

КРЕМЛЕВСКАЯ МЕДИЦИНА. КЛИНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

№ 3, 2020 г.

Главный редактор: **Вербовой Д.Н.**, Москва

Заместитель главного редактора:

Бояринцев В.В., профессор, д.м.н., Москва

Ответственный секретарь: **Зубарев А.В.**,

профессор, д.м.н., Москва

KREMLIN MEDICINE JOURNAL

Journal of research and practice

No 3, 2020

Chief Editor: **Verbovoy D.N.** (Moscow)

Deputy Editor: **Boiarincev V.V.** (Moscow)

Executive Editor: **Zubarev A.V.** (Moscow)

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)
Баринин 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)
Девяткин 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.a.su

Web: www.kremlin-medicine.ru

Зав редакцией: А.П. Якушенкова.

Экспертный научный совет: И.К. Иосава, С.М. Крыжановский,
М.А. Берестовой

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
Kremlyovskaya Medicina. Clinichesky Vestnik

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)
Якушенкова А.П., д.м.н. (Москва)

(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.a.su

Web : www.kremlin-medicine.ru

Managing Editor: A. Yakushenkova

Scientific Expert Group: I. Iosava, S. Kryzhanovskiy, M. Berestovoy

Adress: Marshala Timoshenko str., 19 -1 A. Moscow, 121359, Russia

CONTENTS

No 3, 2020

Original article

Oinotkinova O.Sh., Maslennikova O.M., Larina V.N., Rzhetskaya E.V., Syrov A.V., Dedov E.I., Kryukov E.V., Esin E.V., Zhuravleva M.V., Voevoda M. I., Spassky A.A., Shakhnovich P.G., Demidova T.Yu.

- 5** An agreed expert position on the diagnosis and treatment of fulminant myocarditis under COVID-19 pandemics

Brazhnik V.A., Zubova E.A., Averkova A.O., Minushkina L.O., Khasanov N.R., Kosmacheva E.D., Chichkova M.A., Guliev R.R., Zateyshchikov D.A.

- 19** Age-related differences in the disease course and risk factors for unfavorable outcomes in patients with acute coronary syndrome

Kutepov D.E., Pasko V.G., Gavrilov S.V., Khashukoeva I.Kh.

- 27** Extracorporeal detoxification techniques applied in COVID-19 patients

Gorbatova E.A., Kozlova M.V., Lobacheva E.V.

- 33** Detection of malignization processes in precancerous lesions in the oral mucous

Sukhorukikh M.O., Kozlova M.V., Babanin V.S., Rzhetskaya L.V.

- 38** Dental status of patients with postmenopausal osteoporosis treated with bisphosphonates

Zelenina T.A., Salukhov V.V., Zemlianoi A.B., Malugina O.F., Zheleznyak S.G.

- 44** Menopausal hormonal therapy in women with diabetic polyneuropathy

Kondrakhov S.V., Stepanyan M.A., Nazarenko A.G., Artyomenkova E.Yu., Kadin L.A., Kalyuzhny V.G., Kugushev I.O., Golovanov A.I., Gladkov I.V.

- 48** Percutaneous radiofrequency neurotomy in patients with trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis

Akhapkin R.V., Faizulloev A.Z.

- 54** The structure of cognitive impairments in patients with non-psychotic depressive disorders

Kryzhanovskiy S.M., Petukhova S.V.

- 65** Adherence to medication cycles in patients with uncomplicated diverticular disease

СОДЕРЖАНИЕ

№ 3, 2020

Оригинальная статья

Ойноткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Ржевская Е.В., Сыров А.В., Дедов Е.И., Крюков Е.В., Есин Е.В., Журавлева М.В., Воевода М.И., Спасский А.А., Шахнович П.Г., Демидова Т.Ю.

- 5** Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19

Бразжник В.А., Зубова Е.А., Аверкова А.О., Минушкина Л.О., Хасанов Н.Р., Космачева Е.Д., Чичкова М.А., Гулиев Р.Р., Затеищиков Д.А.

- 19** Возрастные различия в особенностях течения и факторах риска неблагоприятного исхода у больных с острым коронарным синдромом

Кутепов Д.Е., Пасько В.Г., Гаврилов С.В., Хашукоева И.Х.

- 27** Опыт применения экстракорпоральных методов детоксикации у больных COVID-19

Горбатова Е.А., Козлова М.В., Лобачева Е.В.

- 33** Выявление малигнизации предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта

Сухоруких М.О., Козлова М.В., Бабанин В.С., Ржевская Л.В.

- 38** Состояние стоматологического статуса пациенток с постменопаузальным остеопорозом, получавших терапию бисфосфонатами

Зеленина Т.А., Салухов В.В., Земляной А.Б., Малыгина О.Ф., Железняк С.Г.

- 44** Менопаузальная гормональная терапия у женщин с диабетической полинейропатией

Кондрахов С.В., Степанян М.А., Назаренко А.Г., Артёменкова Е.Ю., Кадин Л.А., Калужный В.Г., Кугушев И.О., Головнев А.И., Gladkov I.V.

- 48** Перкутанная радиочастотная невротомия у пациентов с невралгией тройничного нерва, ассоциированной с рассеянным склерозом

Ахапкин Р.В., Файзуллоев А.З.

- 54** Структура когнитивных нарушений у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами

Крыжановский С.М., Петухова С.В.

- 65** Исследование приверженности к курсовой терапии у больных с неосложнённым течением дивертикулярной болезни

Котельникова А.В., Кукшина А.А., Тихонова А.С.,
Ткаченко Г.А.

72 Приверженность к лечению как предиктор эффективности включения технологий VR и AR в психологическое сопровождение пациентов с нарушением двигательных функций в процессе медицинской реабилитации

Зайцев Н.В., Мударисов Т.А., Мацко А.Е., Сачков Д.В.

82 Результаты клинического исследования препарата Реналоф у пациентов с мочекаменной болезнью

Обзорная статья

Иосава И.К., Суворова Н.Н., Савина Н.М.

87 Предикторы прогноза перипартальной кардиомиопатии: современное состояние проблемы

Зотова И.В.

98 Патогенез тромбоза левого предсердия при фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы

Петракова Е.С., Савина Н.М., Молочков А.В.

107 Факторы риска и прогнозирование развития ранней послеоперационной фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования

Коков А.Н., Брель Н.К., Масенко В.Л., Дылева Ю.А.,
Груздева О.В.

115 Периваскулярная жировая ткань и методы ее неинвазивной оценки

Хан М.А., Гусакова Е.В., Иванова И.И., Филатова Е.В.,
Петрова М.С.

123 Современные технологии медицинской реабилитации в педиатрии

Клинические рекомендации

Божедомов В.А., Машина М.А., Шарапова Е.И.,
Камалов А.А.

129 Репродуктивная андрология сегодня: что следует знать гинекологам-репродуктологам?

Мещеряков А.А., Пасечник И.Н., Крылов В.В.

138 Респираторная и нутритивная поддержки: как их совместить?

Kotelnikova A.V., Kukshina A.A., Tihonova A.S.,
Tkachenko G.A.

72 Adherence to treatment as a predictor of the effectiveness of including VR and AR technologies in the psychological support of patients with movement disorders in medical rehabilitation

Mudarisov T.A., Zaycev N.V., Matsko A.E., Sachkov D.V.

82 Clinical assessment of the effectiveness of preparation Renalof in patients with urolithiasis

Review

Iosava I.K., Suvorova N.N., Savina N.M.

87 Predictors of peripartum cardiomyopathy outcomes: state-of-art of the problem

Zotova I.V.

98 Pathogenesis of left atrial thrombosis in the atrial fibrillation: state-of-art of the problem

Petrakova E.S., Savina N.M., Molochkov A.V.

107 Risk factors and prognosis of early postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting

Kokov A.N., Brel N.K., Masenko V.L., Dyleva Yu.A.,
Gruzdeva O.V.

115 Perivascular adipose tissue and its noninvasive assesement

Khan M.A., Gusakova E.V., Ivanova I.I., Filatova E.V.,
Petrova M.S.

123 Modern technologies of medical rehabilitation in pediatrics

Clinical recommendations

Bozhedomov V.A., Mashina M.A., Sharapova E.I.,
Kamalov A.A.

129 State-of-art of reproductive andrology : what should fertility specialists know?

Meshcheryakov A.A., Pasechnik I.N., Krylov V.V.

138 Respiratory and nutrition support: how to combine them?

Clinical case

Kozhokaru A.B., Shmyrev V.I., Orlova A.S., Ustinskaja S.A.

144 Comorbidity and epilepsy in clinical practice: a case report

Stepanyan M.A., Kondrakhov S.V., Artemenkova E.Yu., Smolina L.L., Kadin L.A., Kaliuzhnyi V.G., Kugushev I.O.

150 Neurosurgical treatment of brain stem cavernous malformations

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

Клинический случай

Кожокару А.Б., Шмырев В.И., Орлова А.С., Устинская С.А.

144 Коморбидность и эпилепсия в клинической практике: описание клинического случая

Степанян М.А., Кондрахов С.В., Артеменкова Е.Ю., Смолина Л.Л., Кадин Л.А., Калюжный В.Г., Кугушев И.О.

150 Нейрохирургическое лечение кавернозных мальформаций ствола головного мозга

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 03.09.2020 г.
Подписано в печать 28.09.2020 г.
Формат 62x94 1/8. Бумага мелов. Печать офсетная.
Авт. листов 10,1. Усл -печ. листов 12. Тир. 1000. Зак. 59
Лицензия ПД № 00987 от 6 марта 2001 г.
Полиграфическое исполнение журнала —
ООО «Печатный салон ШАНС»

ISSN 1818-460X



СОГЛАСОВАННАЯ ЭКСПЕРТНАЯ ПОЗИЦИЯ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ФУЛЬМИНАНТНОГО МИОКАРДИТА В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

О.Ш. Ойноткинова^{1,2,3,6}, О.М. Масленникова², В.Н. Ларина³, Е.В. Ржевская⁴, А.В. Сыров⁵, Е.И. Дедов³, Е.В. Крюков⁶, Е.В. Есин², М.В. Журавлева⁷, М.И. Воевода⁸, А.А. Спасский³, П.Г. Шахнович⁶, Т.Ю. Демидова³

¹ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» ДЗМ, Москва,

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

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

МЗ РФ, Москва,

⁴ФГБУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, Москва,

⁵ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №6» ДЗМ, Москва,

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

⁷ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва,

⁸ФГБУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»

Академии наук Российской Федерации, Новосибирск

AN AGREED EXPERT POSITION ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FULMINANT MYOCARDITIS UNDER COVID-19 PANDEMICS

O.Sh. Oinotkinova^{1,2,3,6}, O.M. Maslennikova², V.N. Larina³, E.V. Rzhetskaya⁴, A.V. Syrov⁵, E.I. Dedov³, E.V. Kryukov⁶, E.V. Esin², M.V. Zhuravleva⁷, M.I. Voevoda⁸, A.A. Spassky³, P.G. Shakhnovich⁶, T.Yu. Demidova³

¹Research Institute of health organization and medical management, Moscow, Russia,

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

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia,

⁴Polyclinic № 1 of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

⁵Consulting and diagnostic center № 6, Moscow, Russia,

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

⁷Sechenov University, Moscow, Russia,

⁸Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

E-mail: olga-oinotkinova@yandex.ru

Аннотация

Представлено российское экспертное консенсусное заявление по диагностике и лечению фульминантного миокардита (ФМ), подготовленное Национальным обществом по изучению проблем липидологии и ассоциированных метаболических заболеваний, Межрегиональным обществом внутренней, спортивной и профилактической терапии, основанное на клинических рекомендациях Российского кардиологического общества, данных китайского клинического исследования (NCT03268642), экспертных рекомендациях по клиническому лечению повреждений миокарда, связанных с новой коронавирусной инфекцией, Национального гериатрического клинического медицинского исследовательского центра, отделения сердечно-сосудистых заболеваний китайского гериатрического общества, отделения кардиологии Пекинской Медицинской Ассоциации. Обсуждаются вопросы патогенеза, диагностики и лечения повреждения миокарда и ФМ у больных, инфицированных SARS-CoV-2 в условиях пандемии COVID-19. Представлены клинические особенности и диагностические критерии ФМ, комплексная схема лечения повреждения миокарда и ФМ, направленная на поддержание жизнедеятельности в условиях COVID-19. Предложенный протокол ведения пациентов с повреждением миокарда, инфицированных SARS-CoV-2, адаптирован с учетом клинического опыта работы китайских экспертов с таким контингентом больных, а протокол по антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии предложен Медицинским центром МГУ.

Ключевые слова: COVID-19, вирус SARS-CoV-2, повреждение миокарда, фульминантный миокардит, цитокиновый шторм.

Abstract

The article presents the Russian expert consensus statement on the diagnosis and treatment of fulminant myocarditis (FM). This statement has been prepared by National Society on Lipidology and Associated Metabolic Diseases, Interregional Society of Internal, Sports and Preventive Therapy based on the clinical guidelines of Russian Cardiology Society and database of Chinese

clinical research ((NCT03268642), on expert recommendations on the clinical care of myocardium disorders associated with a new corona viral infection which were developed by National Geriatrics Clinical Center as well as by the cardio-vascular department of Chinese Geriatric Society and cardiologic department of Beijing Medical Association. The authors discuss pathogenesis, diagnostics and treatment of myocardium disorders in FM in patients infected with SARS-CoV-2 under COVID-19 pandemics. The authors also propose a protocol for treating patients infected with SARS-CoV-2 and having myocardium disorders. The protocol uses clinical experience of Chinese experts who worked with such groups of patients. The protocol on anticoagulant and anti-platelet therapy was proposed by the Medical Center of Moscow State University.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2 virus, myocardial disorders, fulminant myocarditis, cytokine storm

Ссылка для цитирования: Ойроткинова О.Ш., Масленникова О.М., Ларина В.Н., Ржевская Е.В., Сыров А.В., Дедов Е.И., Крюков Е.В., Есин Е.В., Журавлева М.В., Воевода М.И., Спасский А.А., Шахнович П.Г. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 5-19.

В современных условиях мировой пандемии вируса SARS-CoV-2 вопросы патогенеза и лечения COVID-19 являются приоритетным направлением. Неспецифичность и гетерогенность клинической картины COVID-19 затрудняют своевременную диагностику заболевания и неизбежно приводят к быстрому прогрессированию симптомов с развитием тех или иных осложнений, нередко угрожающих жизни. К числу актуальных вопросов относится предположение, выдвинутое китайскими экспертами, о новом звене в патогенезе COVID-19 и влиянии вируса SARS-CoV-2 на повреждение миокарда с развитием фульминантного миокардита (ФМ).

В условиях настоящей пандемии тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом (SARS-CoV-2), следует рассматривать в качестве предиктора и потенциально источника повреждения миокарда и развития ФМ. По данным разных авторов, при COVID-19 острое повреждение миокарда возникает от 12 до 28-30%. У пациентов с повреждением миокарда, связанным с коронавирусной пневмонией, необходимо обращать внимание на конкретные клинические проявления и симптомы, а также специфические анализы для определения повреждения миокарда и выбора лечения.

1. Определение повреждения миокарда, обусловленного коронавирусной SARS-CoV2 - инфекцией при COVID-19

Фульминантный миокардит при COVID-19 - молниеносное тяжелое воспалительное повреждение сердечной мышцы вирусом SARS-CoV2, опосредованное повреждающим действием ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), с системным воспалительным ответом через иммунные механизмы, цитокиновый шторм, с макро- и микроваскулярным поражением тканей сердца, развитием гипоксии и дисфункции миокарда со стремительно развивающейся острой сердечной недостаточностью (ОСН), гипотен-

зией, кардиогенным шоком и/или жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, проявляющееся повышением маркеров повреждения миокарда (сывороточный тропонин I/T (сTnI/сTnT)) выше 99-го перцентиля и воспаления. Дебют болезни всегда внезапный [1-6], летальность может достигать 50-70% на ранней стадии заболевания [7, 8-10].

Рекомендации. Риск развития ФМ должен быть оценен у всех пациентов с пневмонией, поступивших в больницу с COVID-19.

Причины смертности больных COVID-19: в 53% дыхательная недостаточность, в 33% сочетание дыхательной и сердечной недостаточности, в 7% сердечная недостаточность.

По данным китайского центра по контролю и профилактике заболеваний, основанных на достаточно большой серии случаев COVID-19, общий коэффициент летальности составляет 2,3% (1023 случая смерти среди 44 672 подтвержденных случаев).

Предикторы неблагоприятного прогноза

Возраст старше 65 лет (летальность 3-11%).

Мужской пол (летальность 3,6% у мужчин против 1,6% у женщин).

Сопутствующие заболевания:

- сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (летальность 10,5%);
- заболевания легких (летальность 6,3%);
- сахарный диабет (летальность 7,3%);
- злокачественные новообразования (летальность 7,2%).

Предшествующая иммуносупрессивная терапия.

Полиорганная недостаточность.

Факторы, участвующие в развитии повреждения миокарда и ФМ

Точный патофизиологический механизм повреждения миокарда и развития фульминантного миокардита вследствие COVID-19 полностью не изучен. При этом не менее чем у 35% пациентов с

тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса (SARS-CoV) в миокарде был обнаружен положительный геном SARS-CoV, что повышает вероятность прямого повреждения кардиомиоцитов вирусом SARS-CoV-2 и может иметь тот же механизм, что и SARS-CoV, поскольку два вируса очень гомологичны по геному. Следует рассматривать несколько механизмов, участвующих в повреждении миокарда и развитии ФМ при инфицировании вирусом SARS-CoV-2.

1. SARS-CoV - опосредованное воспаление и повреждение миокарда вследствие пониженной регуляции миокардиального АПФ2, обладающего карбоксимонопептидазным действием. АПФ2 может быть основным патофизиологическим механизмом повреждения и дисфункции миокарда. АПФ2 функционирует в качестве рецептора коронавируса «тяжелого острого респираторного синдрома» (SARS-CoV) и, взаимодействуя с SARS-CoV, обуславливает воспаление и повреждение миокарда в сочетании с понижающей регуляцией миокардиального АПФ2МРНК и потерей белка АПФ2. Экспрессия АПФ2 ограничена главным образом эндотелиальными клетками артерий, артериол и венул в различных органах, включая сердце, легкие и почки. У пациентов, умерших от SARS, наличие SARS-CoV в сердце было связано с большей инфильтрацией макрофагов и повреждением миокарда в сочетании со снижением экспрессии белка АПФ2 в миокарде.

