мозга обнаружена внутримозговая гематома лобно-теменно-височной области справа размером 7,5×3 см со срединным смещением (рис. 1). После осмотра нейрохирургом через 3 ч от момента поступления больная экстренно доставлена в операционную с ухудшением уровня сознания до комы.

13.04 2014 г. в 03:35 выполнена трепанация черепа с удалением внутримозговой гематомы и иссечением артериовенозной мальформации. Декомпрессия черепа с пластикой твердой мозговой оболочки с установлением паренхиматозного датчика внутричерепного давления. Таким образом, от момента заболевания до поступления в операционную, несмотря на расстояние (Сергиев Посад — Москва) 92 км, прошло около 10 ч.

После операции продолжена ИВЛ в принудительном режиме с проведением антибактериальной, противоотечной, гипотензивной, седативной терапии (рис. 2). Неврологический статус в первые дни после операции сохранялся на уровне кома I, при этом отмечалась положительная дина-

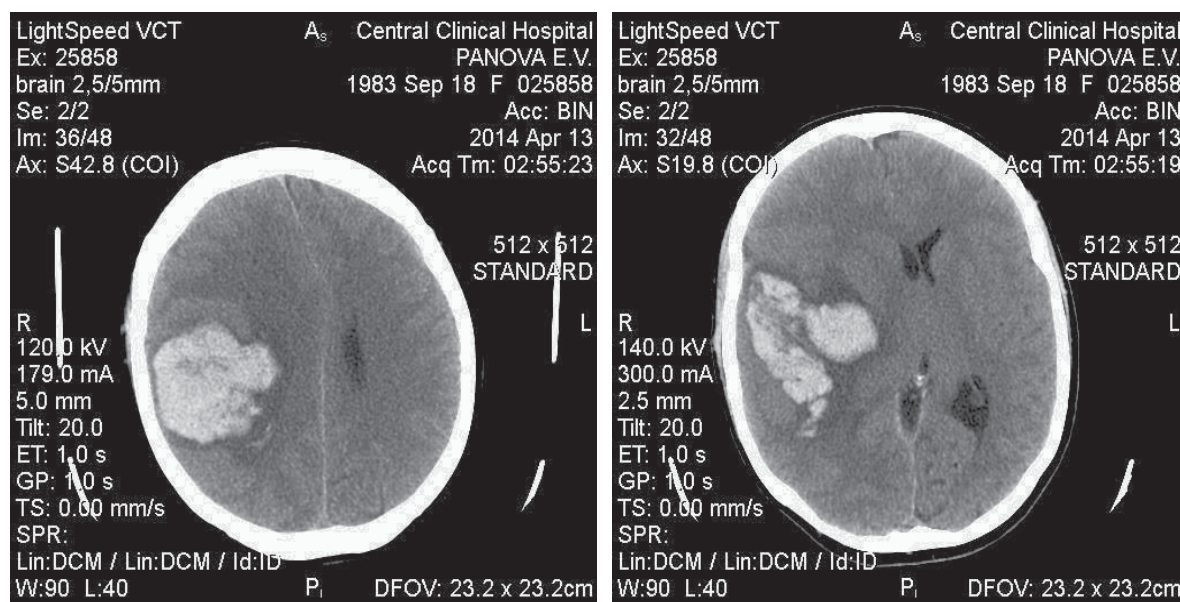


Рис. 1. Спиральная КТ головного мозга. До операции.

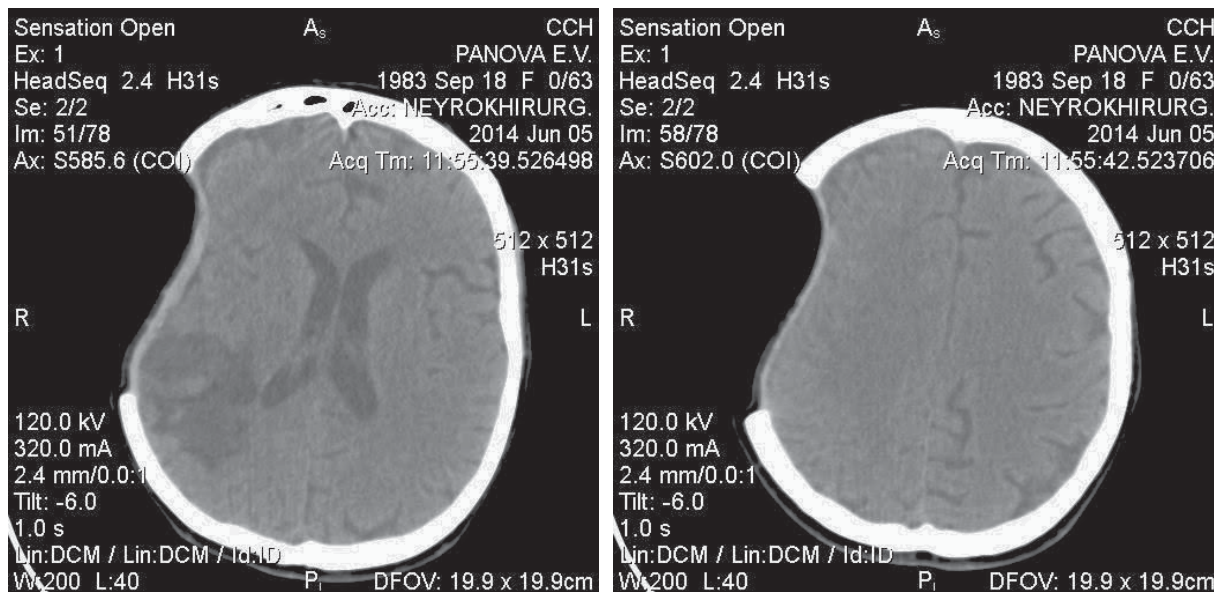


Рис. 2. Спиральная КТ головного мозга. После операции.

мика в виде появления движений в левой ноге (в руке — плегия). Кормление — зондовое. Осуществлялся регулярный контроль за состоянием плода: аускультативно и с помощью УЗИ. На 4-е сутки после операции по данным рентгенографии отмечены признаки левосторонней пневмонии, произведена коррекция антибактериальной терапии. На 11-е сутки начата дыхательная реабилитация, отключение больной от респиратора и постепенная активизация с использованием возможностей функциональной кровати. После восстановления дыхания на 24-е сутки после операции пациентка деканюлирована под контролем ФТБС.

В неврологическом статусе на 31-е сутки после операции у больной сохранялись глубокий левосторонний гемисиндром, левосторонняя гемипарезия и недостаточность VII нерва (сглаженность носогубной складки). Продолжены занятия ЛФК, высококалорийное питание и реабилитация в условиях ЦКБ. На фоне лечения в динамике постепенно отмечалась положительная динамика.

Состояние плода оставалось стабильным. После стабилизации пациентки, перевода на самостоятельное дыхание, удаления трахеостомы больная переведена в профильное отделение нейрохирургии 26.05.2014 г. (на 43-й день от даты поступления). В неврологическом статусе: в сознании, контактна, но ограниченно. Инструкции выполняет. Левосторонняя плегия в руке, парез в ноге до 1 балла. Психический статус определяется психоорганическим синдромом, с когнитивным дефицитом и тревожным фоном настроения, быстрой истощаемостью.