2. Вирусная инфекция сопровождается прямым повреждением сосудистой стенки и развитием эндотелиальной дисфункции, реактивным выплеском большого количества цитокинов и воспалительных факторов. В ответ на вирусную инфекцию происходит активация клеточного и гуморального иммунного ответа. Дисбаланс ответов T-helper 1 и T-helper 2 приводит к цитокиновому шторму и ряду иммунных реакций, стимулируются инфильтративные воспалительные и тканевые клетки, такие, как интерлейкин-1 или -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), эндотелиальные адгезионные молекулы, а также фактор некроза опухоли α (TNF α), развивается локальная клеточная токсемия миокарда с системным повреждением кардиомиоцитов. Таким образом, миокард повреждается в результате последующей цитотоксической и антиген-антительной реакции.

3. Токсемия, гипоксемия, дыхательная недостаточность влекут за собой дисбаланс в кислородном обеспечении миокарда и сопровождаются развитием шока/гипотензии или тяжелой артериальной гипертензии, стойкой аритмии, брадикардии. Сердечно-сосудистые причины: со-

путствующие хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз, ИБС, кардиомиопатия, тромбоэмболия легочной артерии. У больных с атеросклеротическим процессом и ИБС образование воспалительных цитокинов на фоне SARS-CoV2 усугубляет повреждение кардиомиоцитов вследствие нарушений микро- и макроциркуляции, вирусной блокады транскапиллярного звена и сопровождается эндотелиальной дисфункцией, дестабилизацией атеросклеротической бляшки с ее разрывом и развитием микротромбозов, уменьшением коронарного кровотока, снижением снабжения миокарда кислородом и энергетическим дефицитом на уровне митохондрий и миофибрилл, снижением сократительной способности миокарда и развитием нарушений ритма. В этих условиях пациенты с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом находятся в зоне экстремального сердечно-сосудистого и полиорганного риска и среди них наиболее высока вероятность летальных исходов.

Системные заболевания: сепсис, нарушение функции почек и печени, сахарный диабет отягощают течение ФМ.

От 7 до 28% пациентов с COVID-19 имеют различные формы миокардиального повреждения. По данным уханьских врачей, 14,2% из 52 пациентов имели повышение уровня сTnI и сTnT, также описан 191 пациент с повышенным сTnI или сTnT. Это позволяет выделить два блока: 1 – ый блок – пациенты с функционально незначимым повреждением миокарда, когда отмечается незначительное изолированное повышение тропонина без функциональных нарушений, отсутствуют те или иные изменения на ЭКГ, ЭхоКГ; 2 – ой блок – пациенты с отягощенным соматическим анамнезом и клинически значимым повреждением миокарда с клиникой ФМ, повышенным тропонин-тестом, теми или иными изменениями на ЭКГ, сниженной фракцией выброса на ЭхоКГ.

Клинические варианты поражения миокарда при COVID-19

В 7% случаев развивается миокардит с ОШН по данным аутопсийного исследования.

Острое повреждение миокарда возникает от 12 до 28% случаев [11, 12].

В 33% случаев сочетанное повреждение миокарда способствовало ухудшению течения заболевания, приводя к развитию фатальных событий.

Острый коронарный синдром (ОКС).

Частота нарушений ритма сердца у симптомных пациентов с COVID-19 составляет 7-17%: желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков (ЖТ/ФЖ) - в 5,9% случаев среди госпи-

тализированных пациентов, у пациентов с повышением уровня тропонина – до 17,3% случаев.

Диагностические критерии повреждения миокарда

Симптомы и клинические признаки повреждения миокарда, связанные с COVID-19

1. Пациенты с клиническими признаками повреждения миокарда имеют различную выраженность манифестации. Симптомы неспецифичны: сердцебиение, затрудненное дыхание, одышка, боли в груди, головокружение, сильная слабость и потеря аппетита, преходящие изменения на ЭКГ. Следует обращать внимание на симптомы обморока [4, 33, 35].

2. Характерны лихорадка выше 38°C, заложенность носа, фарингит, кашель, диарея. Эти симптомы могут длиться в течение 3-5 дней или дольше и обычно игнорируются пациентами и даже врачами, хотя являются важными подсказками при диагностике миокардита, поэтому важен тщательный сбор анамнеза.

3. Быстрое, в течение короткого времени, прогрессирование и развитие симптомов тяжелой сердечной недостаточности или недостаточности кровообращения, проявляющейся в виде гипотензии и кардиогенного шока, а также жизнеугрожающих аритмий.

4. В течение 2 нед эта форма миокардита может завершиться либо полным выздоровлением и восстановлением функции левого желудочка, либо (значительно реже) быстрым прогрессированием сердечной недостаточности, стойкой гипотонией и летальным исходом.

По данным европейских клиник, у 72% пациентов имеется одышка, у 32% – боль в груди и у 18% – аритмии [7]. По данным больницы Тунцзи, в Ухане 90% пациентов поступают с одышкой, а 10% – из-за синкопе или после сердечно-легочной реанимации. Артериальное давление: гипотензия развивается очень часто из-за тяжелой сердечной дисфункции и аномальной сосудистой реактивности на фоне общей токсической реакции. Дыхание: тахипноэ (более 30 дыхательных движений в минуту), угнетение дыхания (может быть менее 10 дыхательных движений в минуту в тяжелых случаях) и нарушение насыщения артериальной крови кислородом (часто ниже 90%, может достигать 40-50%).

Аритмии возникают у 16,7% госпитализированных больных с COVID-19 и пневмонией. Частота сердечных сокращений (ЧСС): тахикардия (часто более 120 уд/мин) или брадикардия (менее 50 уд/мин). Синусовая тахикардия, особенно в ночное время, является одним из наиболее

очевидных признаков повреждения миокарда. ЧСС может превышать 100 уд/мин, а может быть и выше 160 уд/мин. Тахикардия и увеличение ЧСС непропорциональны повышению температуры тела (часто >10 ударов в минуту на один градус Цельсия), что не очень специфично, но это важная деталь при постановке диагноза ФМ, обусловленного COVID-19 [32].

Клинические проявления ФМ

Острая боль в груди, перикардит или псевдоишемия.

Впервые возникшая (от нескольких дней до 3 мес) одышка или ее усиление в покое или при нагрузке и/или утомляемость или её усиление с признаками лево- и/или правожелудочковой недостаточности или без таковых.

Ощущение сердцебиения, и/или симптомы аритмии неясного генеза и/или синкопе, и/или предотвращенная внезапная сердечная смерть.

Кардиогенный шок неясного генеза.

Клинически заподозрить миокардит позволяет наличие ≥ 1 клинического признака и соответствие ≥ 1 диагностическому критерию из разных категорий в отсутствие:

1. ИБС, выявленной в ходе коронарографии (стеноз коронарных артерий $\geq 50\%$).

2. Известного сердечно-сосудистого заболевания или внесердечных причин, которые могли привести к данной картине (болезни клапанов, врожденные пороки сердца, гипертиреозидизм и т.д.).

Чем большему числу критериев соответствует рассматриваемый случай, тем выше должна быть настороженность врача в отношении миокардита.

Исследование области сердца. Границы сердца обычно нормальные. Из-за снижения сократительной способности тоны сердца глухие, можно услышать третий дополнительный тон, ритм галопа. Из-за дисфункции левого желудочка или осложненной пневмонии в легких выслушиваются влажные хрипы. Правожелудочковая сердечная недостаточность встречается редко.

Рекомендации. Рассмотреть возможность повреждения миокарда и развития ФМ независимо от возраста у пациентов с дыхательной недостаточностью и пневмонией, внезапным ухудшением самочувствия, снижением артериального давления, с сопутствующими ССЗ на фоне COVID-19.

II. Лабораторный контроль

Клинические анализы крови

Количество нейтрофилов и их соотношение в начале заболевания может не изменяться или

через 2-3 дня повышаться, свидетельствуя о присоединении бактериальной инфекции. Стойкое снижение количества нейтрофилов указывает на плохой прогноз. Снижение числа тромбоцитов вследствие миелосупрессии имеет неблагоприятный прогноз. Лейкоцитоз является маркером присоединения бактериальной инфекции. Скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка (СРБ) могут повышаться, но не являются специфическими признаками.

Маркеры повреждения миокарда

1. Повышение уровня тропонин-теста (сTnI или сTnT) >99 процентиля (>28 нг/мл).

2. Повышение миокардиальных ферментов - креатинкиназы или изофермента креатинкиназы, лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и миоглобина.

3. Резкое повышение мозгового натрийуретического пептида (BNP или NT-BNP), что свидетельствует о тяжелом повреждении миокарда. При остром повреждении миокарда на фоне коронавирусной инфекции у 13 пациентов (25,0%) имелся повышенный уровень BNP (>100 нг/л) [41].

Воспалительные маркеры

Увеличивается уровень цитокинов, включая ФНО, ИЛ-10, ИЛ-6, ИЛ-1, и молекул эндотелиальной адгезии.

Прогностическое значение определения маркеров повреждения миокарда

Повышение уровня сTnI или сTnT выявлено у 20% пациентов с COVID-19. Для этой группы характерны:

- более высокий уровень лейкоцитов, СРБ, прокальцитонина;
- более низкий уровень лимфоцитов;
- более тяжелое течение (ОРДС в 58,5% против 14,7%);
- повышение D-димера [39].

Примечание. О чем может свидетельствовать повышение сTnI или сTnT у пациентов с COVID-19?

• Повышение и/или понижение уровня тропонина часто встречается у пациентов с острыми респираторными инфекциями и коррелирует со степенью тяжести заболевания. Изменение уровня тропонина может наблюдаться при COVID-19, особенно при использовании высокочувствительных методов его определения сTnI или сTnT.

• Повышение уровня высокочувствительных сTnI или сTnT при COVID-19 может быть обусловлено миокардитом, в частности, в случаях, когда он манифестирует с острой левожелудоч-

ковой недостаточности. Это может быть связано с высокой плотностью рецепторов АПФ2, с которыми связывается SARS-CoV-2, в миокарде.

• Всегда существует риск развития инфаркта миокарда (ИМ) 1-го типа в результате разрыва бляшки, который может быть спровоцирован инфекцией, а также ИМ 2-го типа при несоответствии потребности миокарда в кислороде и его доставки. Для диагностики ИМ необходимо учитывать не только повышение или снижение уровня сTnI или сTnT, но и клинические проявления инфаркта и изменения на ЭКГ.

• Аномальный уровень сTnI или сTnT не является эквивалентом диагноза миокардит или ИМ.

III. Серологическое тестирование

Специфичные к CoV-19 антитела IgM дают положительный результат через 3-5 дней после появления симптомов. Титр антител IgG повышается в 4 раза или более в фазе восстановления по сравнению с острой фазой, что может помочь в ранней диагностике ФМ вследствие инфицирования SARS-CoV2.

IV. ЭКГ/Холтеровское мониторирование/стресс-тесты

В ходе ЭКГ в 12 отведениях/Холтеровского мониторирования/стресс-тестов выявление новых патологических изменений в виде атриовентрикулярной блокады I-III степени или блокады ножки пучка Гиса, изменения ST/T (с подъемом сегмента ST или без, инверсия зубца T), остановки синусового узла (синус-арест), желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков и асистолии, фибрилляции предсердий, снижения высоты зубца R, задержки межжелудочкового проведения (расширение комплекса QRS > 120 мс), патологического зубца Q, низкого вольтажа, частой желудочковой экстрасистолии (ЖЭС), наджелудочковой тахикардии. Низкоамплитудная ЭКГ, особенно прекардиальных отведений, является признаком диффузного и тяжелого миокардиального повреждения. Распространены изменения сегментов ST-T, отражающие аномальную реполяризацию миокарда. Некоторые пациенты могут иметь изменения на ЭКГ, сходные с типичным острым инфарктом миокарда (ОИМ), такие как специфическое дугообразное повышение сегмента ST. Следует обратить внимание на то, что ЭКГ переменна, поэтому всем пациентам с ФМ должен проводиться постоянный мониторинг ЭКГ.

Из 138 госпитализированных больных с коронавирусной пневмонией аритмии зарегистриро-

ваны у 16,7%, а при остром поражении миокарда - у 7,2% больных [5].

V. Функциональные и структурные изменения при визуализационных исследованиях сердца (ЭхоКГ)

Впервые возникшие и необъяснимые другими причинами структурные и функциональные изменения в правом и/или левом желудочке (в том числе случайно выявленные у бессимптомных пациентов):

1. Локальное нарушение сократимости стенки желудочка или нарушение глобальной систолической или диастолической функции с дилатацией желудочков или без нее, с перикардальным выпотом (гидроперикард наблюдается в 15% случаев) или без такового, с внутрисполостными тромбами или без таковых [8]. Снижение сократительной способности миокарда с резким снижением фракции выброса сердца - иногда до 10%. Может повышаться соотношение между ранней скоростью митрального притока и ранней диастолической скоростью митрального кольца (E/e'), что указывает на снижение диастолической функции, но оно возвращается к норме в течение нескольких дней по мере улучшения состояния пациента.

2. Диффузное снижение подвижности стенки желудочка вследствие снижения сократительной способности миокарда, обусловленного тяжелым диффузным воспалением, - ранний признак ФМ. Быстрое прогрессирование повреждения миокарда происходит на ранней стадии.

3. Изменения в размерах полостей сердца: сохраняются нормальными или незначительное увеличение, в редких случаях видны увеличенные полости левого желудочка. Отсутствие выраженной дилатации камер сердца, отек миокарда.

4. Толщина межжелудочковой перегородки или стенки левого желудочка может увеличиваться в результате воспалительного отека миокарда. Может визуализироваться утолщенная или истонченная стенка желудочков, пониженная эхогенность, вновь регистрируемая митральная регургитация и повышение давления в легочных артериях и т.д. [40].

5. Движение стенки желудочка может демонстрировать аномалии из-за асимметрии или неравномерного воспаления и повреждения миокарда. Все эти изменения могут вернуться к норме в течение 1,5-2 нед при эффективном лечении [13]. При наличии прикроватной ЭхоКГ рекомендовано выполнять исследование каждый день или несколько раз в день, чтобы обеспечить динамическую оценку сократительной функции миокарда.

VI. Тканевая характеристика при МРТ сердца

Отек и/или наличие очагов отсроченного контрастирования гадолинием, характер которых типичен для миокардита.

VII. Рентгенография грудной клетки

Увеличение корней легких, увеличенные верхние легочные тени и нечеткие легочные поля указывают на легочный застой или отек легких, вызванный дисфункцией левого желудочка. При остром альвеолярном отеке легких бабочковидные корни легких и большая площадь сливных теней в легочных полях. Так называемое «белое легкое» может наблюдаться, когда состояние осложняется альвеолярным пневмонитом с легочным застоем вследствие выраженной сердечной недостаточности. Все поле легких инфильтрировано воспалительными клетками, и при прогрессировании развивается тяжелое диффузное поражение, коррелирующее с развитием респираторного дистресс-синдрома и гипоксемии. Может наблюдаться плевральный выпот и междолевое утолщение плевры. При наличии пневмонита тень сердца небольшая или слегка увеличена.

VIII. Коронарная ангиография (КА)

КА рекомендуется для дифференциации ФМ от ОИМ. Хотя КА инвазивный метод и несет в себе риск смерти, ретроспективный анализ современных данных не показывает увеличения смертности при срочной ангиографии. При этом следует использовать меньше контрастного вещества, чтобы избежать его ингибирующего действия на сократимость сердца.

Алгоритм обследования больных с недавно возникшей сердечной недостаточностью

- ЭКГ при появлении жалоб на перебои в работе сердца, боли и дискомфорт в области сердца, эпизоды слабости и головокружения, синкопальные состояния.
- Лабораторный мониторинг: сTnI или сTnT, NT-proBNP, D-димер, глюкоза, фибриноген, СРБ, ферритин.
- ЭхоКГ с использованием СИЗ.
- ЧПЭхоКГ заменить КТ сердца.
- КТ коронарография показана при остром развитии СН при низкой-промежуточной предтестовой вероятности ИБС, когда данные КТ могут повлиять на тактику ведения.
- МРТ сердца с контрастным усилением рутинно не рекомендована у лиц с COVID-19.
- Выявление МР-критериев миокардита не может служить основанием для изменения/ интенсификации терапии.

Рекомендации по диагностике фульминантного миокардита при COVID-19

Дополнительные исследования	Рекомендации
Лабораторные анализы	1. Всем пациентам с клиническим подозрением на фульминантный миокардит необходимо определить наличие биомаркеров повреждения миокарда. Это важный показатель для оценки повреждения миокарда и эффективности лечения 2. Всем пациентам с клиническим подозрением на фульминантный миокардит необходимо определять BNP или NT-BNP в динамике. Это важный показатель для оценки повреждения миокарда и эффективности лечения 3. Рекомендуется общий клинический анализ крови и анализ газов артериальной крови, определение ЛДГ, электролитов, показателей функции печени и почек. Также рекомендуется определять биомаркеры воспаления, такие как СОЭ и СРБ 4. Тест на наличие аутоантител к миокарду может быть рассмотрен
ЭКГ	5. Всем пациентам с клиническим подозрением на фульминантный миокардит необходимо регистрировать ЭКГ в 12 отведениях в динамике
Рентген грудной клетки /КТ	6. Все пациенты с клиническим подозрением на фульминантный миокардит должны пройти рентгенологическое исследование грудной клетки. Пациентам с нестабильной гемодинамикой или невозможностью двигаться можно провести исследование передвижным рентгеновским аппаратом. КТ грудной клетки возможно провести при стабильном состоянии. При необходимости проводится в динамике
Эхокардиограмма	7. Всем пациентам с клиническим подозрением на фульминантный миокардит необходимо провести прикроватную ЭхоКГ 8. ЭхоКГ должна проводиться у постели больного несколько раз в день для контроля изменения сердечной функции, наблюдения за прогрессированием заболевания и оценки прогноза
Коронарная ангиография	9. Неотложная КА должна проводиться для дифференциальной диагностики миокардита и острого инфаркта миокарда при наличии изменений сегмента ST на ЭКГ, особенно у пожилых пациентов.
Инвазивный гемодинамический мониторинг	10. PiCCO или инвазивный внутриартериальный мониторинг гемодинамики следует проводить для оценки течения болезни и эффекта лечения
Магнитно-резонансная томография сердца	11. МРТ проводится у гемодинамически стабильных пациентов, при клиническом подозрении на фульминантный миокардит 12. МРТ может помочь неинвазивным способом провести дифференциальную диагностику и может заменить чрескожную эндомиокардиальную биопсию
Обнаружение патогенов	16. Определение специфических антител в сыворотке крови может помочь ранней диагностике 17. Обнаружение вирусных генов может помочь идентифицировать патоген при доступности метода

- Решение о необходимости эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) должно приниматься командой экспертов перед обсуждением применения альтернативных методов лечения.

- Для снижения риска контаминации оборудования выполнение ЭМБ можно обсуждать во время процедуры подключения веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Рекомендации по вспомогательным исследованиям, используемым для диагностики фульминантного миокардита, и их последовательность применения обобщены в табл. 1.

Диагноз фульминантного миокардита

Определяется как воспалительное заболевание миокарда у пациентов с SARS-CoV2 с быстрым началом, осложненное тяжелой гемодинамической дисфункцией. Это клинический диагноз, а не гистологический или патологический. Клиническое состояние, лабораторные и визуализирующие тесты должны быть приняты во внимание для подтверждения диагноза.

Клинический диагноз ФМ может быть установлен при наличии у пациентов следующих признаков:

- внезапное начало;
- явные симптомы перенесенной/переносимой и верифицированной вирусной инфекции COVID-19;

- клинические проявления сердечной недостаточности;

- повышение высокочувствительного тропонин-теста (сTnI или сTnT) > 99 перцентили (>28 нг/мл) вследствие серьезного повреждения миокарда в сочетании с изменениями на ЭКГ, ЭхоКГ;

- быстро развивающаяся тяжелая гемодинамическая дисфункция;

- диффузное снижение движения стенки желудка [14].

Симптомы повреждения других органов

У пациентов с SARS-CoV2 – ассоциированным ФМ необходимо учитывать все возможные варианты клинического течения вследствие развития вторичной полиорганной недостаточности.

сти. При поражении и дисфункции печени нарушена синтетическая функция, выявляется холестаза с развитием желтухи, гипербилирубинемия, повышение АСТ до 10 000–20 000 ммоль/л. При повреждении почек отмечается повышение уровня креатинина в сыворотке крови, олигурия или анурия. Из-за нарушений свертывания крови и дисфункции макро-и микроциркуляции может наблюдаться экхимоз. У некоторых пациентов первично развивается тяжелое повреждение легких с тяжелым пневмонитом, дыхательной недостаточностью или острым респираторный дистресс-синдром из-за гипоксемии или диспноэ, при этом повреждение миокарда и лежащий в основе ФМ упускаются из виду. Гипоперфузия и повреждение головного мозга могут сопровождаться нарушением сознания вплоть до комы. Полиморбидные и коморбидные пациенты с отягощенным анамнезом, политравмой, сепсисом имеют гораздо более тяжелый прогноз в сравнении с другими пациентами. Среди летальных случаев в 49% имелась артериальная гипертония в анамнезе, в 20 раз чаще умирают пациенты с ИБС.

Дифференциальная диагностика

Поскольку ФМ имеет вариабельные и тяжелые клинические проявления и быстро прогрессирует, необходимо проводить дифференциальную диагностику с рядом заболеваний.

1. ИБС и ОИМ: очевидные нарушения локальной сократимости стенки левого желудочка можно наблюдать с помощью эхокардиограммы. Наиболее важным и полезным исследованием

является коронарная ангиография, которая позволяет сразу же дифференцировать эти два заболевания. Рекомендуется проводить дифференциальную диагностику между острым повреждением миокарда, обусловленным COVID-19, и острым коронарным синдромом, так как клинические проявления и данные лабораторно-инструментальных исследований могут быть похожи.

2. Вирусная пневмония: тяжелая вирусная пневмония/пневмонит, осложненная септическим шоком, также может вызвать преходящее повышение миокардиальных биомаркеров. Однако эти показатели быстро возвращаются к норме после улучшения состояния и насыщения оксигемоглобином.

3. Септический миокардит: тяжелая бактериальная инфекция может привести к повреждению миокарда и вызвать токсический миокардит. Старые очаги инфекции, раннее повышение лейкоцитов в периферической крови и другие симптомы могут помочь в диагностике.

4. Синдром Такоцубо - синдром апикального баллонирования. Боль в груди, изменения сегмента *ST-T* и повышение уровня сывороточных биомаркеров повреждения миокарда или ферментов указывают на начало заболевания. Этот синдром часто обусловлен интенсивными стрессовыми событиями и обычно возникает у женщин в постменопаузе. При вентрикулографии могут обнаруживаться диффузные или локальные нарушения движения стенок желудочков, площадь которых больше площади, обеспечиваемой одной коронарной артерией. Наиболее распространен-

Таблица 2

Принципы и рекомендации по лечению фульминантного миокардита

Принцип лечения	Рекомендации
Постоянный контроль	Все пациенты должны находиться под пристальным наблюдением в отделении интенсивной терапии
Активное симптоматическое и поддерживающее лечение	Все больные должны получать активное симптоматическое и поддерживающее лечение, включая натриевую соль фосфокреатина. Вазоактивные препараты можно временно использовать для поддержания системного АД
Противовирусная терапия	Все больные должны получать противовирусную терапию как можно раньше
Иммуномодулирующая терапия	Всем больным следует назначать иммуномодулирующую терапию, включающую внутривенное введение больших доз глюкокортикоидов и иммуноглобулина
Жизнеобеспечение	Всем больным следует как можно раньше назначать терапию по сохранению жизнедеятельности.
Гемосорбция и непрерывная заместительная почечная терапия	Все больные должны получать экстракорпоральную терапию как можно раньше
Медикаментозная терапия шока и острой левожелудочковой сердечной недостаточности	Вазоактивные препараты можно временно использовать для поддержания системного артериального давления. Норадреналин является препаратом выбора при шоке
Лечение аритмии	Лечение в зависимости от типа аритмии и состояния гемодинамики. Электрическая кардиоверсия у пациентов с нестабильной гемодинамикой

ным местом поражения является верхушка, которая имеет вид «ловушки осьминога». Коронарная ангиография может вообще не выявить или обнаружить незначимый атеросклероз коронарных артерий. Синдром Такоцубо обычно требует только поддерживающего лечения, и функция левого желудочка быстро восстанавливается.

5. Острый миокардит: при сравнении с ним ФМ характеризуется наличием инфекции в анамнезе, внезапным развитием, быстрым прогрессированием, тяжелым состоянием пациента, очевидным повреждением миокарда, быстрым восстановлением после соответствующего лечения и хорошим долгосрочным исходом. С другой стороны, острый миокардит не имеет таких характеристик, и вполне возможно, что течение заболевания может быть длительным и прогрессировать до хронического или персистирующего миокардита или кардиомиопатии [13].

6. Невирусный ФМ: вызван аутоиммунным заболеванием, токсическими лекарственными эффектами или лекарственной аллергией, например, пенициллин-индуцированный ФМ. У пациентов нет явных признаков вирусной инфекции, но в анамнезе имеются аутоиммунные заболевания, употребление токсических препаратов, особенно противоопухолевых, или лекарственная аллергия. Невирусный ФМ имеет быстрое прогрессирование и тяжелые проявления, как и при вирусном ФМ. Лечение проводится аналогично вирусному ФМ, за исключением противовирусных препаратов.

Алгоритм ведения пациентов с подозрением на миокардит (табл. 2).

Пациентам с легким течением COVID-19:

- продолжить стандартную терапию ССЗ, в том числе терапию ингибиторами АПФ/АРА и статинами.

Пациентам средней степени тяжести и тяжелой:

- оценка волемического статуса и решение вопроса о проведении предварительной инфузионной терапии с учетом исходного уровня ЦВД и СДЛА.

- При сниженной производительности серд-

ца, системной гипотонии и нарушении перфузии тканей рекомендовано назначение инотропной терапии:

- дофамин в дозе 2,5–8 мкг/кг/мин;

- добутамин в дозе 2,5–20 мкг/кг/мин;

- эпинефрин (адреналин) в дозе 0,03–0,4 мкг/кг/мин;

- левосимендан в нагрузочной дозе 6-12 мкг/кг с последующей инфузией 0,1–0,2 мкг/кг/мин.

- При рефрактерной артериальной гипотензии назначение норэпинефрина (норадреналина) в дозе 0,03–0,5 мкг/кг/мин.

- Профилактические дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ) при высоком уровне Д-димера крайне тяжелым пациентам.

- Веноартериальная ЭКМО может использоваться в качестве временной кардиореспираторной поддержки при неэффективности медикаментозной терапии.

- При снижении сократительной способности миокарда с низкой ФВ, нарушениях ритма рекомендовано назначение адьювантной кардиопротекторной терапии - инфузии натриевой соли фосфокреатина (неотона) в дозе 1 г препарата, разведенного в 50 мл воды для инъекций, 2 раза/сут в течение 30-45 мин 7-15 дней [34, 43 - 45].

Специфическая терапия больных с подозрением на миокардит

Доказательной базы, подтверждающей эффективность применения противовирусных препаратов (лопинавир/ритонавир) и иммуносупрессивной терапии (хлорохин/ гидроксихлорохин) в лечении миокардитов, в настоящее время нет. У пациентов средней степени тяжести после оценки волемического статуса можно обсуждать терапию иммуноглобулином G для внутривенного введения [18- 22]. При поражении сердца в рамках тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома можно обсуждать применение глюкокортикостероидов и моноклональных антител к интерлейкину-6 (тоцилизумаб).

В зависимости от клинической ситуации могут быть использованы: глюкокортикоиды 0,5 мг/кг

Таблица 3

Антикоагулянтная терапия (в соответствии с протоколом Медицинского центра МГУ)

Вес пациента	D-димер < 5 мкг/мл	D-димер > 5 мкг/мл
<80 кг	Эноксапарин 40 мг 1 раз в день или Надропарин 0,4 мл 1 раз в день, или Парнапарин 0,3мл 1 раз в день	Эноксапарин 80 мг 1 раз в день или Надропарин 0,6 мл 1 раз в день, или Парнапарин 0,4мл 1 раз в день
80-120 кг	Эноксапарин 80 мг 1 раз в день или Надропарин 0,6 мл 1 раз в день, или Парнапарин 0,4 мл 1 раз в день	Эноксапарин – 120 мг * 1 раз в день или Надропарин – 0,8 мл * 1 раз в день, или Парнапарин 0,6мл 1 раз в день
>120 кг	Эноксапарин 120 мг 1 раз в день или Надропарин 0,8 мл 1 раз в день, или Парнапарин 0,6 мл 1 раз в день	Эноксапарин 80 мг 2 раза в день или Надропарин 0,6 мл 2 раза в день, или Парнапарин 0,6мл 2 раз в день

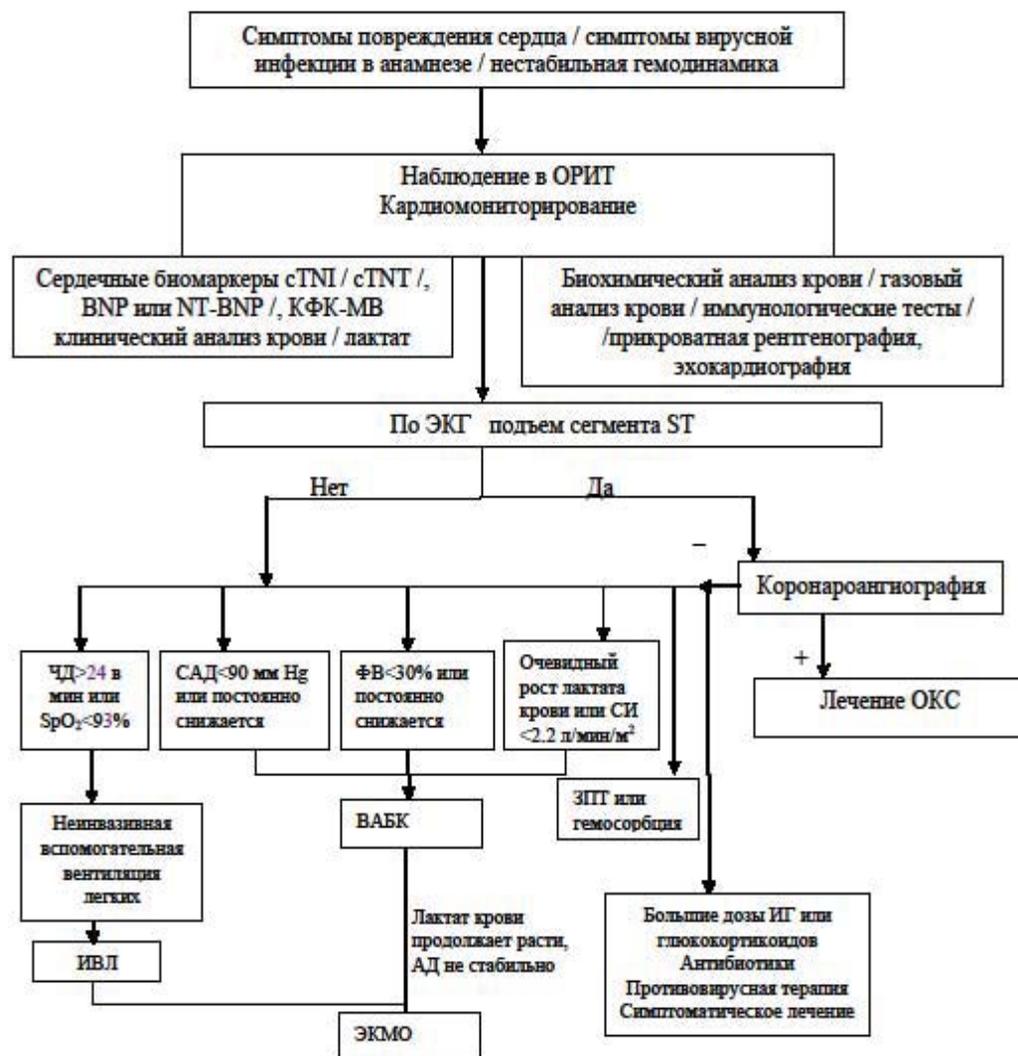


Рисунок. Диагностика и лечение фульминантного миокардита.

(в пересчете на преднизолон) 2 раза в день; пульс-терапия (Метилпреднизолон) 1000 мг в/в 1 раз в день в течение 3 дней; Колхицин 1 мг 1 раз в день в течение 3 дней, далее 500 мкг 1 раз в день; Тоцилизумаб (анти ИЛ-6) 800 мг в/в (в виде инфузии) однократно или 2 введения по 400 мг с интервалом 12 ч; Секукинумаб (анти ИЛ-17А) 300 мг п/к (в виде двух отдельных п/к инъекций по 150 мг); Канакинумаб (в зависимости от возраста, массы тела); Руксолитиниба фосфат 2 раза в день (принимается внутрь); Интерферон альфа (5 миллионов ед. У или эквивалентную дозу для взрослых с добавлением 2 мл стерилизованной воды и интраназально) 2 раза в день. Дозу, частоту и длительность применения устанавливают в зависимости от показаний, тяжести заболевания, способа введения, индивидуальной реакции пациента [16, 17, 36]. Перед назначением препаратов вне зарегистрированных показаний (off-label) нужно получить добровольное информированное согласие пациента или его законного представителя.

Антикоагулянты назначаются всем госпи-

тализированным пациентам (при отсутствии противопоказаний) (табл. 3). В особых случаях (масса тела пациента менее 45 кг или более 145 кг) расчет дозы антикоагулянта производить индивидуально. При клинических либо инструментальных признаках тромбоза, а также при инициации пульс-терапии использовать лечебные дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ): Эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в день или Надропарин – 0,4 мл (при массе < 50 кг), 0,6 мл (при массе 50-70 кг) или 0,8 мл (при массе > 80 кг) 2 раза в день. При выраженном снижении функции почек (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) использовать индивидуальный режим дозирования или нефракционированный гепарин (НФГ) (под контролем АСТ/АЧТВ).

Стартовая терапия лечебными дозами используется в случаях, когда до госпитализации пациенты получали антикоагулянты в связи с фибрилляцией предсердий, после острого эпизода венозного тромбоза (ВТЭО), после имплантации механических протезов клапа-

нов сердца. При приеме варфарина: его отмена, ежедневный контроль МНО, при МНО < 2,0 начать введение лечебной дозы НМГ, контроль МНО прекратить. При приеме прямых оральных антикоагулянтов (ривароксабан, дабигатран, апиксабан): в срок ожидаемого приема очередной дозы препарата ввести первую дозу НМГ.

Антитромботическая терапия при выписке из стационара для профилактики отсроченных ВТЭО у пациентов высокого риска (при отсутствии иных показаний – ФП, ТГВ/ТЭЛА, ОКС/ЧКВ, механические протезы клапанов сердца). Всем пациентам, получавшим профилактическую терапию НМГ во время госпитализации, при наличии риска по шкале IMROVE 2-3 балла с уровнем D-димера во время госпитализации, более чем в 2 раза превышающим норму (> 1 мкг/мл), или риска по шкале IMROVE ≥ 4 баллов необходимо рекомендовать профилактические дозы прямых антикоагулянтов на срок до 45 дней после выписки. Рекомендовано назначать: ривароксабан 10 мг 1 раз в день, или апиксабан 2,5 мг 2 раза в день, или эноксапарин подкожно 40 мг 1 раз в день. Если пациент не соответствует вышеуказанным критериям (например, молодой возраст и значительное повышение D-димера), то решение о необходимости антитромботической терапии после выписки должно приниматься консилиумом.