Однако на 50-й день после операции (02.06.2014 г.) в отделении нейрохирургии присо-

единились нарастающие явления преэклампсии и хориоамнионита (гипертермия, воспалительные изменения в анализах крови) на фоне резкого снижения массы тела. 03.06.2014 г. (на 51-й день после операции) произведено экстренное кесарево сечение в сроке беременности 27-28 нед. Извлечена живая недоношенная девочка массой 1200 г, длиной 36 см с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов. Передана в отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и через 7 дней переведена с улучшением состояния на 2-й этап выхаживания для дальнейшего лечения по поводу недоношенности и внутриутробной инфекции. Послеоперационный период у мамы протекал без акушерских осложнений.

На 62-й день пациентка выписана для прохождения курса реабилитационной терапии в специализированном учреждении. В неврологическом статусе на момент выписки: увеличение объема движений в левой ноге до 2-3 баллов, в руке — 1 балл. Отмечается общемозговая и когнитивная симптоматика — дезориентация в пространстве, снижение памяти и замедление динамики речи.

Клинический диагноз: внутримозговое кровоизлияние из микро-АВМ правой лобно-височной области. Косметический дефект черепа в правой лобно-теменно-височной области после декомпрессивной операции. Беременность 27-28 нед, родоразрешение кесаревым сечением.

Через 4 мес (18.08.2014 г.) пациентка повторно госпитализирована в нейрохирургическое отделение для проведения краниопластики. 21.08.2014 г. проведена операция: пластика дефекта черепа костным цементом правой лобно-теменно-височной области с применением стереолитографии.

Через 5 лет (03.06.2019 г.):

Состояние матери: в неврологическом статусе отмечается практически полный регресс очаговых выпадений. Легкие координаторные расстройства в виде интенционного дрожания в левой руке. В настоящее время принимает антиконвульсивную терапию по поводу вторичной эпилепсии.

Ребенок: девочка 5 лет. Физическое и нервно-психическое развитие соответствует возрасту. До 3 лет отмечалась задержка речевого развития. На фоне речевой стимуляции логопедом в настоящее время удалось добиться существенного развития речи. При нейропсихологическом тестировании явных отклонений от нормального развития у ребенка не выявлено.



Обсуждение

Некоторые авторы считают, что беременность повышает риск разрыва АВМ [3, 8]. С другой стороны, наблюдение 540 беременностей у 451 женщины с АВМ показало [10], что риск внутримозгового кровоизлияния почти не отличается от риска этой патологии среди населения в целом. Чаще всего внутримозговое кровоизлияние возникает во второй половине беременности и в раннем послеродовом периоде [5].

Естественное течение АВМ изучено недостаточно, а у беременных изучено еще менее. Стандартов и рекомендаций по лечению АВМ у беременных не существует [11, 12]. В мировой литературе отсутствуют крупные серии наблюдений пациенток, подвергшихся хирургическому лечению по поводу АВМ, проявившихся кровоизлиянием во время беременности [13]. Так, например, B.Sadasivan и соавт. [12] представили данные о лечении лишь 16 пациенток.

Коварность данной патологии состоит еще и в том, что она возникает среди полного благополучия, когда беременная женщина даже не предполагает о ее существовании.

Заключение

Представленный случай позволяет оценить качество оказанной медицинской помощи при такой тяжелой патологии на всех этапах с удивительно благоприятным исходом. Своевременная госпитализация пациентки в многопрофильную больницу, быстрая диагностика и радикальное оперативное вмешательство позволили не только спасти жизнь молодой женщины, но и дать ей возможность стать матерью полноценного ребенка. Залогом успеха стала слаженная работа большой команды специалистов: врачей нейрохирургов, анестезиологов-реаниматологов, акушеров-гинекологов и неонатологов.

Благодаря высокому профессионализму нейрохирургов и анестезиологов специалистам ЦКБ удалось успешно провести высокотехнологичную комплексную операцию на разорвавшейся АВМ в ургентных условиях, а затем акушерам - гинекологам и неонатологам спасти недоношенную девочку, сохранив две жизни и полноценную семью.

Литература:

1. Серов В.Н. Пути снижения материнской смертности в Российской Федерации. Журнал общества акушеров и гинекологов. 2008; 3: 1-5 [Sеров В.Н. Ways to reduce maternal mortality in the Russian Federation. Journal of the Society of Obstetricians and Gynecologists. 2008; 3: 1-5. In Russian].
2. Visscher H.C., Visscher R.D. Indirect obstetric deaths in the state of Michigan 1960-1968. Am. J. Obstet. Gynecol. 1971; 109: 1187-96
3. Bateman B.T., Olbrecht V.A., Breman M.F. et al. Peripartum subarachnoid hemorrhage: nationwide data and institutional experience. Anesthesiology. 2012; 116 (2): 324-33. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182410b22.
4. Астапенко А.В., Гончар И.А. Этиологические факторы инсульта при беременности. Медицинский журнал. 2006; 1: 105-107 [Astapenko A.V., Gonchar I.A. Etiological factors of stroke during pregnancy. Medical Journal. 2006; 1: 105-107. In Russian].
5. Skidmore F.M., Williams L.S., Fradkin K.D. et al. Stroke Cerebrovascular Dis. 2001; 10(1): 1-10,
6. Rispoli R., Donati L., Bartolini N. et al. Rupture of an Intracranial Arteriovenous Malformation (AVM) in Pregnancy: Case report. J. Stem. Cell. Res. Ther. 2015; 5:256.
7. Agarwall N., Guerra J.C., Gala N.B. et al. Current treatment options for cerebrovascular arteriovenous malformation n pregnancy: a review of the literature. World NeuroSurg. 2014; 81(1): 83-90. doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.031.
8. Филатов Ю.М., Элиава Ш.Ш., Яковлев С.Б., Шехтман О.Д., Пилипенко Ю.В., Маряшев С.А. Артерио-венозные мальформации головного мозга. Под редакцией Коновалова А. Н. Институт нейрохирургии имени Н. Н. Бурденко. Современные технологии и клинические исследования. М.; 2012. с. 309—324 [Filatov Yu.M., Eliava S.Sh., Yakovlev S.B., Shekhtman O.D., Pilipenko Yu.V., Maryashev S.A. Arteriovenous malformations of the brain. In: Konovalov A.N. editor. Institute of Neurosurgery named after N. N. Burdenko. Modern technology and clinical research. Moscow; 2012. p. 309—324. In Russian].
9. Beijnum J., Worp B., Buis D.R. et al. Treatment of brain arteriovenous malformations in pregnancy: Two cases reports and a review of the literature. J. Neurol. Res. 2012; 2: 21-220
10. Нусвандер К., Эванс А. Акушерство. М.: Практика; 1999. с. 704 [Nisvander K, Evans A. Obstetrics. Moscow: Practice; 1999. p. 704. In Russian].
11. Trivedi R.A., Krkpatrick P.J. Arteriovenous Malformation of the cerebral circulation that rupture in pregnancy. J. Obstet. Gynecol. 2003; 23(5):484-489.
12. Sadasivan B., Malik G.M., Lee C., Ausman J.I. Vascular malformation and pregnancy. Surg. Neurol. 1990; 33(5): 305-313
13. Gross B.A., Rose D. High risk of bleeding from blood vessel abnormalities during pregnancy. [Internet]. Science Daily; 2012: <http://www.sciencedaily.com/releases/2012/08/120807104732.htm>.

Конфликт интересов отсутствует

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ АНЕСТЕЗИИ И ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ГИБРИДНОЙ ОПЕРАЦИИ ТРОМБЭКТОМИИ ИЗ ВЕТВЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В.А. Дворянчикова^{1*}, Д.А. Тимашков¹, И.Н. Пасечник², М.А. Онегин¹,
А.А. Силаев¹, С.Ю. Епифанов¹, Е.В. Васягин¹

¹ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

SPECIFICS OF ANESTHESIA AND EXTRACORPOREAL CIRCULATION DURING THE HYBRID OPERATIVE THROMBECTOMY FROM PULMONARY ARTERY BRANCHES AND INFERIOR VENA CAVA. CASE REPORT

V.A. Dvoryanchikova^{1*}, D.A. Timashkov¹, I.N. Pasechnik², M.A. Onegin¹,
A.A. Silaev¹, S.Yu. Epifanov¹, E.V. Vasyagin¹

¹Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: violettadvo@gmail.com

Аннотация

Авторами представлено описание клинического случая периоперационного ведения пациентки при успешной гибридной операции тромбэктомии из нижней полой вены (НПВ) и ветвей легочной артерии (ЛА) в условиях экстракорпорального кровообращения (ЭКК) по поводу тромбоза в системе НПВ с флотирующей верхушкой, распространяющейся до правого предсердия, и субмассивной тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА). Описаны особенности анестезиологического пособия и проведения ЭКК, приведено обсуждение с анализом литературы. Отмечен феномен интраоперационной дестабилизации гемодинамики, часто возникающий у пациентов с ТЭЛА и являющийся многофакторным явлением. Представленный клинический случай является нестандартным, поскольку в настоящее время операции, при которых одновременно производится тромбэктомия из ЛА и НПВ, в литературе не описаны и клинические рекомендации по периоперационному ведению таких пациентов отсутствуют.

Ключевые слова: тромбэмболия легочной артерии, тромбоз нижней полой вены, анестезия, экстракорпоральное кровообращение, тромбэктомия.

Abstract

The authors present a clinical case of perioperative management of a patient with successful hybrid operative thrombectomy from the inferior vena cava (IVC) and pulmonary artery branches (PA) under extracorporeal circulation (ECC) due to thrombosis in the IVC system with a floating apex extending to the right atrium and submassive pulmonary embolism (PE). The article describes the anesthetic management and ECC technic and provides a discussion with a literature review. Intraoperative hemodynamic instability was noted, which often occurs in patients with pulmonary embolism and is a multifactorial phenomenon. The presented clinical case is nontypical, since, to date, surgeries with simultaneous thrombectomy from PA and IVC have not been yet described in the literature, and there are no clinical recommendations for perioperative management of such patients.

Key words: pulmonary thromboembolism, inferior vena cava thrombosis, anesthesia, extracorporeal circulation, thrombectomy.

Ссылка для цитирования: Дворянчикова В.А., Тимашков Д.А., Пасечник И.Н., Онегин М.А., Силаев А.А., Епифанов С.Ю., Васягин Е.В. Особенности проведения анестезии и экстракорпорального кровообращения при гибридной операции тромбэктомии из ветвей легочной артерии и нижней полой вены. Клиническое наблюдение. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 173-179.

Строгое соблюдение отечественных и международных рекомендаций не гарантирует предотвращение развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) ниж-

них конечностей и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у хирургических больных. Вместе с тем развитие этих осложнений сопряжено с угро-

зой жизни пациента [1]. В первую очередь это касается операций, связанных с вынужденной длительной иммобилизацией, в том числе вмешательств на спинном мозге. По данным литературы, после операций на спинном мозге частота ТГВ варьирует от 0,3 до 15,5%, а ТЭЛА — от 0,06 до 18%. Максимальная частота возникновения тромбоэмболических осложнений регистрируется в течение первых двух недель и в дальнейшем закономерно снижается [2]. При этом обращает на себя внимание преобладание асимптомных ТЭЛА. Частота возникновения клинически явных ТГВ и ТЭЛА в первый месяц после операции составляет 0,29-0,6%, однако в 6% случаев ТЭЛА заканчиваются летальным исходом [3]. В связи с вышеизложенным представляется интересным следующее клиническое наблюдение успешного гибридного хирургического лечения субмассивной ТЭЛА.

Описание клинического случая

Пациентка К., 42 лет, рост 156 см, масса тела 120 кг, $S_{\text{тела}}$ (формула Dubois) 2,04 м².

Анамнез. В апреле 2018 г. появились жалобы на снижение мышечной силы в правой руке. После обследования поставлен диагноз: опухоль спинного мозга, интрамедуллярная интрадуральная эпендимома с компрессией спинного мозга на уровне С4-С7 позвонков, синдром Броун-Секара с неврологическими проявлениями в виде правостороннего гемипареза, гипестезии слева ниже дерматома С7. 08.10.2018 г. выполнено микрохирургическое удаление опухоли, диагноз подтвержден данными гистологического исследования. В процессе реабилитации наблюдалась положительная динамика в виде восстановления силы в конечностях и уменьшения гипестезии. 22.10.2018 г. в плановом порядке госпитализирована в ФГБУ «Клиническая больница» для продолжения курса реабилитации.

При поступлении выполнено стандартное обследование, включая ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) вен нижних конечностей, — патологии не выявлено.

С 31.10.2018 г. у пациентки появилась одышка при незначительной нагрузке, тенденция к артериальной гипотензии и тахикардии: артериальное давление (АД) 90/50 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 в минуту. На электрокардиограмме был синусовый ритм, отмечались elevация сегмента ST в отведениях III, aVF, V₁, V₂ с формированием зубца Q в III отведении, увеличение нагрузки на правое предсердие (ПП).

При выполнении УЗДС нижних конечностей и НПВ выявлен острый окклюзивный ТГВ левой голени, поверхностной бедренной вены, поверхност-

ной и общей подвздошной вен. Тромб распространялся на нижнюю полую вену (НПВ), на всем ее протяжении отмечалась флотация тромба.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) обнаружены расширение полостей ПП и правого желудочка (ПЖ) с признаками перегрузки правых отделов сердца давлением, избыточная глобальная сократимость левого желудочка (ЛЖ) без локальных нарушений, нормальная сократимость ПЖ, незначительная недостаточность трикуспидального клапана. Признаки легочной гипертензии соответствовали умеренной степени тяжести (систолическое давление в ЛА (СДЛА) 62 мм рт.ст.), имелся незначительный гидроперикард. Отмечался флотирующий тромб на протяжении всей визуализируемой НПВ диаметром до 10-13 мм, пролабирующий в полость правого предсердия на вдохе.