Рекомендации. Все пациенты с ФМ должны получать активное симптоматическое и общее и поддерживающее лечение. Для защиты слизистой оболочки желудка от стрессовых язв, особенно вызванных глюкокортикоидами, и профилактики кровотечений можно применять ингибиторы протонной помпы. При фебрильной лихорадке рекомендуется использовать физическое охлаждение или глюкокортикоиды, но нестероидные противовоспалительные препараты не рекомендуются.

Рекомендации по сохранению жизнедеятельности миокарда

Все пациенты с ФМ должны как можно раньше получить лечение по сохранению жизнедеятельности миокарда. Рекомендуемыми методами являются: внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) [9, 23, 24], ЭКМО. ЭКМО предпочтительно использовать в комбинации с ВАБК [25]. Положительное влияние ЭКМО у больных ФМ было доказано несколькими клиническими исследованиями. Средняя продолжительность использования ЭКМО составляет 5-9 дней [26 - 30]. Гемосорбция и непрерывная заместительная почечная терапия рекомендованы

уже в раннем периоде заболевания и непрерывно в течение не менее 8-12 ч ежедневно с целью купирования токсемии. Иммуноадсорбционная терапия (ИА) по данным небольших выборочных клинических исследований приводила к улучшению сократительной функции левого желудочка по таким показателям гемодинамики, как сердечный выброс, ударный объем, системное сосудистое сопротивление, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение уровня NT-proBNP на фоне улучшения клинического состояния [31, 32].

Метаболическая (цитопротекторная) терапия

С целью модуляции энергетического метаболизма миокарда рекомендуется назначение в качестве адьювантной кардиопротекторной терапии инфузии натриевой соли фосфокреатина (неотона) из расчета 1-2 г в 50 мл воды для инъекций в/в капельно (длительность инфузии 30 - 45 мин) 2 раза/сут в течение 7-15 дней. Триметазидин 1 раз в день в течение 3-6 мес [15, 39- 43].

Комментарий. В рандомизированном клиническом исследовании у 103 пациентов с вирусным миокардитом добавление фосфокреатина к базовой терапии в течение 15 дней повысило эффективность лечения, что сопровождалось более выраженным снижением уровня маркеров повреждения миокарда - миоглобина, сTnI и уровня NT-proBNP по сравнению с базовой терапией, достигнуто улучшение сократительной функции миокарда по данным ЭКГ. В другом исследовании у 181 пациента отмечено улучшение гемодинамических показателей по данным ЭхоКГ и у 50 пациентов с тяжелой формой миокардита в сочетании с сердечной недостаточностью также наблюдалось улучшение гемодинамических показателей по данным ЭхоКГ. Рекомендации основаны на мнении экспертов об эффективности использования адьювантной кардиопротекции в комплексе интенсивной терапии различных вариантов острой сердечной недостаточности, а также на основании мета-анализов по эффективности и безопасности применения препарата у пациентов после кардиохирургических операций, стентирования коронарных артерий (сведения о суррогатных критериях эффективности - повышение фракции выброса левого желудочка, улучшение сократимости и снижение частоты жизнеугрожающих нарушений ритма) [39 - 43].

Антиоксидантная терапия

Назначение водорастворимых и жирорастворимых витаминных комплексов. Китайские эксперты при повреждении миокарда предлагают ис-

пользовать витамин С в дозе 6 и 12 г/сут у тяжелых и критических больных соответственно. Используется 10 г витамина С + 250 мл 5% глюкозы внутривенно капельно, 1 раз/сут, курс лечения 15-30 дней (при сопутствующем сахарном диабете используется физиологический раствор) [44].

Комментарий. Витамин С обладает антиоксидантными свойствами и может ингибировать реакцию окислительного стресса при воспалении легких, регулирует иммунологические реакции, активируя синтез антител, С3-комплемента, интерферона и повышает сопротивляемость организма к инфекции. Оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие в условиях вирусной интоксикации, тем самым снижая уровень воспалительных факторов после применения.

Рекомендации по лечению аритмии

Специфическое лечение проводится в соответствии с типом аритмии и состоянием гемодинамики, тяжестью сердечной недостаточности согласно клиническими рекомендациями [45]. ФМ обычно осложняется дисфункцией миокарда, кардиогенным шоком и низкой перфузией тканей и органов. В связи с этим амиодарон следует вводить внутривенно капельно непрерывно и избегать быстрой внутривенной инфузии. Пациентам с фибрилляцией предсердий с высокой частотой желудочковых сокращений для контроля желудочкового ритма можно назначать дигиталис. Применение бета-адреноблокаторов возможно только после стабилизации гемодинамики с АДсис \geq 100 мм рт.ст. Применение пульсурежающих блокаторов кальциевых каналов не рекомендуется из-за возможного отрицательного влияния на систолическую функцию левого желудочка. Пациентам с клинически значимой брадикардией показано проведение временной кардиостимуляции. Если временные кардиостимуляторы недоступны, то для увеличения частоты сердечных сокращений возможно применение атропина. Поскольку у большинства пациентов на фоне проводимой терапии восстанавливается функция синусового узла, имплантация постоянного кардиостимулятора пациентам с брадикардией в острой стадии не рекомендуется. Если общее состояние пациента стабильно нормализуется в течение 2 нед и более, но при этом сохраняется блокада проводимости, то можно рассмотреть возможность имплантации постоянного кардиостимулятора. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков в острой стадии заболевания не рекомендуется.

Лечение коморбидных пациентов при COVID-19

У пациентов старше 60 лет с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом COVID-19 ассоциируется с острым повреждением миокарда как по ишемическому типу, так и вследствие развития вирусного миокардита. Острое повреждение миокарда развивается у 7,2% больных, шок – у 8,7%, аритмии – у 16,7% [47]. Критериями острого повреждения миокарда следует рассматривать повышение уровня тропонина I, ЭКГ- и ЭхоКГ- признаки дисфункции миокарда.

Пациентам с COVID-19 и ФМ на фоне сердечной недостаточности, атеросклероза и стентированных коронарных артерий рекомендуется продолжать приём антитромбоцитарных препаратов и статинов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Системный воспалительный ответ, в частности возникающий при COVID-19, увеличивает вероятность повреждения воспалительными цитокинами атеросклеротической бляшки, а усиление коагуляции, в свою очередь, приводит к увеличению вероятности развития тромбоза [48, 49]. Лечение сердечно-сосудистых осложнений должно основываться на оптимальном и разумном использовании основных на рекомендациях методов лечения. Как и в случае других триггеров острых ССЗ, в соответствии с практическими рекомендациями рекомендуется использовать антитромбоцитарные, β -блокаторы, ингибиторы АПФ и статины. Гипотетически, статины могут сдерживать системное воспаление, способствовать стабилизации бляшек и предотвращать вызванную вирусом дестабилизацию бляшек, которая может привести к острому коронарному синдрому [49, 50].

Пациентам с сопутствующими ССЗ, которые принимают иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), рекомендуется продолжить прием этих препаратов, так как их отмена может привести к декомпенсации заболеваний сердечно-сосудистой системы и усугубить течение COVID-19. Существует предположение, что пациенты с COVID-19, принимающие иАПФ или БРА, могут иметь более высокий риск тяжелых осложнений. Ангиотензинпревращающий фермент – рецептор для вируса SARS-CoV-2, и прием данных препаратов повышает уровень АПФ, который обнаруживается преимущественно в легких и сердце. Однако в настоящее время нет убедительных доказательств негативных последствий приема иАПФ и БРА. Нет данных о том, как повышенный уровень АПФ влияет на количество вирусных частиц, проникающих в организм, и на тяжесть течения заболевания. По

некоторым данным, эти препараты могут, наоборот, снизить тяжесть течения COVID-19 [50].

Заключение

В настоящее время механизмы повреждения сердца, связанного с новой коронавирусной инфекцией, все еще не ясны, но можно определить, что вирусная токсемия запускает воспалительный каскад, сопровождающийся снижением экспрессии белка АПФ2 в миокарде, развитием цитокинового шторма, дисфункцией макро- и микрососудистого русла, способствует развитию дисфункции миокарда, сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца. Наличие повышенных маркеров сТnI или сТnT в сочетании с не менее чем двумя признаками по результатам ЭКГ и ЭхоКГ на фоне клинической картины развития сердечной недостаточности и/или нарушения ритма сердца могут быть основанием для постановки развития ФМ вследствие токсического повреждения миокарда. Ранняя диагностика у лиц без отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза и у лиц с отягощенным анамнезом, но при нормальных показателях сТnI или сТnT определяет благоприятный прогноз.

Таким образом, эксперты подчеркивают необходимость более ранней постановки диагноза, а также максимально быстрой реализации предложенного протокола лечения [37, 38]. На рисунке 1 приводится краткое изложение консенсусного заявления для удобства использования в процессе принятия клинических решений.

Литература

1. Caforio A. L. P. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *European heart journal*. – 2013. – V. 34. – №. 33. – P. 2636-2648.
2. Caforio A. L. P. et al. Myocarditis: a clinical overview // *Current Cardiology Reports*. – 2017. – V. 19. – №. 7. – С. 63.
3. Fung G. et al. Myocarditis // *Circulation Research*. – 2016. – V. 118. – №. 3. – P. 496-514.
4. Lazaros G., Oikonomou E., Tousoulis D. Established and novel treatment options in acute myocarditis, with or without heart failure // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2017. – V. 15. – №. 1. – P. 25-34.
5. Luyt C. E., Hékimian G., Ginsberg F. What's new in myocarditis? // *Intensive care medicine*. – 2016. – V. 42. – №. 6. – P. 1055-1057.
6. Pollack A. et al. Viral myocarditis—diagnosis, treatment options, and current controversies // *Nature Reviews Cardiology*. – 2015. – V. 12. – №. 11. – P. 670.
7. Ginsberg F., Parrillo J. E. Fulminant myocarditis // *Critical care clinics*. – 2013. – V. 29. – №. 3. – P. 465-483.
8. Gupta S. et al. Fulminant myocarditis // *Nature clinical practice cardiovascular medicine*. – 2008. – V. 5. – №. 11. – P. 693-706.
9. Maisch B., Ruppert V., Pankuweit S. Management of fulminant myocarditis: a diagnosis in search of its etiology but with therapeutic options // *Current heart failure reports*. – 2014. – V. 11. – №. 2. – P. 166-177.
10. McCarthy R. E. et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – V. 342. – №. 10. – P. 690-695.
11. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The lancet*. – 2020. – V. 395. – №. 10223. – P. 497-506.
12. Wang D. et al. Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis // *Science China Life Sciences*. – 2019. – V. 62. – №. 2. – P. 187-202.
13. Felker G. M. et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – V. 36. – №. 1. – P. 227-232.
14. Sun D. et al. Value of SOFA, APACHE IV and SAPS II scoring systems in predicting short-term mortality in patients with acute myocarditis // *Oncotarget*. – 2017. – V. 8. – №. 38. – P. 63073.
15. Chen J. et al. Trimetazidine prevents macrophage mediated septal myocardial dysfunction via activation of the histone deacetylase sirtuin 1 // *British journal of pharmacology*. – 2016. – V. 173. – №. 3. – P. 545-561.
16. Kühl U. et al. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – V. 60. – №. 14. – P. 1295-1296.
17. Bjelakovic B., Vukomanovic V., Jovic M. Fulminant myocarditis in children successfully treated with high dose of methylprednisolone // *Ind J Pediatr*. – 2016. – V. 83. – P. 268-269.
18. Goland S. et al. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: series of six patients and review of literature // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2008. – V. 24. – №. 7. – P. 571-574.
19. Drucker N. A. et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population // *Circulation*. – 1994. – V. 89. – №. 1. – P. 252-257.
20. Kishimoto C. et al. Therapy with immunoglobulin in patients with acute myocarditis and cardiomyopathy: analysis of leukocyte balance // *Heart and vessels*. – 2014. – V. 29. – №. 3. – P. 336-342.
21. Yu D. Q. et al. Intravenous immunoglobulin in the therapy of adult acute fulminant myocarditis: A retrospective study // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2014. – V. 7. – №. 1. – P. 97-102.
22. Isogai T. et al. Effect of intravenous immunoglobulin for fulminant myocarditis on in-hospital mortality: propensity score analyses // *Journal of cardiac failure*. – 2015. – V. 21. – №. 5. – P. 391-397.
23. Ihdahid A. R., Chopra S., Rankin J. Intra-aortic balloon pump: indications, efficacy, guidelines and future directions // *Current opinion in cardiology*. – 2014. – V. 29. – №. 4. – P. 285-292.
24. Okai I. et al. Transbrachial intra-aortic balloon pumping for a patient with fulminant myocarditis // *Heart and vessels*. – 2012. – V. 27. – №. 6. – P. 639-642.
25. Yang G. et al. Experiences of treating fulminant myocarditis with multiple organ failure. // *Journal of American College of Cardiology*. – 2017. – T. 70. – №. 16. – P. 122.
26. Diddle J. W. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of adults with acute myocarditis // *Critical care medicine*. – 2015. – V. 43. – №. 5. – P. 1016-1025.
27. Hsu K. H. et al. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience // *European journal of cardio-thoracic surgery*. – 2011. – V. 40. – №. 3. – P. 682-688.
28. Lorusso R. et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for acute fulminant myocarditis in adult patients: a 5-year multi-institutional experience // *The Annals of thoracic surgery*. – 2016. – V. 101. – №. 3. – P. 919-926.
29. Nakamura T. et al. Prognosis of patients with fulminant myocarditis managed by peripheral venoarterial extracorporeal membranous oxygenation support: a retrospective single-center study //

Journal of intensive care. – 2015. – V. 3. – №. 1. – P. 5.

30. Pozzi M. et al. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock due to myocarditis in adult patients // *Journal of thoracic disease.* – 2016. – V. 8. – №. 7. – P. E495.

31. Bulut D. et al. Effect of protein A immunoabsorption on T cell activation in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy // *Clinical research in cardiology.* – 2010. – V. 99. – №. 10. – P. 633-638.

32. Jensen L. D., Marchant D. J. Emerging pharmacologic targets and treatments for myocarditis // *Pharmacology & Therapeutics.* – 2016. – V. 161. – P. 40-51. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.03.006

33. Nishiura H., Linton N. M., Akhmetzhanov A. R. Initial Cluster of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections in Wuhan, China Is Consistent with Substantial Human-to-Human Transmission // *J. Clin. Med.* – 2020. – V. 9. – P. 488.

34. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миокардитов, утвержденные Минздравом России 2019 г. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of myocarditis approved by the Ministry of health of the Russian Federation in 2019. In Russian].

35. Wang D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *Jama.* – 2020. – V. 323. – №. 11. – P. 1061-1069.

36. China National Health Commission et al. Diagnosis and treatment of pneumonitis caused by new coronavirus (trial version 6) // Beijing: China National Health Commission. – 2020.

37. Wang D. et al. Chinese Expert Consensus Statement on Clinical Diagnosis and Treatment of Fulminant Myocarditis in Adults // *Chinese Journal of Cardiology.* – 2017. – V. 45. – №. 9. – P. 742-752.

38. National Geriatrics Center, National Geriatrics Clinical Medicine Research Center, Cardiovascular Disease Branch of Chinese Geriatrics Society, Department of Cardiology, Beijing Medical Association. Expert recommendations for clinical management of myocardial injury associated with new coronavirus infection // *Chinese Circulation Journal.* – 2020.

39. Landoni G. et al. Cardiac protection with phosphocreatine: a meta-analysis // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* – 2016. – V. 23. – №. 4. – P. 637-646.

40. Mingxing F. et al. Phosphocreatine in cardiac surgery patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia.* – 2018. – V. 32. – №. 2. – P. 762-770.

41. Li Jun, Li Hongzhu, Li Ping, et al. Effect of creatine phosphate on children coxsackie virus myocarditis // *Journal of Applied Clinical Pediatrics.* – 2010. – V. 6. – P. 424-426.

42. Niu L. et al. 124 cases of clinical analysis of children with viral myocarditis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2015. – V. 19. – №. 15. – P. 2856-2859

43. Tao J. et al. Therapeutic effect of creatine phosphate on serious viral myocarditis with heart failure [J] // *Medical Journal of West China.* – 2007. – V. 4.

44. Gao Dengfeng. Xi'an Jiaotong University Second Affiliated Hospital Anti-epidemic National Medical Team: High-dose vitamin C-based Jiaotong Program [J]. 2020.

45. Мареев В. Ю. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОУ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология.* – 2018. – Т. 58. – №. 6S. – С. 8-158. [Mareev V.Yu. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment // *Kardiologiya.* – 2018. – V. 58. – №. 6S. – P. 8-158. In Russian] doi:10.18087/cardio.2475.

46. Методические рекомендации. Анестезиологическое обеспечение пациентов с новой коронавирус-

ной инфекцией COVID-19, Москва, 2020 г. [Guidelines. Anesthetic and resuscitation support for patients with a new coronavirus infection COVID-19, Moscow, 2020. In Russian]

47. Libby P., Simon D. I. Inflammation and thrombosis: the clot thickens // *Circulation.* – 2001. – V. 103. – №. 13. – P. 1718.

48. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19 // *Diabetes & Metabolic Syndrome.* – 2020. – V. 14. – №. 3. – P. 247-250. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.013.

49. Driggin E. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2020. – V. 75. – №. 18. – P. 2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.

50. Xiong T. Y. et al. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications // *European Heart Journal.* – 2020. – V. 41. – №. 19. – P. 1798-1800. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.

Конфликт интересов: работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-013-00062, Компании ООО «Альфасигма Рус».