По данным лабораторных анализов получено следующее: общий, биохимический анализ крови, коагулограмма в пределах нормальных значений, тропонин I (количественный) 0.00 нг/мл, антитромбин III 83,0%; в кислотно-основном состоянии (КОС) — респираторный алкалоз, компенсированный метаболическим ацидозом, выраженный дефицит бикарбоната (рН 7,43, рСО₂ 23,7 мм рт.ст., рО₂ 73,7 мм рт.ст., сНСО₃-(P) 15,4 ммоль/л, сНСО₃-(P,st) 18,5 ммоль/л, сBase(B) — 7,2 ммоль/л, сBase(Ecf) 8,2 ммоль/л, sO₂ 94,8 %, лактат 0,8 ммоль/л).

Компьютерная томографическая ангиография (КТА) показала расширение ЛА и ее ветвей, дефекты контрастирования от бифуркации ЛА до уровня сегментарных ветвей с двух сторон, неомогенное контрастирование в проксимальных отделах НПВ (рис. 1).

На основании клинических, лабораторных и инструментальных данных установлен диагноз: илеофemorальный флеботромбоз до общей подвздошной вены слева, флотирующий тромб НПВ на всем ее протяжении, субмассивная ТЭЛА.

Распространение тромба на всем протяжении НПВ исключало возможность постановки кава-фильтра. В связи с высоким риском геморрагических осложнений (менее месяца от операции по поводу новообразования спинного мозга) принято решение воздержаться от тромболизиса и провести симультантную хирургическую тромбэктомию из НПВ, ПП и ЛА с ЭКК под рентген-контролем в условиях гибридной операционной.

При поступлении больной К. в операционную состояние было тяжелым. Пациентка была в ясном сознании, со спонтанным дыханием, отмечался легкий цианоз губ. Проводилась инсуффляция увлажненного О₂ со скоростью 3 л/мин, при этом SpO₂ — 96-98%. Дыхательная недостаточность трак-



Рис. 1. Предоперационная КТА ЛА. Стрелками показаны тромбы в просвете ветвей ЛА.

товалась как субкомпенсированная. Гемодинамика была стабильной, без инотропной и вазопрессорной поддержки, АД 110/65 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 90 в минуту. Неврологический статус соответствовал исходному.

В операционной начата инфузия 5% раствора натрия гидрокарбоната для предотвращения декомпенсации ацидоза при искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и ЭКК. Проведена индукция анестезии комбинацией пропофола в дозировке 1,5 мг/кг с фентанилом 0,1 мг, миоплегия ардуаном (4 мг). Произведена интубация трахеи под контролем прямой ларингоскопии, без особенности. Положение трубки верифицировано аускультативно и на основании капнометрии. После начала ИВЛ отмечено снижение SpO_2 до 67%, P_aO_2 до 44 мм рт.ст. при FiO_2 100%, снижение CO_2 на выдохе с 32 до 17 мм рт.ст., увеличение P_aCO_2 с 23,4 до 57 мм рт.ст., нарастание гипотензии и тахикардии (АД 80/60 → 60/30 → 40/20 мм рт.ст., ЧСС 120 → 138 в минуту, синусовый ритм). Была начата инотропная и вазопрессорная поддержка с постепенным нарастанием дозировки: инфузия норадреналина 0,05-0,1 мкг/кг/мин и адреналина 0,03-0,07 мкг/кг/мин. Параллельно проведена катетеризация центральной вены и левой лучевой артерии для мониторинга прямого АД, при измерении централь-

ное венозное давление (ЦВД) 26 мм рт.ст. На фоне проводимых мероприятий достигнута относительная стабилизация показателей: АД 86-92/55-65 мм рт.ст., SpO_2 88%, ЦВД 8 мм рт.ст. Проведена полная системная гепаринизация (3 мг/кг нефракционированного гепарина), достигнуто целевое активированное время свертывания (АВС) 411 с. Поддержание анестезии осуществлялось посредством пропофола и фентанила. ИВЛ проводилась в принудительном режиме с контролем по объему со следующими параметрами: дыхательный объем 650 мл, частота дыханий 12 в мин, F_iO_2 100%, положительное давление в конце выдоха 5 см вод.ст.

В связи с нестабильностью гемодинамики и респираторных показателей незамедлительно выполнена срединная стернотомия, последовательно канюлированы верхняя полая вена и аорта, канюли соединены с экстракорпоральным контуром. Начато вспомогательное нормотермическое ЭКК с производительностью главного насоса 2,0 л/мин. Использовался аппарат искусственного кровообращения (АИК) Jostra HLM 20, оксигенатор Quadrox Adult I, кардиотомный резервуар с набором магистралей Maquet (Германия): первичный объем заполнения составил 1400 мл, соотношение коллоидных и кристаллоидных растворов 1:2, использовался гелофузин. После начала вспомогательной

аппаратной перфузии среднее АД (АД_{ср}) составляло 80 мм рт.ст., при этом лабораторные показатели были следующими: P_aO_2 194 мм рт.ст., P_aCO_2 40 мм рт.ст., Hb 8 г/л, Ht 23%.

Было вскрыто ПП, через устье НПВ под рентген-контролем начато выполнение тромбэктомии из НПВ. На фоне этой процедуры в условиях открытого ПП и одной венозной канюли отмечалось ограничение венозного возврата, что делало невозможным обеспечить адекватную экстракорпоральную гемодинамическую поддержку. В связи с этим было принято решение о канюляции правых отделов сердца. Атриотомическое отверстие было ушито, через два отдельных кистета на ПП была заведена канюля в правый желудочек, в нижнюю полую вену был заведен тромбэкстрактор «Трекс». Для поддержания стабильного венозного возврата применялась техника вакуум-ассистированного венозного дренажа с помощью устройства «VAVD controller», Maquet с разрежением 20–40 мм рт.ст. Для экстренной поддержки гемодинамики при нестабильном венозном возврате потребовалось дополнительное введение в контур АИК сбалансированных кристаллоидных растворов в объеме 1000 мл. После нормализации венозного возврата было начато полное нормотермическое ИК с производительностью, соответствующей 2,6 л/м²/мин (5,4 л/мин), при этом АД_{ср} составляло 76–80 мм рт.ст. Под рентген-контролем была произведена тромбэктомия по методике Е.Е. Пономаря, в два этапа удален тромб из НПВ длиной 25 см до уровня соединения общих подвздошных вен. При каждом открытии ПП производился забор изливающейся крови кардиотомными отсосами в контур АИК. По окончании тромбэктомии в нижнюю полую вену был установлен постоянный кава-фильтр OptEase на уровне ниже впадения почечных вен.