Сокращения

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АЛТ – аланинтрансфераза

АСТ – аспарагиновая трансфераза

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВАБК - внутриаортальная баллонная контрпульсация

ВНР или NT-BNP - мозговой натрийуретический пептид

иАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИА - иммуноадсорбционная терапия

IgM, G – иммуноглобулин M, G

КА – коронарная ангиография

КДР ЛЖ - конечный диастолический размер левого желудочка

НМГ - низкомолекулярный гепарин

ИЛ-1; ИЛ-6 - интерлейкин-1 или – 6

ОИМ - острый инфаркт миокарда

TNF α - фактор некроза опухоли α

cTnI и cTnT – сывороточный тропонин I или T

PiCCO - инвазивный внутриартериальный мониторинг гемодинамики

ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка

ЭКМО - экстракорпоральная мембранная оксигенация

Эхо-КГ – эхокардиография

ЖТ/ФЖ – желудочковая тахикардия/фибриляция желудочков

ВОЗРАСТНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ОСОБЕННОСТЯХ ТЕЧЕНИЯ И ФАКТОРАХ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

В.А. Бражник^{1,2}, Е.А. Зубова¹, А.О. Аверкова³, Л.О. Минушкина^{2*}, Н.Р. Хасанов⁴, Е.Д. Космачева⁵, М.А. Чичкова², Р.Р. Гулиев⁶, Д.А. Затейщиков^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №51 ДЗ г Москвы»,

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

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

⁵ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар

⁶ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» Российской академии наук, Москва

AGE-RELATED DIFFERENCES IN THE DISEASE COURSE AND RISK FACTORS FOR UNFAVORABLE OUTCOMES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

V.A. Brazhnik^{1,2}, E.A. Zubova¹, A.O. Averkova³, L.O. Minushkina², N.R. Khasanov⁴, E.D. Kosmacheva⁵, M.A. Chichkova², R.R. Guliev⁶, D.A. Zateyshchikov^{1,2}

¹City Clinical Hospital No 51, Moscow

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

³Lomonosov Moscow State University, Moscow

⁴Kazan State Medical University

⁵Kuban State Medical University, Krasnodar

⁶Emanuel Institute of Biochemical Physics, Moscow

E-mail: minushkina@mail.ru

Аннотация

Цель нашего исследования - проанализировать особенности факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) разного возраста. В исследование было включено 1803 больных с ОКС (индексное событие). Средний возраст больных составил 64.9 ± 12.78 года, 1120 (62.1%) – мужчины. Пациенты наблюдались в 4 инвазивных клиниках, расположенных в Москве, Астрахани, Казани и Краснодаре. Наблюдение за больными проводилось в течение года после индексного события. Данные были сформированы по возрасту: группа больных «молодого» возраста ($n=456$) - мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет, группа «среднего» возраста ($n=851$) - мужчины 55-74 года и женщины 60-74 лет и группа больных «пожилого» возраста ($n=496$) – 75 лет и старше. У пожилых больных и пациентов среднего возраста ожидаемо выше оказалась частота сопутствующих заболеваний – артериальной гипертензии, предшествующей ИБС, пороков сердца, нарушений ритма (прежде всего мерцательной аритмии). Среди молодых пациентов выше оказалась доля больных с ОКС с подъемом сегмента ST. При анализе исходов наблюдения была показана более высокая частота смертей от всех причин – 16 (3.5%), 77 (9.0%), 135 (27.2%) и коронарных смертей (12 (2.7%), 51 (6.1%) и 95 (19.3%)) в старших возрастных группах. Частота нефатальных коронарных событий, случаев осложненного периферического атеросклероза и инсультов достоверно не различалась в исследуемых группах. Не отличалось и количество любых кровотечений в разных возрастных группах. Частота возникновения серьезных и клинически значимых кровотечений увеличивалась с возрастом 3 (0.7%), 10 (1.2%) и 11 (2.2%), $p=0.035$. Общим фактором риска смерти от любой причины для всех возрастных групп оказалось наличие сердечной недостаточности в анамнезе. У лиц молодого и среднего возраста одним из наиболее значимых факторов риска смерти оказался факт наличия дислипидемии. У старшей возрастной группы в качестве наиболее значимых факторов риска были наличие аортального стеноза, периферический атеросклероз, а также низкий уровень диастолического артериального давления.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, смерть от любых причин, кровотечения, возраст, факторы риска

Abstract

Purpose. To analyze risk factors for unfavorable outcomes in patients of different age with acute coronary syndrome (ACS). 1803 patients with ACS were included into the trial. Patients' average age was 64.9 ± 12.78 years; 1120 (62.1%) were males. The patients were followed-up in four invasive clinics in Moscow, Astrakhan, Kazan and Krasnodar. They were monitored for one year after the index event. The obtained findings were distributed into groups by the age parameter: group of «young» age (men under 55, women under 60); group of «middle» age (men 55-74 years old and women 60-74 years old); group of «elderly» age - 75 years and older. In elderly patients and middle-aged patients, the incidence of concomitant diseases, like arterial hypertension before coronary heart disease, heart defects and rhythm disturbances (first of all, atrial fibrillation) were higher. Among younger patients, the ratio of patients with ACS and ST segment elevation was higher. While analyzing outcomes, a higher mortality rate was shown in older age groups for all causes (16 (3.5%), 77 (9.0%), 135 (27.2%)); coronary mortality was also higher (12 (2.7%), 51 (6.1%) and 95

(19.3%). The incidence of non-fatal coronary events, complicated peripheral atherosclerosis and stroke did not significantly differ in the studied groups. There were no difference in the number of any bleedings in different age groups either. The incidence of major and clinically significant bleedings increased with age (3 (0.7%), 10 (1.2%) and 11 (2.2%), respectively, $p = 0.035$). A common risk factor for death in all age groups was heart failure in anamnesis. In younger and middle-aged patients, dyslipidemia turned to be one of the most significant factors for death outcome. In older age groups, such significant risk factors were aortic stenosis, peripheral atherosclerosis as well as low diastolic blood pressure.

Key words: acute coronary syndrome, death from any cause, bleeding, age, risk factors

Ссылка для цитирования: Бражник В.А., Зубова А.А., Аверкова А.О., Мишукина Л.О., Хасанов Н.Р., Космачева Е.Д., Чичкова М.А., Гулиев Р.Р., Затейщиков Д.А. Возрастные различия в особенностях течения и факторах риска неблагоприятного исхода у больных с острым коронарным синдромом. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 19-26.

Течение сердечно-сосудистых заболеваний может меняться в зависимости от возраста. Это может быть связано и с возрастными изменениями самой сердечно-сосудистой системы, и с накоплением с возрастом сопутствующих заболеваний. В отношении острого коронарного синдрома (ОКС) чаще всего анализируют два возрастных диапазона — так называемый «ранний» ОКС и ОКС в пожилом возрасте. В настоящее время обычно под ранней ишемической болезнью сердца понимают заболевание, манифестировавшее у мужчин до 55 и женщин до 60 лет. Это определение содержится в действующих Европейских рекомендациях и используется в том числе при расчете вероятности наличия у больного семейной формы гиперхолестеринемии [1]. К пожилой группе обычно относят больных в возрасте старше 75 лет [2]. В настоящее время в рекомендациях отсутствуют четкие данные о различиях в тактике ведения больных разного возраста, что не дает возможности персонализировать подходы к ведению пациентов, несмотря на имеющиеся различия.

Целью настоящего исследования — проанализировать особенности факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ОКС разного возраста.

Материалы и методы.

В исследование было включено 1803 больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Пациенты наблюдались в 4 клиниках Москвы, Астрахани, Казани и Краснодар. Все центры являются участниками сосудистой программы и обладают возможностью проведения инвазивного лечения ОКС. Критерием включения в исследование было наличие у пациента показаний к проведению коронароангиографии в связи с данным эпизодом заболевания, независимо от того, выполнялось исследование или нет. Подробно протокол исследования описан ранее [3]. Средний возраст больных составил 64.9 ± 12.78 года, 1120 (62.1%) — мужчины. У 682 (37.8%) па-

циентов имелся ОКС с подъемом сегмента ST. 1300 (72.1%) больных к моменту включения уже имели анамнез ишемической болезни сердца (ИБС), 529 (29.3%) — инфаркта миокарда (ИМ), 1584 (87.9%) страдали артериальной гипертензией, 213 (11.8%) переносили инсульты, 907 (50.3%) имели сердечную недостаточность.

Наблюдение за больными проводилось в течение года после индексного события. На протяжении наблюдения фиксировались неблагоприятные события (смерть, нефатальный повторный ОКС, инсульт, повторные госпитализации, кровотечения). В качестве основной (первичной) конечной точки исследования рассматривали смерть от любой причины.

Статистическую обработку проводили с помощью стандартного статистического пакета программ IBM SPSS Statistics Version 23. Для непрерывных показателей проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для описания признаков с нормальным распределением используют среднее с указанием стандартного отклонения ($M \pm SD$). Дискретные величины вычисляют в процентном соотношении, достоверность различий сравнивалась по критерию χ^2 Пирсона. Сравнение количественных признаков, подчиняющихся нормальному распределению, проводится с использованием t -критерия Стьюдента. В качестве регрессионного анализа для оценки независимости ассоциации признака с неблагоприятным исходом использовали логистическую регрессию. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

В данной работе мы подробно проанализировали возрастные различия в клинических и лабораторных характеристиках больных, проводимом лечении и особенности коронарной анатомии. Были выделены больные «молодого» возраста — мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет. В группу

Таблица 1

Клиническая характеристика больных в зависимости от возраста

Параметр	«молодые» мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет (n = 456)	«средний возраст» мужчины 55-74 женщины 60-74 (n = 851)	«пожилые» 75 лет и старше (n = 496)	P – знач.
Мужчины, n (%)	347 (76.1%)	597 (70.2%)	176 (35.5%)	0.0001
Возраст привлечения, годы.	48.90±6.147	64.19±5.342	80.76±4.537	0.001
ИМТ, кг/м.кв.	29.17±5.018	28.62±4.745	27.57±5.075	0.001
Курение, n (%)	241 (53.1%)	237 (28.3%)	20 (4.1%)	0.0001
Курение в прошлом, n (%)	81 (17.8%)	225 (26.8%)	76 (15.6%)	0.001
Употребление алкоголя, n (%)	297 (65.3%)	432 (51.9%)	89 (18.3%)	0.0001
ОКС/ПСТ n (%)	206 (45.2%)	257 (30.2%)	140 (28.2%)	0.001
ОСН 2-4 ФК Killip, n (%)	72 (16.7%)	170 (22.3%)	157 (34.4%)	0.001
Повышение маркеров повреждения миокарда при индексном событии, n (%) от больных с известным уровнем)	318 (90.6%)	549 (90.9%)	360 (92.5%)	0.577
Анамнез ИБС, n (%)	260 (57.0%)	620 (72.9%)	420 (84.7%)	0.0001
Анамнез ИМ, n (%)	95 (20.8%)	229 (26.9%)	205 (41.3%)	0.001
Анамнез АГ, n (%)	353 (77.6%)	759 (89.3%)	472 (95.2%)	0.0001
Достижение целевого АД, n (%)	353 (77.4%)	529 (62.2%)	233 (47.0%)	0.0001
Анамнез инсульта, n (%)	21 (4.6%)	101 (12.0%)	91 (18.4%)	0.00001
Пороки сердца, n (%)	9 (2.0%)	99 (11.7%)	104 (21.0%)	0.0001
Аортальный стеноз, n (%)	5 (1.2%)	38 (5.1%)	61 (14.3%)	0.0001
СН, n, (%)	138 (30.4%)	428 (50.6%)	341 (68.8%)	0.0001
Мерцательная аритмия, n (%)	18 (4.0%)	133 (15.8%)	160 (32.3%)	0.00001
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	54 (12.0%)	262 (31.0%)	150 (30.4%)	0.0001
Гиперхолестеринемия, n (%)	273 (60.1%)	505(59.7%)	285(57.7%)	0.701
Сахарный диабет, n (%)	70 (15.4%)	214 (25.3%)	126 (25.5%)	0.0001
AV блокады в анамнезе, n (%)	8 (1.8%)	35 (4.2%)	44 (8.9%)	0.0001
Блокады ножек п.Гиса, n (%)	17 (3.7%)	65 (7.7%)	73 (14.8%)	0.0001
ХБП, n (%)	103 (22.6%)	331 (39.5%)	235 (47.9%)	0.0001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ОКС/ПСТ – острый коронарный синдром с подъемом ST, ОСН – острая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, СН – сердечная недостаточность, ХБП – хроническая болезнь почек, ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛВП – липопротеины высокой плотности

«среднего» возраста вошли мужчины 55-74 лет и женщины 60-74 лет и в группу «пожилых» - больные в возрасте 75 лет и старше. В табл. 1 и 2 представлены сравнительная клиническая характеристика больных разных возрастных групп и сравнение лабораторных параметров в этих группах.

У пожилых больных и пациентов среднего возраста ожидаемо выше оказалась частота сопутствующих заболеваний – артериальной гипертензии, предшествующей ИБС, пороков сердца, нарушений ритма (прежде всего мерцательной аритмии). Среди молодых пациентов выше оказалась доля больных с ОКС с подъ-

мом сегмента ST. Доля пациентов с повышением уровня маркеров повреждения миокарда достоверно не отличалась и была высокой во всех возрастных группах. У больных старшего возраста был ниже уровень гемоглобина при поступлении в стационар, выше уровень глюкозы и креатинина. Достоверных различий в уровне холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛВП) не выявлено

При анализе данных коронароангиографии (КАГ) и проведенных вмешательств было выявлено, что с возрастом увеличивалась доля отка-

Таблица 2

Лабораторные показатели при поступлении в разных возрастных группах

Параметр	«молодые» мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет (n = 456)	«средний возраст» мужчины 55-74 женщины 60-74 (n = 851)	«пожилые» 75 лет и старше (n = 496)	P – знач.
Гемоглобин, г/л	143.8±18.84	137.3±18.154	127.5±52.35	0.001
Глюкоза крови, ммоль/л	7.34±3.007	8.14±4.222	8.58±3.632	0.001
Общий холестерин, ммоль/л	5.71±1.358	5.48±1.455	5.34±1.386	0.001
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3.24±1.107	3.29±1.852	3.15±1.081	0.398
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1.16±0.565	1.19±0.483	1.187±0.449	0.661
Мочевая кислота, ммоль/л	342.3±169.05	363.1±351.49	400.1±173.68	0.069
Креатинин, мкмоль/л	92.4±30.333	99.1±40.99	104.4±36.34	0.001
Клиренс креатинина, мл/мин	110.4±32.09	82.5±28.15	52.5±18.077	0.001

Примечание. ЛНП – липопротеины низкой плотности, ЛВП – липопротеины высокой плотности.

Таблица 3

Коронарная анатомия и вмешательства по поводу индексного события на коронарных артериях в различных возрастных группах

Параметр	«молодые» мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет (n = 456)	«средний возраст» мужчины 55-74 женщины 60-74 (n = 851)	«пожилые» 75 лет и старше (n = 496)	P – знач.
Отказ от КАГ, n (%)	28 (6.2%)	93 (11.1%)	151 (30.7%)	0.0001
MINOCA, n (%)	45 (10.0%)	61 (7.3%)	16 (3.3%)	0.0001
Многососудистое поражение, n (%)	24 (5.3%)	89 (10.6%)	42 (8.5%)	0.002
Экстренное АКШ, n (%)	3 (0.7%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)	0.687
ЧКВ, n (%)	261 (57.2%)	446 (52.4%)	217 (43.8%)	0.0001

Примечание: КАГ – коронароангиография, АКШ – аорто-коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, MINOCA – myocardial infarction non-obstructive coronary arteries (инфаркт миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий).

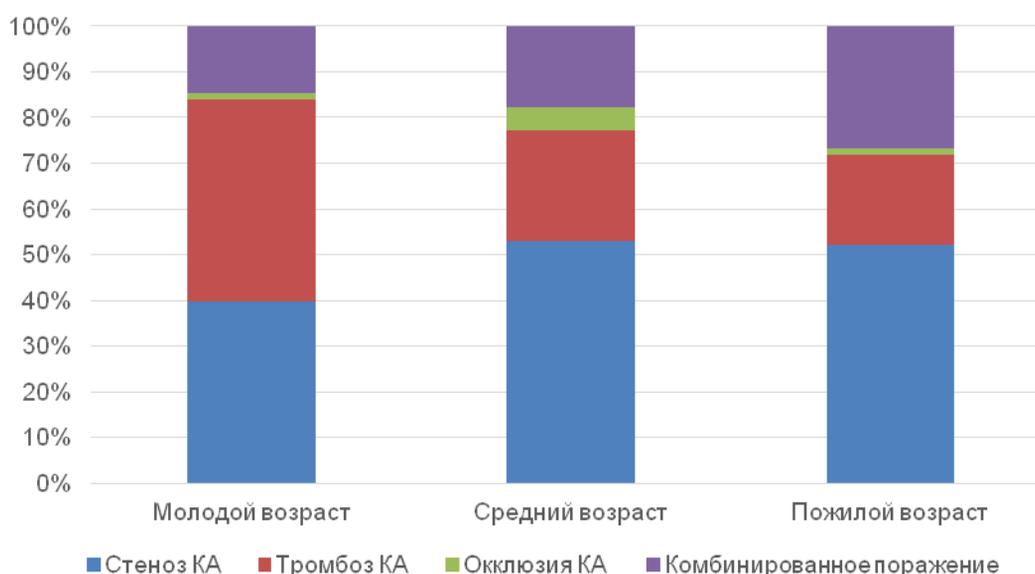


Рисунок 1. Распределение пациентов (в %) в зависимости от характера поражения «причинной» артерии у больных с ОКС в исследуемых группах. Надо унифицировать представление групп – или молодые, средние (как на рисунке 1) или молодые с указанием возраста, средние – с указанием возраста – как на рис. 2.

завшихся от проведения КАГ. У больных среднего возраста чаще встречалось многососудистое поражение коронарных артерий, среди пожилых таких больных было несколько меньше. В стар-

Таблица 4

Терапия при выписке из стационара в различных возрастных группах

Параметр	«молодые» мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет (n = 421)	«средний возраст» мужчины 55-74 женщины 60-74 (n = 722)	«пожилые» 75 лет и старше (n = 389)	P – знач.
Антитромботические препараты, n (%)	406 (96.4%)	676 (93.6%)	359 (92.1%)	0.01
АСК+клопидогрель, n (%)	200 (45.6%)	425 (53.0%)	274 (63.1%)	0.001
АСК_тикагрелор, n (%)	211 (48.1%)	331 (41.3%)	126 (29.0%)	0.001
Антикоагулянты, n (%)	11 (2.5%)	61 (7.6%)	65 (15.0%)	0.001
Статины (рекомендованы при выписке), n (%)	429(97.9%)	760 (96.4%)	408 (95.3%)	0.105
Хорошая приверженность к статинам, n (%)	64.4%	56.3%	41.8%	0.001
иАПФ // БАР, n (%)	397(92.8%)	746 (94.7%)	409(95.6%)	0.184
Бета-блокаторы, n (%)	403 (93.9%)	720 (94.1%)	398 (94.3%)	0.974
Антагонисты кальция, n (%)	70 (23.0%)	185 (33.2%)	124 (36.7%)	0.001
Диуретики, n (%)	105 (32.2%)	298 (47.2%)	232 (59.5%)	0.001

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота, иАПФ – ингибиторы АПФ, БАР – блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

ших возрастных группах было меньше больных, у которых не обнаружено поражения коронарных артерий (табл. 3).

В старших возрастных группах оказалась выше доля пациентов с наличием кальциноза коронарных артерий ($p < 0.001$). При оценке характера поражения коронарных артерий в молодой группе чаще встречался тромбоз, в пожилой возрастной группе выше была доля комбинированных поражений ($p < 0.001$) (рис. 1).

Была проанализирована терапия, рекомендованная пациентам на момент выписки (табл. 4). Показано, что у больных старшего возраста в двойной анти тромботической терапии чаще на-

значался клопидогель, у молодых - тикагрелор. В старших возрастных группах существенно выше была частота назначения антикоагулянтов, что связано с существенно более высокой частотой мерцательной аритмии. При выписке из стационара большинству больных рекомендовались статины, бета-адреноблокаторы, иАПФ или сартаны без различий по возрасту. При оценке приверженности к терапии статинами было показано, что она существенно снижается в старших возрастных группах.

При анализе исходов наблюдения (табл. 5) была показана более высокая частота смертей от всех причин и коронарных смертей в старших

Таблица 5

Исходы наблюдения в зависимости от возраста

Исходы наблюдения	«молодые» мужчины до 55 лет, женщины до 60 лет (n = 456)	«средний возраст» мужчины 55-74 женщины 60-74 (n = 851)	«пожилые» 75 лет и старше (n = 496)	P – знач.
Смерть от любых причин, n (%)	16 (3.5%)	77 (9.0%)	135 (27.2%)	<0.001
Коронарная смерть, n (%)	12 (2.7%)	51 (6.1%)	95 (19.3%)	0.001
Повторный нефатальный ОКС, n (%)	40 (8.8%)	77 (9.2%)	41 (8.6%)	0.937
Кровотечения (любые), n (%)	45 (9.9%)	79 (9.4%)	53 (11.1%)	0.715
Клинические значимые кровотечения (2-5-й класс BARC), n (%)	7 (1.5%)	29 (3.4%)	29 (5.8%)	0.002
Серьезные кровотечения (3-5-й класс по BARC), n (%)	3 (0.7%)	10 (1.2%)	11 (2.2%)	0.035
Осложненный периферический атеросклероз, n (%)	2 (0.4%)	8 (1.0%)	3 (0.6%)	0.553
Ишемический инсульт, n (%)	5 (1.1%)	22 (2.6%)	15 (3.0%)	0.050

Примечание. BARC – Bleeding Academic Research Consortium

возрастных группах. Частота нефатальных коронарных событий, случаев осложненного периферического атеросклероза и инсультов хотя и была выше в старших возрастных группах, но достоверно не различалась. Не различалось и количество любых кровотечений в разных возрастных группах. Частота возникновения больших и клинически значимых кровотечений увеличивалась с возрастом.

Был проведен анализ предикторов неблагоприятного исхода в разных возрастных группах (рис. 2). Оказалось, что риск смерти от любых причин ассоциирован с разными клиническими факторами в разных возрастных группах. Только один фактор оказался значимым для всех возрастных групп – наличие сердечной недостаточности в анамнезе. У лиц молодого и среднего возраста одним из наиболее значимых факторов оказался факт наличия дислипидемии. В этих же возрастных группах существенным защитным фактором было назначение тикагрелора в составе антитромботической терапии. У старшей возрастной группы в качестве наиболее значимых факторов риска были наличие аортального стеноза, периферический атеросклероз, а также низкий уровень диастолического артериального давления (т.е. наличие изолированной систолической АГ). Эффективность чрескожных коронарных вмешательств как жизнеспасающих процедур была значима в средней и старшей возрастной группе. Значение нарушения функции почек как фактора риска возрастало с возрастом. Для пациентов средней возрастной группы имели достоверное значение хороший контроль за артериальным давлением и развитие больших кровотечений в период наблюдения.

Были проанализированы особенности течения ОКС, факторы риска, особенности коронарного русла и терапии у пациентов разного возраста. Для большинства факторов риска и сопутствующих заболеваний (гипертония, сахарный диабет, периферический атеросклероз, анамнез ИБС, ИМ, сердечная недостаточность) распространенность увеличивалась с возрастом. Подобные данные были получены и в нескольких других исследованиях. В регистре ОКС, организованном в Польше, было показано, что у молодых больных с ОКС распространенность таких факторов риска, как гипертония, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия, значительно выше, чем у здоровых лиц, сопоставимых по возрасту. У больных с ОКС более старшего возраста распространенность факторов риска оказывается выше. Исключение составила доля больных, являющихся активными курильщиками, которая явля-

лась максимальной среди молодых больных [4]. В регистре больных с острым коронарным синдромом, проводившемся в 2014-2017 г. в Японии, среди молодых больных с ОКС было больше мужчин и активных курильщиков. У пожилых больных чаще имела тяжелая недостаточность кровообращения при поступлении в стационар [5].

В настоящем исследовании уровень холестерина ЛНП и ЛВП у больных разных возрастов существенно не отличался. Подобные результаты были получены в исследовании S. Hanif и соавт. у молодых больных с ОКС в этом исследовании был существенно выше уровень Lp (a), что может говорить о более значимой роли наследственно обусловленных дислипидемий у молодых больных [6]. В нашем исследовании наличие дислипидемии также имело значение как фактор риска неблагоприятного исхода преимущественно у молодых больных и лиц среднего возраста.

В многоцентровом восточно-европейском регистре больных с ОКС было показано, что среди молодых больных с ОКС выше доля пациентов с наличием имеющих ОКССПИТ. При этом тяжесть поражения коронарных артерий в целом оказалась меньшей, чем у пациентов более старшего возраста [7]. Эти данные сопоставимы с результатами нашего исследования.

У больных пожилого возраста реже проводятся процедуры реваскуляризации. В нашем исследовании в пожилой группе оказалась существенно выше доля больных, отказавшихся от проведения коронароангиографии. Такая же тенденция была отмечена в американском исследовании, в котором среди пожилых больных доля отказавшихся от катетеризации достигала 25% (в нашем исследовании 30%) [8]. В польском регистре больных с ОКС при анализе данных с 2005 по 2014 г. оказалось, что частота проведения вмешательств у лиц пожилого и старческого возраста постепенно возрастала. Это коррелировало с постепенным улучшением отдаленных исходов ОКС и снижением уровня смертности при длительном наблюдении. Уровень госпитальной летальности при этом менялся менее существенно [9].

Как было показано в исследовании, проведенном ФГБУ «Федеральный центр высоких медицинских технологий» Минздрава России, у пациентов старше 75 лет чаще встречаются внутригоспитальные осложнения при ОКС – выше риск тромбоза стента при реваскуляризации, острой сердечной недостаточности, что обуславливает увеличение летальности. У больных старшего возраста оказывается более высокий риск атеротромботических событий по шкале GRACE и

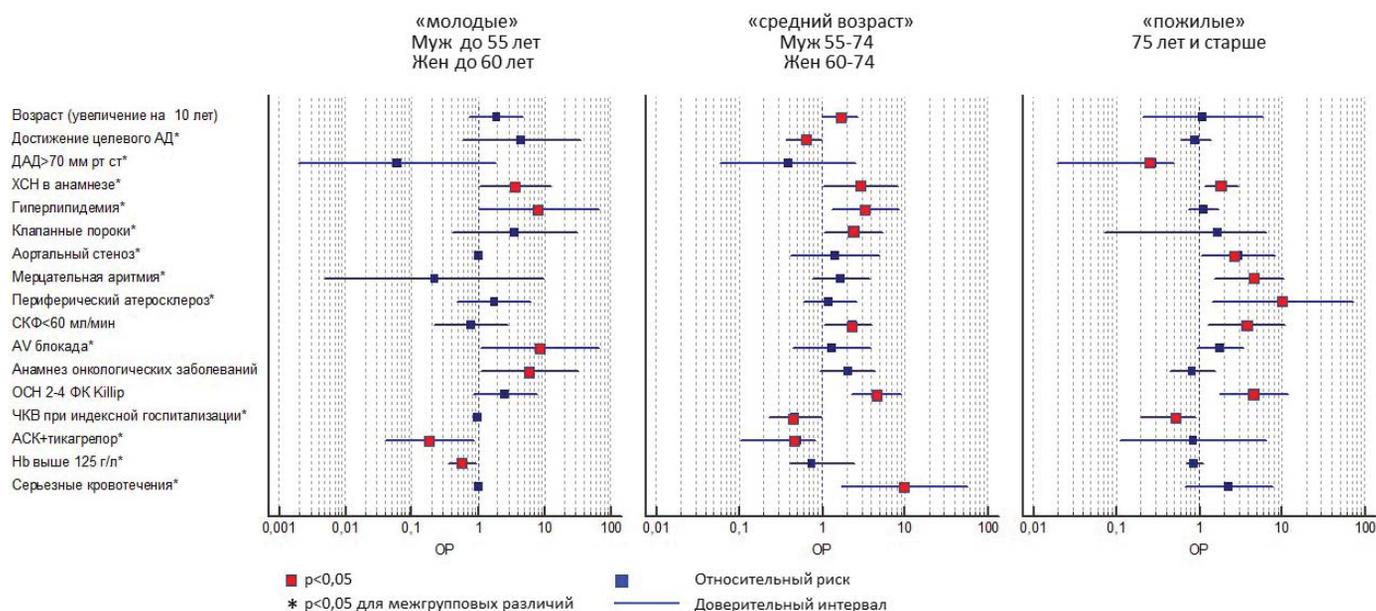


Рис. 2. Факторы, ассоциированные с риском смерти от любых причин в разных возрастных группах.

геморрагических событий по шкале CRUSADE. При этом частота желудочно-кишечных и больших кровотечений у пожилых больных и больных среднего возраста достоверно не различалась [10]. В нашем исследовании с возрастом увеличивался риск практически всех неблагоприятных исходов.

Факторы риска неблагоприятного исхода в нашем исследовании отличались в разных возрастных группах. Согласно данным литературы, в пожилом возрасте большее значение могут приобретать дополнительные факторы риска, например, наличие сопутствующих заболеваний. В многоцентровом исследовании, проведенном в Испании, для группы пожилых пациентов наибольшим предсказующим значением обладал индекс коморбидности, для которого площадь под ROC-кривой составила 0,800 [11].

У пожилых больных с ОКС высоким предсказующим значением может обладать шкала оценки синдрома старческой хрупкости FRAIL (площадь под ROC – кривой 0.86) [12]. В нашем исследовании для пожилых пациентов большую роль начинают играть факторы, характеризующие изменения сосудистого русла - наличие периферического атеросклероза и низкое диастолическое АД, характеризующее увеличение жесткости аорты, и высокая распространенность мерцательной аритмии и хронической болезни почек.

Заключение

Общим фактором риска неблагоприятного исхода смерти от любой причины для всех возрастных групп оказалось наличие сердечной не-

достаточности в анамнезе. У лиц молодого и среднего возраста одним из наиболее значимых факторов риска смерти оказался факт наличия дислипидемии. У старшей возрастной группы наиболее значимыми факторами риска были наличие аортального стеноза, периферический атеросклероз, а также низкий уровень диастолического артериального давления.

Литература

1. Mach F. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *European heart journal*. – 2020. – V. 41. – №. 1. – P. 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
2. Braunwald E. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – V. 40. – №. 7. – P. 1366-1374. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02336-7.
3. Аверкова А. О. и др. Особенности течения острого коронарного синдрома у молодых больных с семейной гиперлипидемией по данным наблюдательного проекта оракул II // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2017. – V. 12. – №. 1. – P. 5-8 [Averkova A. O. et al. Acute coronary syndrome in young patients with familial hypercholesterolemia based on the results of Oracul II observation trial // *Medical news of the North Caucasus*. – 2017. – V. 12. – №. 1. – P. 5-8. In Russian] doi: 10.14300/mnnc.2017.12001
4. Bećkowski M. et al. Risk factors predisposing to acute coronary syndromes in young women ≤ 45 years of age // *International journal of cardiology*. – 2018. – V. 264. – P. 165-169. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.135
5. Sawada H. et al. Epidemiological Features and Clinical Presentations of Acute Coronary Syndrome in Young Patients // *Internal Medicine*. – 2020. – P. 4138-19. doi: 10.2169/internalmedicine.4138-19

6. Hanif S., Akhtar B., Afzal M. N. Serum Lipoprotein (a) levels in acute coronary syndrome; Comparison of younger and elderly patients with healthy controls // *Pakistan journal of medical sciences.* – 2019. – V. 35. – №. 6. – P. 1718. doi: 10.12669/pjms.35.6.377
7. Ricci B. et al. Acute coronary syndrome: the risk to young women // *Journal of the American Heart Association.* – 2017. – V.6. – №. 12. – P. e007519. doi: 10.1161/JAHA.117.00751
8. Nanna M. G. et al. Age, knowledge, preferences, and risk tolerance for invasive cardiac care // *American heart journal.* – 2020. – V. 219. – P. 99-108. doi: 10.1016/j.ahj.2019.09.008
9. Piątek Ł. et al. Outcomes of a routine invasive strategy in elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction from 2005 to 2014: results from the PL-ACS registr // *Coronary artery disease.* – 2019. – V. 30. – №. 5. – P. 326-331. doi: 10.1097/MCA.0000000000000708
10. Калашникова Ю. П. и др. Ранняя инвазивная стратегия у пациентов старше 75 лет с острым коронарным синдромом. Результаты одноцентрового исследования // *Кардиология.* – 2019. – V. 59. – №. 8. – P. 15-24. [Kalashnikova Yu. S. et. al. Early Invasive Strategy in Patients over 75 Years with Acute Coronary Syndrome. A Single Center Study // *Kardiologiya.* – 2019. – V. 59. – №. 8. – P. 15-24. In Russian] doi: 10.18087/cardio.2019.8.2662
11. Sanchis J. et al. Comorbidity assessment for mortality risk stratification in elderly patients with acute coronary syndrome // *European journal of internal medicine.* – 2019. – V. 62. – P. 48-53. doi: 10.1016/j.ejim.2019.01.018
12. Rodriguez-Queralto O. et al. FRAIL Scale also Predicts Long Term Outcomes in Older Patients With Acute Coronary Syndromes // *Journal of the American Medical Directors Association.* – 2019. doi: 10.1016/j.jamda.2019.10.007

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ COVID-19

Д.Е. Кутепов*, В.Г. Пасько, С.В. Гаврилов, И.Х. Хашукоева
ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва

EXTRACORPOREAL DETOXIFICATION TECHNIQUES APPLIED IN COVID-19 PATIENTS

D.E. Kutepov*, V.G. Pasko, S.V. Gavrilov, I.Kh. Khashukoeva
Clinical Hospital No1 of Department of President Administration, Moscow, Russia

E-mail: kutepovde@gmail.com

Аннотация

Цель исследования – оценить эффективность экстракорпоральных методов детоксикации у больных COVID-19. **Материалы и методы.** В исследование включено 7 больных (4 мужчины, 3 женщины) в возрасте от 61 до 81 года (средний возраст 70.7 ± 2.9 года), находившихся в отделении реанимации с диагнозом COVID-19, вирус идентифицирован. Показаниями для начала экстракорпоральных методов детоксикации являлись: сатурация $< 93\%$, индекс оксигенации < 300 мм рт. ст., прогрессивное повышение маркеров воспаления (С-реактивный белок, ферритин) и Д-димера. Экстракорпоральные методы детоксикации применялись в двух режимах: гемосорбция и комбинация гемосорбция+гемодиализация.

Результаты и обсуждение. У всех больных на момент начала сеансов экстракорпоральной детоксикации отмечалась лимфопения и тромбоцитопения. Индекс оксигенации составлял 156.3 ± 29.2 мм рт. ст., что указывало на тяжелую дыхательную недостаточность. Одновременно регистрировались высокие показатели С-реактивного белка и ферритина, которые превышали нормальные значения в 35.3 и 7.9 раза соответственно. На фоне проведения экстракорпоральных методов детоксикации отмечено повышение индекса оксигенации в 1.3 раза ($p > 0.05$). Повышение уровня лимфоцитов в 2 раза ($p < 0.05$) и тромбоцитов в 1.5 раза ($p > 0.05$) было достигнуто на 7-е сутки наблюдения. **Заключение.** Наш опыт лечения больных COVID-19 показал, что комбинированное применение различных видов экстракорпоральной детоксикации позволяет стабилизировать их состояние, избежать перевода ряда больных на инвазивную вентиляцию легких.

Ключевые слова: COVID-19, «цитокиновый шторм», гемосорбция, гемодиализация.

Abstract

Purpose. To assess effectiveness of extracorporeal detoxification techniques in patients with COVID-19.

Material and methods. 7 patients (4 men, 3 women) aged 61-81 (average age – 70.7 ± 2.9 years) were in the intensive care unit with a verified diagnosis of COVID-19. Indications for extracorporeal detoxification were: saturation $< 93\%$, oxygenation index < 300 mm Hg, progressive increase of inflammatory markers: C-reactive protein, ferritin, D-dimer. Two techniques were used for extracorporeal detoxification: hemosorption and combination of hemosorption and hemodiafiltration.