В дальнейшем было произведено позиционирование канюли из правых отделов сердца в НПВ и обжатие полых вен турникетами. Далее была пережата восходящая аорта, проведена неселективная кровяная антеградная нормотермическая калиевая кардиоплегия в корень аорты (по методике А. Calafiore). Была произведена открытая тромбэктомия из правой и левой ЛА и их ветвей. После снятия зажима с аорты (время пережатия 25 мин) сердечная деятельность восстановилась самостоятельно, произведено открытие турникетов полых вен. Экстракорпоральная поддержка прекращена после реперфузии в течение 15 мин на параллельном искусственном кровообращении и стабилизации гемодинамики, время ИК составило 111 мин. Выполнена нейтрализация гепарина протамином в дозировке 400 мг. Произведены хирургический гемостаз, остеосинтез грудины, послойное ушивание

раны. Интраоперационный жидкостной баланс без учета перспирации составил +3900 мл/–3000 мл, включая остаток в АИК и кровопотерю (суммарно 1000 мл). Использовался аппарат для аутоотрансфузии «Cell Saver 5+», Haemonetics, выполнена реинфузия 500 мл отмытых аутоэритроцитов. С целью коррекции коагулопатии проведена трансфузия 1200 мл свежесзамороженной плазмы. Вводились антифибринолитики – транексамовая кислота, аprotинин. На момент окончания операции АД составило 125–130/65–70 мм рт.ст., ЧСС – 65–75 в минуту с минимальными дозировками инотропной и вазопрессорной поддержки (соответственно допамин 3–5 мкг/кг/мин, норадреналин 0,05 мкг/кг/мин), ЦВД – 12 мм рт.ст. Нарушений ритма сердца не отмечалось. ИВЛ проводилась в режиме принудительной вентиляции с контролем по объему со следующими параметрами: дыхательный объем 600 мл, частота дыхания 12 в минуту, F_iO_2 50%, при этом SpO_2 99%, отмечалась нормализация P_aO_2 и P_aCO_2 . Присутствовал умеренный постперфузионный гемолиз, который регрессировал на момент окончания операции. Для коррекции анемии (Hb 61 г/л) в послеоперационном периоде однократно была перелита одна доза эритроцитной массы.

Послеоперационный период протекал гладко, экстубация была произведена через 21 ч после окончания операции, после стабилизации гемодинамических и лабораторных показателей, восстановления ясного сознания, адекватного спонтанного дыхания и рефлексов. Дыхательных расстройств после экстубации не отмечалось. Кровопотеря по дренажам в послеоперационном периоде была минимальной. Проводилась внутривенная инфузия гепарина под контролем активированного частичного тромбопластинового времени, с 3-х суток начато подкожное введение низкомолекулярного гепарина. По данным КТА ЛА отмечалась положительная динамика в виде регрессии признаков легочной гипертензии, полного исчезновения тромботических масс в области ствола и главных ветвей ЛА, в верхнедолевой, среднедолевой ветвях справа, в нижнедолевой ветви слева, а также резкое уменьшение количества тромбов в нижнедолевой ветви справа (рис. 2).

По данным ЭхоКГ также отмечалась положительная динамика в виде снижения СДЛА до 42 мм рт.ст., уменьшения размеров правых отделов сердца. На ЭКГ признаки перегрузки правых отделов сердца регрессировали.

В послеоперационном периоде проводилась активная реабилитация пациентки с учетом исходного неврологического статуса. При лабораторном контроле признаков нарастания анемии и системного воспалительного ответа не выявлено. На



Рис. 2. Послеоперационная КТА ЛА. Контрастирование ветвей ЛА показано стрелками.

4-е сутки пациентка была переведена в профильное отделение, грудина была стабильная, раны зажили первичным натяжением, швы сняты. На 11-е сутки пациентка выписана для продолжения курса реабилитации.

Обсуждение

В настоящее время гибридные процедуры, при которых одновременно выполняется открытая тромбэктомия из ЛА и катетерная тромбэктомия из НПВ, в литературе не описаны. Встречаются описания тромбэктомии из НПВ и ЛА как изолированные вмешательства, но не как последовательные и взаимосвязанные процедуры [4]. Соответственно, в настоящее время клинические наблюдения и рекомендации по анестезиологическому сопровождению и варианту проведения ЭКК при гибридных процедурах отсутствуют.

Патогенетические механизмы гемодинамической нестабильности при возникновении ТЭЛА хорошо изучены и подробно описаны в литературе [5]. Ведущим фактором является препятствие поступлению крови к легочным сосудам, вызывающее острое увеличение легочного сосудистого сопротивления и приводящее к легочной гипертензии. При этом миоциты правого желудочка, предназначенные для работы в системе низкого давления, не способны выдержать механическое напря-

жение и острый рост метаболической потребности. Это приводит к уменьшению сердечного выброса и нарушениям системной гемодинамики. Однако пациенты с субмассивной ТЭЛА, несмотря на правожелудочковую недостаточность, как правило, гемодинамически стабильны. В описанном клиническом наблюдении ТЭЛА трактовалась как субмассивная именно потому, что исходно не сопровождалась нестабильностью гемодинамики, а дыхательная недостаточность была субкомпенсированной. По данным литературы, при отсутствии выраженной сопутствующей патологии, остановки кровообращения и мультиорганной дисфункции даже при гемодинамической нестабильности острая легочная гипертензия, как правило, обратима и такие пациенты выживают [2].

Неотъемлемой частью хирургической тактики является предоперационная визуализация. КТА позволяет определить локализацию и протяженность тромбоза, трансторакальная ЭхоКГ дает возможность выявить выраженность перегрузки правых отделов сердца, степень дисфункции правого желудочка (в том числе оценить его сократимость), а чреспищеводная ЭхоКГ (ЧП ЭхоКГ) выявляет несостоятельность овального окна, исключает тромбы во всех отделах сердца [6]. В описанном клиническом наблюдении, несмотря на риски транспортировки, непосредственно перед вмеша-

тельством была выполнена КТА, а интраоперационно использовался ЧП ЭхоКГ-контроль. Это позволило выработать необходимую хирургическую тактику и спланировать вмешательство.

Интраоперационная декомпенсация гемодинамических и вентиляционных показателей описана в двух исследованиях, и частота их встречаемости варьирует от 13 до 20% [7,8]. В нашем клиническом наблюдении был заподозрен интраоперационно рецидив ТЭЛА. Однако в публикациях сообщается, что, помимо обструкции ЛА, механизмы интраоперационной нестабильности гемодинамики могут быть обусловлены изменениями условий нагрузки и сократительной способности миокарда правого желудочка на определенных интраоперационных этапах. Называют два критических периода, во время которых может быть скомпрометирована гемодинамика: период индукции анестезии и перикардотомия. Причиной гемодинамической нестабильности является как воздействие анестетиков, так и механическое изменение внутригрудного давления. Однако все эти мнения гипотетичны, поскольку доказать их связь с факторами риска, препаратами выбора и их дозировкой не удалось. Тем не менее в исследовании Jeremi и соавт. прослеживалась корреляция между увеличением дозировки анестетиков и встречаемостью нестабильности гемодинамики [8].

Убедительных предикторов в виде возраста, пола, длительности тромбоза и локализации эмболов не выявлено, в связи с чем гемодинамическая нестабильность при хирургическом лечении ТЭЛА представляется малопредсказуемой. Алгоритмы управления гемодинамикой в данных ситуациях в существующих клинических рекомендациях (российских, европейских) отсутствуют, поскольку они затрагивают только естественное течение ТЭЛА, но не в периоперационный период. Тем не менее можно встретить локальные протоколы, разработанные в отдельных госпиталях на основе своего опыта [7]. Предложенные алгоритмы действия в таких ситуациях начинаются с обработки операционного поля, рук хирургов и подготовки АИК до начала анестезии.

При проведении ИВЛ уделяется внимание уменьшению выраженности ее негативных гемодинамических эффектов. Рекомендуются проводить ИВЛ в так называемых протективных режимах, поскольку положительное давление в полости грудной клетки может снизить венозный возврат и усилить недостаточность ПЖ.

Необходимо с осторожностью использовать положительное конечное дыхательное давление, избегать его высоких цифр и отдавать предпочтение низким дыхательным объемам (примерно 6 мл/кг

тощей массы тела), а также поддерживать плато конечного дыхательного давления на уровне менее 30 см вод.ст. [1]

ЭКК при вмешательстве на НПВ с наличием гигантского флотирующего тромба, распространяющегося на всем ее протяжении до ПП, имеет ряд технических особенностей. Среди них - необходимость поддерживать адекватную производительность главного насоса в условиях ограниченного венозного притока к АИК, забор большого количества изливающейся крови из НПВ в контур АИК кардиотомным отсосом и непреднамеренная гемодилюция. Все это создает потенциальные патогенетические факторы для развития органной дисфункции.

Механическое повреждение клеточных элементов при аспирации может привести к явлению постперфузионного гемолиза. Контакт крови с воздухом, вспенивание, поступление инородных частиц, а также контакт крови с тканями приводит к активации системного воспалительного ответа, активации тромбоцитов, запускает патофизиологический каскад коагуляции и фибринолиза и создает потенциальные риски осложнений, несмотря на системы защиты в современных АИК. Один из путей предотвращения этого патологического каскада — обработка возвращаемой крови с помощью аппарата для аутоотрансфузии (англ. «cell saver»). Однако в данной ситуации эти возможности ограничены из-за вероятной дополнительной потери факторов свертывания и тромбоцитов.

Для поддержания эффективного оттока крови за рубежом активно применяются контроллеры вакуум-ассистированного венозного дренажа (англ. «VAVD controller») [9]. Их эффективность и безопасность, при условии соблюдения безопасного интервала отрицательного давления, подтверждены в клинических исследованиях. Вероятность повреждения клеточных элементов при контроле разрежения полностью исключается, так как разрежение, не достигающее 80 мм рт.ст., не является значимым в деструкции клеток крови. При явлениях гиперволемии и тяжелой анемии на фоне гемодилюции возможно интраоперационное применение гемофилтрационной колонки [10] и введение донорских эритроцитсодержащих препаратов в контур АИК.

Тем не менее в раннем послеоперационном периоде мы не отметили значимого роста лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы, признаков коагулопатии. Явления постперфузионного гемолиза выражались в виде умеренной макроскопической гематурии и разрешились в течение 12 ч. На фоне сохранной функции почек в конце операции отмечался жидкостный баланс, близкий к нулево-

му, периоперационного применения гемофильтрации не потребовалось.

Заключение

Проведение анестезиологического сопровождения при экстренной тромбэктомии из ЛА требует комплексного непрерывного мониторинга гемодинамики в начале хирургического вмешательства, а также максимальной подготовки пациента и оборудования к возможному экстренному началу ИК.

Во время вводной анестезии оправдано применение инотропной и вазопрессорной поддержки. Введение анестетиков должно производиться в минимально необходимых дозировках, полезным может быть мониторинг глубины анестезии. Нестабильность гемодинамики в начальном периоде операции – явление многофакторное и может возникнуть даже при выполнении всех профилактических мероприятий. В его основе лежит острая декомпенсация правожелудочковой недостаточности, обусловленная нарушением действовавших до операции компенсаторных механизмов, вследствие введения анестетиков, обладающих вазодилатирующими и кардиодепрессивными свойствами, а также при изменении внутригрудного давления при проведении ИВЛ, стернотомии и открытии полости перикарда.

Для проведения ИВЛ следует использовать так называемые протективные режимы. Необходимо строгое управление инфузией во избежание относительной гиповолемии и, напротив, объемной перегрузки правых отделов сердца.

Проведение ЭКК при гибридной процедуре тромбэктомии сопровождается рядом технических особенностей и требует подготовки. При вынужденной гемодилюции возможно применение периоперационной гемофильтрации и переливание компонентов донорской крови. Применение контроллера вакуум-ассистированного дренажа позволяет эффективно добиться адекватного оттока крови в АИК без повреждения клеточных элементов.

Литература

1. Konstantinides S.V. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014; 35(45): 3145–3151. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
2. Inoue H., Watanabe H., Okami H. et al. The Rate of Venous Thromboembolism Before and After Spine Surgery as Determined with Indirect Multidetector CT. *JB JS Open Access.* 2018; 3(3): e0015. doi: 10.2106/JBJS.OA.18.00015.
3. Cloney M.B., Hopkins B., Dhillon E.S., Dahdaleh N.S. The timing of venous thromboembolic events after spine surgery: a single-center experience with 6869 consecutive patients. *J. Neurosurg. Spine.* 2018; 28(1): 88–95. doi: 10.3171/2017.5.SPINE161399.
4. Morita Y., Ayabe K., Nurok M., Young J. Perioperative anesthetic management for renal cell carcinoma with vena caval thrombus extending into the right atrium: case series. *J. Clin. Anesth.* 2017; 36: 39–46. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.09.030.
5. Anyama B., Viswanath O., De La Cuesta C. et al. Emergent Surgical Embolectomy for Massive Pulmonary Embolism Causing Intraoperative Cardiac Arrest. *Ochsner J.* 2018; 18(2): 183–187. doi: 10.31486/toj.17.0067.
6. Neely R.C., Byrne J.G., Gosev I. et al. Surgical Embolectomy for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism in a Series of 115 Patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 100(4): 1245–1251; discussion 1251–2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.03.111.
7. Rosenberger P., Shernan S.K., Shekar P.S. et al. Acute hemodynamic collapse after induction of general anesthesia for emergent pulmonary embolectomy. *Anesth. Analg.* 2006; 102(5): 1311–1315. doi: 10.1213/01.ane.0000208970.14762.7f.
8. Bennett J.M., Pretorius M., Ahmad R.M., Eagle S.S. Hemodynamic instability in patients undergoing pulmonary embolectomy: institutional experience. *J. Clin. Anesth.* 2015; 27(3): 207–213. doi: 10.1016/j.jclinane.2014.10.007.
9. Goksedef D., Omeroglu S.N., Balkanay O.O. et al. Hemolysis at different vacuum levels during vacuum-assisted venous drainage: a prospective randomized clinical trial. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 60(4): 262–8. doi: 10.1055/s-0031-1280019.
10. Soliman R., Fouad E., Belghith M., Abdelmageed T. Conventional hemofiltration during cardiopulmonary bypass increases the serum lactate level in adult cardiac surgery. *Ann. Card. Anaesth.* 2016; 19(1): 45–51. doi: 10.4103/0971-9784.173019.