Results and discussion. All patients had lymphopenia and thrombocytopenia at the beginning of extracorporeal detoxification sessions. The oxygenation index was 156.3 ± 29.2 mmHg, thus indicating a severe respiratory failure. Simultaneously, there were registered high values of C-reactive protein and ferritin which exceeded normal values by 35.3 and 7.9 folds, accordingly. The oxygenation index was noted to increase by 1.3 times ($p > 0.05$) under extracorporeal detoxification. Increased levels of lymphocytes by 2 times ($p < 0.05$) and platelets by 1.5 times ($p > 0.05$) were seen on Day 7.

Conclusion. Our experience in treating patients with COVID-19 demonstrates that the combined application of various extracorporeal detoxification techniques stabilizes patients' state which allows to avoid the invasive lung ventilation in some of them.

Key words: COVID-19, cytokine storm, hemosorption, hemodiafiltration.

Ссылка для цитирования: Кутепов Д.Е., Пасько В.Г., Гаврилов С.В., Хашукоева И.Х. Опыт применения экстракорпоральных методов детоксикации у больных COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 27-32.

Коронавирус относится к РНК-содержащим вирусам. Первоначально он выявлялся среди птиц, диких и домашних животных. Ситуация изменилась в конце 2019г. В декабре 2019 г. в Китае были зафиксированы первые случаи тяжелого респираторного заболевания у людей. В начале 2020 г. заболевание охватило все континенты и превратилось

в пандемию. Источником пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) является вирус SARS-Cov-2.

Тяжелое течение заболевания сопровождается развитием такого осложнения, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Дыхательная недостаточность как проявление ОРДС явля-

ется причиной смерти у 70% больных. «Цитокиновый шторм» как ответ организма на вирус, присоединение вторичной инфекции и развитие сепсиса являются причиной смерти у 28% больных COVID-19 [1].

Механизм, с помощью которого вирус SARS-Cov-2 «извращает» врожденный цитокиновый ответ, полностью не изучен, однако установлено, что вирус способен внедрять свою РНК в клетку человека после взаимодействия с рецептором ACE2. Данные рецепторы являются компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, задействованной в системе интерферона. Контакт вируса с рецепторами ACE2 приводит к активации интерферона и дополнительному образованию новых рецепторов ACE2. В результате вокруг пораженной клетки появляются новые «входные ворота» для вируса [2,3].

Репликация вируса SARS-Cov-2 в эпителии дыхательных путей приводит к развитию пироптоза и синдрома капиллярной утечки. Пироптоз — это вид программируемой гибели клеток, которая сопровождается развитием воспалительной реакции [4,5]. В свою очередь, пироптоз запускает повышенную секрецию провоспалительных цитокинов. Чрезмерная продукция цитокинов, или «цитокиновый шторм», превращает защитную физиологическую реакцию организма в патологическую [6]. По данным Huang, С. и соавт. (2020), у больных с тяжелым течением COVID-19 отмечались высокие концентрации интерлейкинов- ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, макрофагального белка воспаления 1 α и фактора некроза опухоли (ФНО) в сыворотке крови [7].

Дополнительно к прямому повреждению, вызванному вирусом SARS-Cov-2, поражение легких возникает в результате секреции протеаз и активных форм кислорода. Они приводят к диффузному альвеолярному повреждению, включающему десквамацию альвеолярных клеток, образованию гилиновых мембран и развитию отека легких [8,9].

Таким образом, «цитокиновый шторм» приводит к развитию полиорганной недостаточности (ПОН) и летальному исходу.

Применение экстракорпоральных методов детоксикации (ЭМД) у больных в критических состояниях не является новой концепцией. Главная задача ЭМД — снижение уровня цитокинов и временное замещение утраченных функций органов и систем. Доступными вариантами ЭМД, применяемыми при «цитокиновом шторме», являются фильтрация и адсорбция [10,11]. Фильтрационные методы- гемофильтрация и гемодиофильтрация (ГДФ) — впервые были применены для терапии «цитокинового шторма» в 1993г. В настоящее

время используются диализаторы с мембранами высокой отсечки, например мембраны из полиметилметакрилата, поверхностно-обработанные мембраны AN69 (AN69SN) и модифицированные мембраны AN69ST (oXiris®). Это позволяет элиминировать не только низко- и среднемолекулярные токсины, а также цитокины и крупномолекулярные вещества, включая лёгкие цепи иммуноглобулинов [11-13].

Адсорбция цитокинов стала доступна после появления системы CytoSorb (Cytosorbents Inc, США). Система CytoSorb представляет собой высокотехнологичный гранулированный полимер, позволяющий адсорбировать молекулы до 55 кДа. Это ведёт к элиминации ключевых цитокинов, которые принимают участие в «цитокиновом шторме», таких как ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО [11,14].

Возникшая пандемия, вызванная вирусом SARS-Cov-2, потребовала мобилизации всех ресурсов, направленных на лечение больных COVID-19. В данной ситуации ЭМД являются «вторым фронтом» в борьбе с «цитокиновым штормом» в современных реалиях пандемии.

Цель исследования — оценить эффективность экстракорпоральных методов детоксикации у больных COVID-19.

Материалы и методы

В исследование включено 7 больных (4 мужчины, 3 женщины) в возрасте от 61 до 81 года (средний возраст 70.7 ± 2.9 года), находившихся в отделении реанимации с диагнозом COVID-19, вирус идентифицирован с 30.04 по 31.05.2020.

Исходное состояние больных представлено в табл 1.

Тяжесть состояния больных при поступлении в отделение реанимации по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) и шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) составила 20.4 ± 2.5 и 4.8 ± 0.8 балла соответственно.

Результаты компьютерной томографии легких показали, что у больных COVID-19 объем поражения легких в среднем составлял $64.3 \pm 7.6\%$.

Инвазивная вентиляция легких проводилась 42.8% больным, и 57.4% больных нуждались в неинвазивной вентиляции легких или высокопоточной оксигенотерапии.

Как видно из табл.1, течение основного заболевания осложнилось развитием ОРДС (71.4%), острым повреждением почек (ОПП) (57.1%), сепсисом (28.6%) и ДВС-синдромом (28.6%).

Необходимо отметить, что все больные имели избыточный вес — индекс массы тела в среднем составлял 32.5 ± 1.9 кг/м².

Исходное состояние больных COVID-19

№ п/п	Пол	Возраст, годы	Диагноз	APACHE II, баллы	SOFA, баллы
1	М.	61	COVID-19, вирус идентифицирован, тяжёлое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. КТ-4	16	4
2	М.	67	COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. КТ-3. ОРДС. ДН III степени. Сепсис. ПОН: дыхательная, ОПП 3й стадии. ДВС-синдром. Полинейропатия критических состояний	32	8
3	Ж.	81	COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. КТ-3. ОРДС	18	2
4	Ж.	78	COVID-19, вирус идентифицирован, среднетяжелое течение. Внебольничная двусторонняя пневмония, КТ-3. ОРДС	14	4
5	М.	78	COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. КТ-3. ОПП 3й стадии. ДВС-синдром. ТЭЛА	26	7
6	Ж.	63	COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. КТ-4. ОРДС. Сепсис. Септический шок. ПОН: церебральная, дыхательная, сердечно-сосудистая, печеночная, ОПП 2 стадии	21	3
7	М.	72	COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. КТ-3. ОРДС. ПОН: церебральная, сердечно-сосудистая, ОПП 3 стадии	17	6

Примечание: ПОН – полиорганная недостаточность, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ОПП – острое повреждение почек, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, КТ – компьютерная томография, APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessment.

Сопутствующая патология включала гипертоническую болезнь (100%), ишемическую болезнь сердца (71.4%) и сахарный диабет (42.8%).

Всем больным в условиях отделения реанимации проводили противовирусную, инфузионную терапию, направленную на достижение нормоволемии, коррекцию водно-электролитных нарушений, кислотно-основного состояния и ЭМД.

ЭМД начинали на 4-е сутки (3.8 ± 1.2 сут) от момента поступления больных в отделение реанимации или их перевода из инфекционных отделений в связи с нарастанием дыхательной недостаточности.

В соответствии с методическими рекомендациями Федерации анестезиологов и реаниматологов (2020) показаниями для начала ЭМД являлись: сатурация $< 93\%$, индекс оксигенации (ИО) < 300 мм рт. ст., прогрессивное повышение маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), ферритин), Д-димеров.

ЭМД включали такие методики, как гемосорбция (ГС), комбинация ГС+ГДФ и селективная сорбция липополисахаридов (ЛПС). Применение комбинации ГС+ГДФ было связано с ОПП (стадия 2-3 по критериям AKIN).

ГС проводилась на аппарате АК-10 (Gambro, Швеция), Multifiltrat (Fresenius, Германия) и ГЕММА (Россия) со скоростью кровотока 150-220 мл/

мин. В качестве сорбента использовался CytoSorb (Cytosorbents Inc, США). Всего выполнено 32 сеанса ГС.

Комбинация ГС+ГДФ проводилась на аппарате Multifiltrat (Fresenius, Германия) с использованием набора kit 8 и диализатора AV 1000S (Fresenius, Германия) или ВК-1.6F (FILTRYZER, Япония). CytoSorb устанавливался в экстракорпоральный контур перед диализатором. Скорость кровотока составляла 220-250 мл/мин. Объём субстрата и эффлюента зависел от степени гипергидратации. Выполнено 20 сеансов ГДФ, из которых 12 – комбинация ГС+ГДФ. Продолжительность сеансов ЭМД с использованием CytoSorb составила 9.1 ± 0.5 ч.

В связи с развитием сепсиса, септического шока одному больному дополнительно было выполнено 2 сеанса селективной сорбции ЛПС. Селективная сорбция ЛПС проводилась на аппарате ГЕММА (Россия) с использованием сорбционной колонки «ТОКСИПАК» (ПОКАРД, Россия). Продолжительность сеансов составила 4.1 ± 0.1 ч.

Эффективность проводимой терапии оценивалась по двум критериям. Первый критерий – динамика ИО, СРБ, прокальцитонина (ПКТ), ферритина, креатинфосфокиназы (КФК), лактата, рН артериальной крови, креатинина, Д-димера, лим-

Динамика исследуемых показателей у больных COVID-19

Показатели	Период наблюдения, сутки				
	исходно	2-е	5-е	7-е	10-е
ИО, мм рт. ст.	156.3±29.2	162.7±31.2	151.1±19.0	174.1±24.7	202.1±37.7
СРБ, мг/л	176.6±39.7	56.0±17.1*	30.1±10.6*	16.3±8.5*	34.7±15.5*
Ферритин, нг/мл	1180.1± 271.9	1578.1± 457.2	1171.0± 322.8	1083.3± 421.3	721.8± 270.3
КФК, ед/л	485.4±195.6	614.3±247.4	333.0±157.7	293.3±95.5	560.0±297.0
Креатинин, мкмоль/л	124.1±21.5	112.6±24.0	93.1±16.6	97.1±25.1	104.6±30.6
pH	7.39±0.02	7.40±0.01	7.39±0.03	7.38±0.03	7.35±0.03
Лактат, ммоль/л	1.87±0.23	1.81±0.27	2.13±0.27	2.15±0.41	2.15±0.43
Д-димер, мг/л	2.6±0.8	2.7±0.8	3.5±1.7	3.4±1.2	3.7±0.9
Лимфоциты, $10^9/$л	0.48±0.05	0.53±0.06	0.64±0.11	0.96±0.12*	0.98±0.14*
Тромбоциты, $10^9/$л	163.4±32.9	169.0±26.0	185.4±19.7	242.8±26.2	218.4±25.6

Примечание: ИО – индекс оксигенации, СРБ – С-реактивный белок, КФК – креатинфосфокиназа, *- $p < 0.05$ по сравнению с исходными показателями, t -критерий Стьюдента.

фоцитов и тромбоцитов. Вторым критерий – 14-суточная летальность.

Обследование проводили при поступлении больного в отделение реанимации (исходно), на 2, 5, 7, 10-е сутки интенсивной терапии.

Полученные данные обрабатывали статистически. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднюю арифметическую (M) величину и среднеквадратическое отклонение (σ). Оценку достоверности различий результатов исследования проводили по t -критерию Стьюдента. Изменения считались достоверными, если величина p не превышала 0.05.

Результаты и обсуждение

У всех больных на момент начала сеансов ЭМД отмечалась лимфопения и тромбоцитопения (табл. 2). ИО составлял 156.3 ± 29.2 мм рт. ст., что указывало на тяжелую дыхательную недостаточность (см. табл. 2). Как видно из табл. 2, у данной группы больных регистрировали высокие показатели СРБ и ферритина, которые превышали нормальные значения в 35.3 и 7.9 раза.

На фоне проводимой интенсивной терапии с использованием ЭМД показатели ИО имели тенденцию к повышению на 10-е сутки динамического наблюдения ($p > 0.05$) (см.табл. 2).

Повышение уровня лимфоцитов и тромбоцитов было достигнуто на 7-е сутки наблюдения. Так, концентрация лимфоцитов на 7-е сутки составила $0.96 \pm 0.12 \cdot 10^9 / \text{л}$ (исходно – $0.48 \pm 0.05 \cdot 10^9 / \text{л}$, $p < 0.05$), тромбоцитов – $242.8 \pm 26.2 \cdot 10^9 / \text{л}$ (исходно – $163.4 \pm 32.9 \cdot 10^9 / \text{л}$, $p > 0.05$) (см.табл. 2).

При анализе показателей маркеров воспаления

нами была отмечена следующая тенденция: СРБ достоверно снижался на 2-е сутки, и эта тенденция сохранялась весь период динамического наблюдения. Уровень ферритина повышался на 2-е сутки, несмотря на проводимую терапию. Снижение ферритина наблюдалось на 10-е сутки ($p > 0.05$) (см.табл. 2).

14 суточная летальность в отделении реанимации составила 14.3%.

Клинический опыт применения ЭМД показывает, что у больных COVID-19 динамика лабораторных показателей носила разнонаправленный характер. На фоне улучшения таких показателей, как ИО, СРБ, лимфоциты и тромбоциты, отмечалась отрицательная динамика КФК, Д-димера (см. табл. 2). Это можно связать с тяжёлым состоянием больных или отрицательной динамикой течения заболевания. Для подтверждения данного предположения мы ретроспективно разделили всех больных на 2 группы. В 1-ю группу ($n=4$) вошли больные с положительной динамикой на фоне интенсивной терапии, во 2-ю ($n=3$) – больные с отсутствием изменений или с отрицательной динамикой (табл. 3).

Результаты представлены в табл.3. Следует отметить, что у больных 1-й группы положительная динамика отмечалась на 2– 5-е сутки наблюдения. У больных 2-й группы прослеживалась отрицательная динамика, несмотря на проводимую интенсивную терапию. В частности, показатели ферритина, Д-димера и КФК имели тенденцию к росту по сравнению с исходными значениями, несмотря на интенсивную терапию, включая ЭМД. СРБ оставался высоким на протяжении всего периода наблюдения (см.табл. 3).

Динамика лабораторных показателей у больных COVID-19 в зависимости от эффективности терапии

Показатели	Группа	Период наблюдения, сут				
		исходно	2-е	5-е	7-е	10-е
СРБ, мг/л	1-я	227.8±45.9	69.6±29.1*	34.7±16.4*	8.4±1.7*	31.3±26.7*
	2-я	109.6±50.7	38.9±4.9	25.7±14.8	27.5±19.8	40.1±13.3
Ферритин, нг/мл	1-я	901.0±343.5	962.7±284.4	690.3±181.7	492.1±117.6***	402.5±105.4***
	2-я	1553.0±384.7	2398.9±829.1	1812.7±537.7	2791.9±160.8*	2062.7±629.6
Д-димер, мг/л	1-я	2.57±0.77	1.78±0.40	1.48±0.27	3.41±1.00	3.07±0.61
	2-я	2.63±1.83	4.06±1.72	6.30±3.90	3.42±2.71	8.05±3.48
КФК, ед/л	1-я	572.0±343.9	886.0±376.5	504.1±247.5	409.2±139.1	384.2±167.9
	2-я	370.5±104.2	252.2±127.3	105.7±14.1	139.0±47.4	794.3±714.6

Примечание: ИО – индекс оксигенации, СРБ – С-реактивный белок, КФК – креатинфосфокиназа, * - $p < 0.05$ по сравнению с исходными показателями, ** - $p < 0.05$ - сравнение между группами, t-критерий Стьюдента

В 1-й группе больных летальных исходов не зафиксировано. Во 2-й группе за период наблюдения умер 1 больной (33.3%), 2 больных (66.7%) находились в крайне тяжелом состоянии.

Таким образом, предикторами неблагоприятного течения заболевания у больных COVID-19 являются такие показатели как, ферритин, Д-димер, СРБ, а также избыточный вес и сопутствующая патология. Полученные нами результаты соответствуют данным, представленными Ruan Q. и соавт. (2020) [15].

Заключение

Пандемия COVID-19 продемонстрировала две серьезные проблемы, которые стоят перед реаниматологами. Первой проблемой является прогрессирующее поражение лёгких, развитие ОРДС и тяжёлая дыхательная недостаточность. Вторая проблема – это «цитокиновый шторм» как ответ на внедрение вируса SARS-CoV-2 в организм хозяина. В результате «цитокинового шторма» развивается синдром капиллярной утечки и ПОН. ЭМД, такие как ГДФ и ГС, открывают новые возможности для временного замещения утраченных функций органов и систем в критический период заболевания. В настоящее время накоплен первый опыт применения ГС (CytoSorb) у больных COVID-19. Основанием для применения CytoSorb является его способность элиминировать провоспалительные цитокины [4].

Наш опыт лечения больных COVID-19 указывает, что комбинированное применение различных видов ЭМД (ГДФ, ГС, селективная сорбция ЛПС) позволяет стабилизировать их состояние, избежать перевода ряда больных на инвазивную вентиляцию лёгких и снизить ожидаемую летальность на 25.7%. При поступлении в отделение реанимации

тяжесть состояния больных по шкале АРАСНЕ II была 20.4±2.5 балла, что соответствовало летальности 40.0%.