Конфликт интересов отсутствует

СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО КАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА У РЕБЕНКА 5 ЛЕТ

А.Д. Ефременко, С.А. Салимовская, А.Н. Иванов,
В.В. Валеев, М.В. Михеев, А.В. Артеменко*
ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ, Москва

A CASE STUDY OF SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC CALCULOUS CHOLECYSTITIS IN A 5-YEAR-OLD CHILD

A.D. Efremenko, S.A. Salimovskaya, A.N. Ivanov,
V.V. Valeev, M.V. Mikheev, A.V. Artemenko *
Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: andart@bk.ru

Аннотация

Авторы описывают клиническое наблюдение редко встречающегося хронического калькулезного холецистита у ребенка 5 лет, потребовавшего хирургического лечения.

Ключевые слова: холецистит, желчнокаменная болезнь, дети.

Abstract

The authors describe a rare case of chronic calculous cholecystitis that required surgery treatment in a 5-years-old patient.

Key words: cholecystitis in children, calculous cholecystitis in children.

Ссылка для цитирования: Ефременко А.Д., Салимовская С.А., Иванов А.Н., Валеев В.В., Михеев М.В., Артеменко А.В. Случай хирургического лечения хронического калькулезного холецистита у ребенка 5 лет. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 180-182.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — дистрофически-дисметаболическое заболевание гепатобилиарной системы, обусловленное нарушением обмена холестерина и/или билирубина и характеризующееся образованием конкрементов в желчных путях.

При образовании камней в желчном пузыре говорят о холецистолитиазе, в общем желчном протоке — о холедохолитиазе, во внутрипеченочных протоках — о внутрипеченочном холелитиазе.

Холелитиаз у детей является мультифакторным заболеванием.

Основное значение в камнеобразовании у детей придается наследственным факторам в сочетании с общими обменными нарушениями и аномалиями развития желчевыводящей системы. Формирование конкрементов у детей не сопровождается острым воспалительным процессом в желчном пузыре. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта являются факторами, способствующими развитию желчнокаменной болезни у детей.

В последние десятилетия отмечается рост частоты ЖКБ у детей. Среди детей до 7 лет мальчи-

ки болеют в 2 раза чаще, чем девочки. В возрасте от 7 до 9 лет соотношение мальчиков и девочек становятся 1:1, в 10-12 лет — 1:2, а в подростковом возрасте — 1:3 [3-4].

Клиническая картина желчнокаменной болезни у детей дошкольного возраста напоминает приступ гипертонической дискинезии желчевыводящих путей, а у старших детей протекает под маской эзофагита, хронического гастродуоденита, язвенной болезни.

Основным методом лечения желчнокаменной болезни у детей при неэффективности консервативной терапии является лапароскопическая холецистэктомия вследствие малой инвазивности методики и сокращения сроков реабилитации после оперативного вмешательства [1-2], что соответствует клиническим рекомендациям РФ по диагностике и лечению желчнокаменной болезни у детей от 2016 г.

- Детям до 3 лет выполнять оперативное лечение рекомендовано только при рецидивирующих болях в животе. В этом возрасте возможно спонтанное растворение конкрементов.

- Рекомендовано проведение планового оперативного вмешательства в возрасте от 4 до 12

лет, так как данный возраст является оптимальным. По немногочисленным клиническим наблюдениям удаление шокового органа в этом возрасте не приводит к нарушению функциональной способности печени и желчных путей, формированию постхолецистэктомического синдрома.

- В настоящее время хирургическое вмешательство рекомендовано проводить подросткам только по экстренным показаниям [3-4].

Приводим собственное наблюдение

Пациент А., 5 лет, поступил в детское хирургическое отделение ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ для планового оперативного лечения желчнокаменной болезни. Из анамнеза известно, что в возрасте 3 лет ребенок был госпитализирован в педиатрическое отделение с жалобами на боли в животе, при обследовании выявлены камни желчного пузыря. После выписки наблюдался педиатром в течение 2 лет, получал консервативную терапию препаратом урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк), диетотерапию. При контрольных ультразвуковых исследованиях камни желчного пузыря сохраняются, последнее исследование от 17.05.2018 г., заключение: печень не увеличена, желчный пузырь размером 69×27 см, овальной формы, ровные контуры, стенки не утолщены, определяются конкременты размером 1.43×0.56 см, внутри-внепеченочные протоки не расширены (рис. 1).

На протяжении 2 лет приступообразных болей в животе не было. Однако в течение последнего месяца после завтрака (обычно каша) или на голодный желудок жалобы на кратковременные боли в животе, легкая тошнота, которые купируются самостоятельно. Стул регулярный, оформленный.

При осмотре: язык обложен белесоватым налетом, суховат. Живот не вздут, симметричный, дыхательная экскурсия брюшной стенки не ограничена. При пальпации живот не напряжен, безболезненный в эпигастальной области и правом подреберье. Печень по краю реберной дуги. Симптомы Щеткина — Блюмберга, Раздольского, Керра, Грекова — Ортнера, Мерфи отрицательные. Опухолевидных образований в брюшной полости не определяется.

С учетом возраста ребенка, отсутствия динамики заболевания на фоне консервативной терапии сделан вывод о наличии показаний к хирургическому лечению, согласно рекомендациям РФ по диагностике и лечению желчнокаменной болезни у детей от 2016 г. Выполнено оперативное вмешательство: лапароскопическая хо-

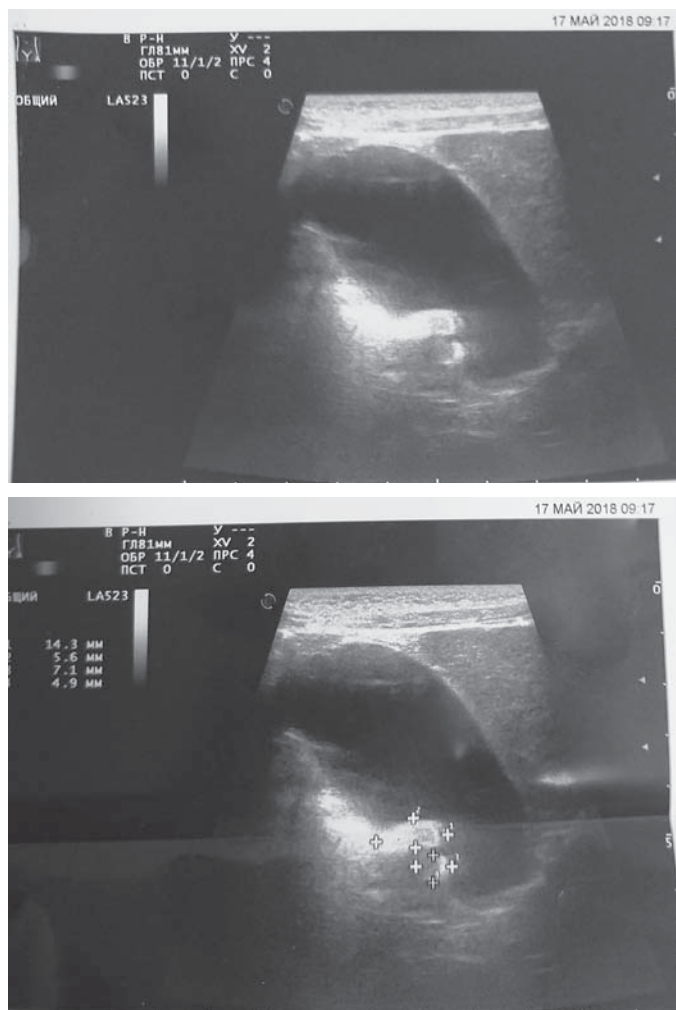


Рис. 1. УЗ-картина желчного пузыря по операции.

лецистэктомия под эндотрахеальным наркозом, после обработки операционного поля, наложен пневмоперитонеум над пупком 11 мм рт.ст. CO₂, введен троакар диаметром 5 мм. При ревизии желчный пузырь расположен в типичном месте, в небольших спайках, стенка утолщена. Введены дополнительно 3 троакара в правой подвздошной области, эпигастрии и подреберье. Мобилизованы шейка желчного пузыря, карман Гартмана, выделен треугольник Кало, клипированы пузырная артерия, пузырный проток, выполнена лапароскопическая холецистэктомия. Брюшная полость осушена. Страховочный дренаж в подреберье. Послеоперационный период протекал гладко. Страховочный дренаж удален на 1-е послеоперационные сутки. Проводилась антибактериальная (цефотаксим 70 мг/кг в сутки), симптоматическая терапия. Швы сняты на 7-е послеоперационные сутки.

По результатам гистологического заключения отмечается разрастание полей фиброзной ткани и лимфоплазмочитарная инфильтрация в слизистом и подслизистом слоях желчного пузыря — картина хронического холецистита.



Рис. 2. Фото пациента через 3 нед. после операции.

Выписан домой в удовлетворительном состоянии. На контрольном ультразвуковом исследовании органов брюшной полости через 3 нед. и 1 год после операции - печень не увеличена. Эхогенность и структура не изменены. Очаговые образования не определяются. Биохимические показатели крови (АЛТ, АСТ, белок, билирубин и его фракции) в пределах нормы.

На рис. 2 представлено фото пациента через 3 нед. после операции.

Данный клинический случай подтверждает эффективность современных щадящих хирургических методов лечения при неэффективности консервативной терапии желчнокаменной болезни у детей дошкольного возраста.

Обсуждение вопросов о тактике лечения ЖКБ, мнение педиатров, гастроэнтерологов относительно постхолецистэктомического синдрома.

Следует помнить о возрастных особенностях желчнокаменной болезни. При бессимптомном камненосительстве до 3 лет и в подростковом возрасте следует отдать предпочтение медикаментозной терапии, хирургическое лечение выполнять только при наличии рецидивирующего болевого синдрома. Плановое опе-

ративное вмешательство рекомендуется в возрасте от 4 до 12 лет, так как удаление шокового органа в этом возрасте не приводит к нарушению функциональной способности печени и желчных путей, формированию постхолецистэктомического синдрома [3].

В послеоперационный период дети наблюдаются во II группе здоровья еще 2 года с проведением противорецидивной терапии.

В случаях успешного литолиза желчных камней или лапароскопической холецистэктомии рецидивов камнеобразования не выявляется.

Современный этап развития эндовидеохирургии характеризуется разработкой и внедрением в клиническую практику целого направления минимально-инвазивных оперативных вмешательств, находящихся на стыке оперативной эндоскопии и лапароскопической хирургии.

Основными задачами этих хирургических технологий являются увеличение безопасности операции, снижение травматичности операционного доступа, достижение превосходного косметического результата, уменьшение послеоперационного болевого синдрома, ранняя реабилитация больных.

В настоящее время определились два основных направления развития этих операций:

1. Чреспросветные эндоскопические операции через естественные отверстия организма (влагалище, рот, задний проход, мочеиспускательный канал) - NOTES (Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery).

2. Одноинцизионные (однопортовые) операции SILS (SingleIncisionLaparoscopicSurgery) [5-6].

Оба эти направления перспективны и в детской практике при выборе метода холецистэктомии.

В настоящее время следует отдать предпочтение лапароскопической холецистэктомии ввиду малотравматичности метода по сравнению с открытым доступом. Приведенный клинический случай показывает, что лапароскопическая холецистэктомия является безопасным и эффективным методом лечения ЖКБ у детей.

Литература

1. Дронов А.Ф., Поддубный И.В., Залихин Д.В. Лапароскопическая холецистэктомия у детей. *Детская хирургия*. 1998; 2: 20-25 [Dronov A.F., Poddubny I.V., Zalikhin D.V. Laparoscopic cholecystectomy in children. *Pediatric surgery*. 1998; 2: 20-25. In Russian].
2. Shawn D.S., Walter S.A., Daniel J.O. Cholecystectomy in the Pediatric Population. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2008; 4: 127-130.

3. Клинические рекомендации: Желчнокаменная болезнь у детей. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2016. с. 21 [Clinical recommendations: Cholelithiasis in children. Ministry Of Health Of The Russian Federation. 2016. p. 21. In Russian].

4. Харитонова Л.А., Запруднов А.М. Желчнокаменная болезнь у детей. Учебное пособие по педиатрии для врачей первичного звена здравоохранения. М.: ГОУ ВПО РГМУ Росздрава; 2008. с. 56 [Kharitonova L.A., Zaprudnov A.M. Cholelithiasis in children textbook of paediatrics for doctors in primary care. Moscow: RSMU; 2008. p. 56. In Russian].

5. Swanström L.L., Khajanchee Y., Abbas M.A. Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery: The Future of Gastrointestinal Surgery. Perm. J. 2008; 12(2):42-7.

6. Decarli L.A., Zorron R., Branco A. et al. New hybrid approach for NOTES transvaginal cholecystectomy: preliminary clinical experience. Surg. Innov. 2009 Jun; 16(2): 181-6. doi: 10.1177/1553350609339375.

Конфликт интересов отсутствует

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации

I национальный конгресс Социально-значимые заболевания. Вызовы XXI века

20 – 21 апреля 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и Департамента здравоохранения города Москвы

**ЗАДАЧА КОНГРЕССА – ОБЪЕДИНИТЬ УСИЛИЯ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ
И РЕГИОНАЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ
ПРОБЛЕМ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

ПРОГРАММА КОНГРЕССА ПРЕДУСМАТРИВАЕТ РАБОТУ ПО СЕКЦИЯМ:

- ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- САХАРНЫЙ ДИАБЕТ
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТУБЕРКУЛЕЗ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
- ПРЕДРАКОВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА
- ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ
- ПСИХИЧЕСКИЕ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования
Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов
для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Поезд до ст. метро: Смоленская, Краснопресненская, Баррикадная.

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

Предварительная регистрация и дополнительная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по телефону: +7 (499) 728-06-38, электронной почте info@eecmedical.ru

EEC Medical
Educational Event Coordinator