Однако высокие значения ферритина, Д-димера и СРБ, которые сохраняются у больных на протяжении интенсивной терапии, являются предикторами неблагоприятного исхода. Высокий уровень Д-димера, вероятно, свидетельствует о наличии тромбоза, и чаще это происходит в системе лёгочной артерии.

Таким образом, наше исследование показало, что применение ЭМД у больных COVID-19 следует начинать на ранних этапах, не дожидаясь развития «почечных» показаний. Это позволяет снизить частоту развития ПОН и септических осложнений.

Литература

1. Tay M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – P. 1-12. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
2. Zhou P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. – 2020. – Т. 579. – №. 7798. – P. 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
3. Ronco C., Reis T., De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum // *Blood Purification*. – 2020. – V. 49. – №. 3. – P. 255-258. doi: 10.1159/000507039.
4. Park W. B. et al. Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea // *Journal of Korean Medical Science*. – 2019. – V. 35. – №. 7. – С. 84. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e84.
5. Fink S. L., Cookson B. T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells // *Infection and immunity*. – 2005. – V. 73. – №. 4. – P. 1907-1916. doi: 10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005.
6. Singer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA*. – 2016. – V. 315. – №. 8. – P. 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
7. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*. – 2020. – V. 395. – №. 10223. – P. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

8. Xu Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *The Lancet respiratory medicine*. – 2020. – Т. 8. – №. 4. – С. 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

9. Tian S. et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer [e-pub ahead of print] // *J Thorac Oncol*. 2020 – V.15. – №5. – P. 700-704. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.

10. Villa G. et al. Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical applications // *Critical care*. – 2016. – V. 20. – №. 1. – P. 283. doi: 10.1186/s13054-016-1456-5.

11. Bonavia A. et al. Clinical utility of extracorporeal cytokine hemoabsorption therapy: a literature review // *Blood purification*. – 2018. – V. 46. – №. 4. – P. 337-349. doi: 10.1159/000492379.

12. Hattori N., Oda S. Cytokine-adsorbing hemofilter: old but new modality for septic acute kidney injury // *Renal Replacement Therapy*. – 2016. – V. 2. – №. 1. – P. 41. doi: 10.1186/s41100-016-0051-1.

13. Doi K. et al. Associations of polyethylenimine-coated AN69ST membrane in continuous renal replacement therapy with the intensive care outcomes: observations from a claims database from Japan // *Blood purification*. – 2017. – V. 44. – №. 3. – P. 184-192. doi: 10.1159/000476052.

14. Poli E. C., Rimmele T., Schneider A. G. Hemoabsorption with CytoSorb® // *Intensive care medicine*. – 2019. – V. 45. – №. 2. – P. 236-239. doi: 10.1007/s00134-018-5464-6.

15. Ruan Q. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive care medicine*. – 2020. – V. 46. – №. 5. – P. 846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.

CytoSorb

БОЛЕЕ 600 ПУБЛИКАЦИЙ

БОЛЕЕ 88 000 ПРИМЕНЕНИЙ ВО ВСЕМ МИРЕ

Используют:

- ЭКМО
- ОПП, О печН, ПОН
- Covid-19
- Политравма
- ССВО, сепсис
- Кардиохирургия выс. риска
- Трансплантология

ООО «ИНТЕНСИВМЕД» - эксклюзивный дистрибьютор Cytosorbents Corp и Cytosorbents Europe в России
www.intensivmed.ru



ВЫЯВЛЕНИЕ МАЛИГНИЗАЦИИ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА

Е.А. Горбатова*, М.В. Козлова, Е.В. Лобачева

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

DETECTION OF MALIGNIZATION PROCESSES IN PRECANCEROUS LESIONS IN THE ORAL MUCOUS

E.A. Gorbatova*, M.V. Kozlova, E.V. Lobacheva

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

E-mail: Gorbatova_k@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – оптимизация метода выявления малигнизации предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта (СОР).

Материалы и методы. В группу исследования вошли 32 человека с поражениями слизистой оболочки рта СОР: с плоским лишаем – 17 с декубитальной язвой – 15. Авторами предложен способ диагностики эрозивно-язвенных элементов СОР, заключающийся в окрашивании патологических очагов 1% раствором толуидинового синего с последующей аутофлуоресцентной стоматоскопией (АФС). Определяли эффективность методик АФС, окрашивания и сочетания двух методов в визуализации границ предопухолевых поражений СОР.

Результаты и обсуждение. При использовании методики АФС в 63.7% случаев получены недостоверные результаты диагностики у пациентов с наличием рака СОР, кроме того, у 27.3% не выявлено злокачественное новообразование (ЗНО). Маркирование элементов поражения 1% раствором толуидинового синего и их освещение стоматоскопом АФС позволяли установить зону темного свечения в тех случаях (27.3%), когда стоматоскопия не идентифицировала патологический очаг как участок без флуоресценции. У всех пациентов со ЗНОСОР, диагностированным методом АФС с окрашиванием, истинно положительный результат был подтвержден морфометрическими данными.

Заключение. АФС с окрашиванием обладает высокой чувствительностью и специфичностью 100% и в 2 раза эффективнее АФС в диагностике дисплазии эрозивно-язвенных элементов СОР.

Ключевые слова: аутофлуоресцентная стоматоскопия, оптические методы диагностики, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки рта.

Abstract

Purpose. To optimize the technique for revealing malignant foci in precancerous lesions in the oral mucous.

Material and methods. 32 people were taken into the trial. They had: lichen planus - 17 patients; decubital ulcer - 15 patients. The authors propose an improved diagnostic technique for detecting erosive-ulcerative elements in oral mucous lesions; namely, staining the pathological foci (erosion or ulcer) with 1% toluidine blue solution followed by autofluorescent stomatoscopy (AFS). Effectiveness of AFS and staining as well as a combination of two imaging techniques for determining margins of pre-tumor lesions in the oral mucous were assessed too.

Results and discussion. AFS did not reliably diagnose patients with oral mucous cancer in 63.7%; in addition, in 27.3% of cases it did not reveal malignant neoplasms either. Staining of lesion elements with 1% toluidine blue solution and their illumination with an autofluorescent stomatoscope promoted the detection of dark luminescence zones in those cases (27.3%) when stomatoscopy cannot detect pathological foci without fluorescence. In all patients, malignant neoplasms of the oral mucous which had been diagnosed with AFS and staining were confirmed by morphometric findings.

Conclusion. AFS with staining has a high sensitivity and specificity equal to 100%, and it is twice more effective than AFS in diagnostics of dysplasia erosive-ulcer elements in the oral mucous.

Key words: autofluorescent stomatoscopy, optical diagnostics, erosive and ulcerative lesions, oral mucous

Ссылка для цитирования: Горбатова Е.А., Козлова М.В., Лобачева Е.В. Выявление малигнизации предопухолевых заболеваний слизистой оболочки рта. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 33-37.

По данным литературы, предопухолевые поражения слизистой оболочки рта (СОР) составляют от 15.2 до 84.9% всех нозологий [1, 2]. К данной патологии СОР с потенциальной вероятностью раз-

вития дисплазии, по классификации А.Л. Машкиллейсона (1970) и иностранных авторов [3], в том числе относятся: длительно незаживающие язвы, эрозивно-язвенные формы плоского лишая,

лейкоплакии. Своевременная диагностика подобных состояний и новообразований является залогом благоприятного прогноза заболевания [4-6].

Выявление малигнизации предопухолевых состояний стандартными методами затруднено в связи с вариабельностью патологического процесса, выраженного вразнообразных морфологических и морфометрических нарушениях состояний слизистой оболочки [7].

Исследования, проведенные А.Е. Пурсановой и соавт. (2015), показали, что 42.8% специалистов дифференцируют ранние проявления рака СОР [8]. А.М. Аванесов и соавт. (2017) установили, что в 65% случаев наличие ЗНО врач-стоматолог может заподозрить только на третьем визите пациента [9]. В начальном периоде при клиническом осмотре СОР хорошая видимость элементов поражения не дает преимуществ, поэтому необходимо применять дополнительные методы [8-11].

На сегодняшний день к современным диагностическим тестам, которые помогают врачам первичного звена установить заболевание СОР и заподозрить развитие канцерогенеза, относят: аутофлюоресцентную стоматоскопию с помощью стоматоскопа АФС (ООО «Полироник», Россия), «Velscope» (США), люминесцентную стоматоскопию, окрашивание раствором толуидина [3, 10-15].

Методика АФС основана на различиях в спектральном составе и интенсивности эндогенного излучения здоровых тканей и очагов поражения. В результате нарушения метаболических процессов в тканях накапливается эндогенный порфирин (флюорофор), за счет этого при воздействии световым лучом синего спектра на зоны воспаления появляется отсвет красного или темно-бордового цвета, отсутствие свечения (темное пятно) указывает на озлокачествление [10-15]. В стоматологической практике на сегодняшний день данный метод широко используют для выявления онкологических заболеваний полости рта, имеющих проявления в виде эрозивно-язвенных элементов. В тоже время, по данным ряда авторов, недостаток способа заключается в низкой специфичности по заявленным критериям диагностики [14, 15].

Кроме того, оценить состояние СОР с помощью АФС возможно по качественным показателям, что достаточно субъективно и зависит от многих факторов, в том числе организационного характера. Отсутствие количественных критериев осложняет понимание врачом-стоматологом полученных результатов [10-15].

В зарубежной практике для оценки размера патологического очага применяют маркирование элементов поражения 1%-м раствором толуидинового синего. Принцип действия методики осно-

ван на удержании красителя в межклеточном пространстве поврежденных клеток с нарушенными метаболическими процессами; связывании с отрицательно заряженными митохондриальными мембранам, сродства к ДНК и сульфатированным мукополисахаридам [3]. S.Silverman и соавт. (2010) заявлена высокая (90%) точность данного способа диагностики.

Таким образом, методика АФС имеет недостатки и нуждается в дополнительной доработке. Тест с окрашиванием 1%-м раствором толуидинового синего элементов поражения, несмотря на доступность и высокий процент достоверности, не получил широкого распространения в практической стоматологии.

Цель исследования – оптимизация метода выявления малигнизации предопухолевых заболеваний СОР.

Материалы и методы

На кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» в 2019 г. прошли обследование 67 пациентов в возрасте от 35 до 87 лет с заболеваниями СОР.

Критерии включения:

- эрозивно-язвенные формы плоского лишая и лейкоплакии;

- отдельные элементы поражения – эрозия, язва, вследствие хронической механической травмы.

Критерии исключения – заболевания СОР:

- инфекционные;
- аллергические;
- доброкачественные опухоли;
- кератозы.

В группу исследования вошли 32 человека старше 45 лет со следующими поражениями СОР: плоским лишаем – 17, декубитальной язвой – 15.

Клиническое обследование состояло из стандартных методов: опрос, сбор анамнеза, изучение внешнего статуса с обязательной пальпацией лимфатических узлов региональной области. Осмотр рта включал описание состояния слизистой оболочки губ, щек, твердого и мягкого нёба, десны, зубов, зубных рядов, выявление факторов хронической механической травмы (дистопированные зубы, острые края зубов, пломб, ортопедических конструкций, наличие разнородных металлов). Детально анализировали очаги поражения СОР по следующей схеме: 1. Внешний вид: тип, локализация; размер; форма краев; состояние окружающих тканей. 2. Пальпация: болезненная/безболезненная; консистенция (мягко-эластичная/плотноэластичная), наличие уплотнения.

3. Стоматоскопия с помощью аппарата АФС (ООО «Полироник», Россия).

Для визуализации размеров и границ эрозивно-язвенных элементов поражения СОР при выполнении биопсии был предложен метод (патент №2722766):

1. Полость рта ополаскивается водой.
2. Выполняется окрашивание элемента поражения слизистой оболочки рта (эрозии или язвы) 1% раствором толуидинового синего стерильной ватной палочкой в течение 15 сек.
3. Полость рта ополаскивается водой.
4. Наносится 1%-й раствор уксусной кислоты на элемент поражения слизистой полости рта стерильной ватной палочкой в течение 15 сек.
5. Полость рта ополаскивается водой.
6. При естественном освещении проводится аутофлюоресцентная стоматоскопия аппаратом АФС («Полироник», Россия).

Окрашивание с последующей стоматоскопией изменяет интенсивность флюоресценции патологических очагов и дает четкое топографирование места забора биологического материала, что обеспечивает надежность гистологического исследования.

Для постановки окончательного диагноза участки поражения СОР брали на биопсию. Гистологические образцы исследовали в патологоанатомическом отделении МНИОИ им. П.А. Герцена и ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

Для оценки предложенного способа проводили сравнение АФС, окрашивания 1%-м раствором толуидинового синего и сочетания двух методов. Эффективность рассчитывали с помощью чувствительности и специфичности

Чувствительность (Ч) вычисляли по формуле:

$$Ч = \frac{\text{истинно положительный}}{\text{истинно положительный} + \text{ложноотрицательный}} \cdot 100\%.$$

Специфичность (С) рассчитывали:

$$С = \frac{\text{истинно отрицательный}}{\text{истинно отрицательный} + \text{ложноотрицательный}} \cdot 100\%.$$

Данные морфологического заключения принимали в качестве неоспоримого критерия для диагностики онкологического заболевания и исключения ложноположительных/отрицательных результатов.

Полученные результаты обрабатывали методом описательной статистики, методом дисперсионного анализа (*t*-критерий Стьюдента). Различия считали достоверными в тех случаях, когда вероятность принадлежности к одной из общностей не превышала $p=0.023$.

Результаты и обсуждение

Анализ стоматологического статуса всех пациентов показал, что в 95% всех случаев местной причиной возникновения или обострения имеющегося заболевания СОР явилась постоянная травма различного характера, в основном острыми краями разрушенных и дистопированных зубов, ортопедическими конструкциями.

При проведении стоматоскопии у 32 пациентов с эрозивно-язвенными изменениями СОР в 36.4% случаев произошла «ложная» идентификация развития канцерогенеза, положительный результат подтвержден у 27.3%, ложноотрицательный ответ – 27.3%, истинноотрицательный – 9%.

Таким образом, при проведении методики АФС в 63.7% тест обладал недостоверной информацией относительно диагностики пациентов с раком СОР, также установлен одинаковый процент выявления (27.3%) и невыявления (27.3%) данной патологии. Иначе говоря, не обнаружена половина пациентов с подозрением на возможную малигнизацию элементов поражения.

Маркирование элементов поражения 1% раствором толуидинового синего и их освещение стоматоскопом АФС позволили выявить зону темного свечения в тех случаях (27.3%), когда стоматоскопия не идентифицировала патологический очаг

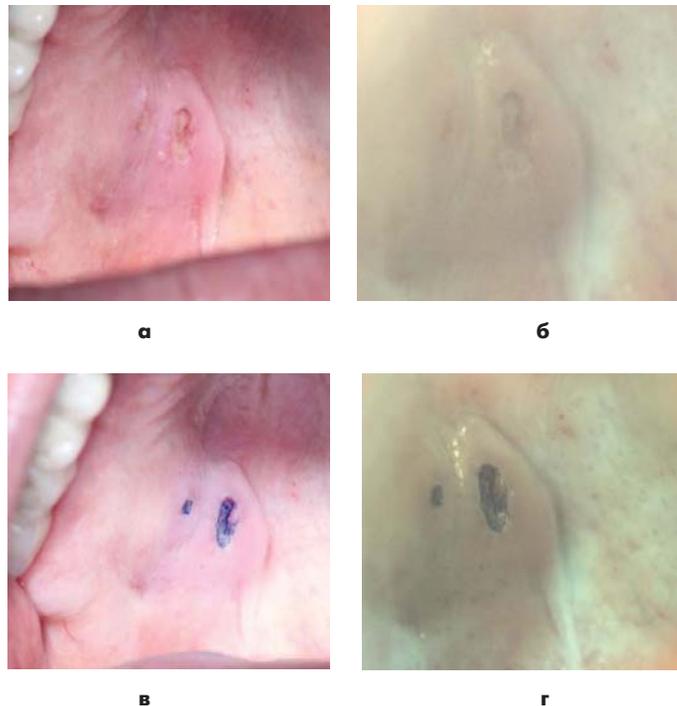


Рис. 1. Клиническая картина, пациент 3., 45 лет, АФС (а, б), АФС с окрашиванием (в, г). а-язва твердого неба. б-освещение элемента прибором АФС, имеет красную флюоресценцию. в-окрашивание язвы 1% раствором толуидинового синего. Определены границы патологического очага, который интенсивно поглощает краситель. г-после окрашивания повторная стоматоскопия элемента поражения выявила отсутствие флюоресценции, выполнена биопсия, по данным гистологии поставлен диагноз «высокодифференцированный плоскоклеточный рак СОР».

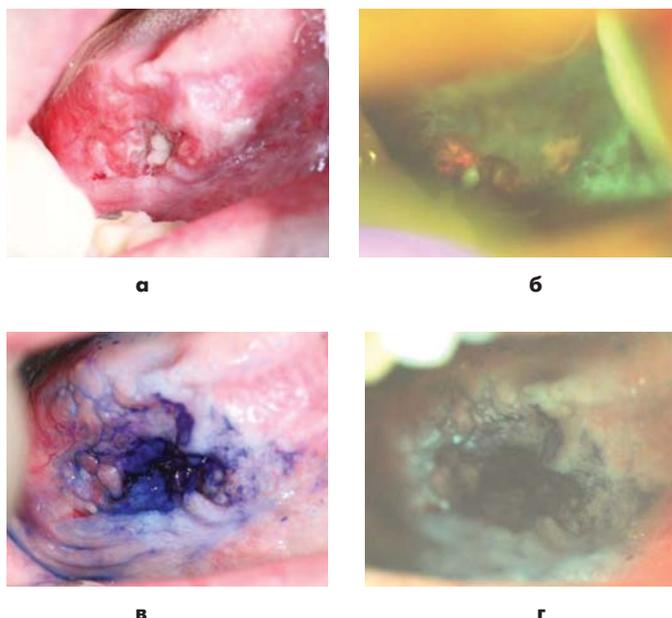


Рис. 2. Клиническая картина, пациентка Б., 81 года АФС (а, б), АФС с окрашиванием (в, г). а-язва на боковой поверхности языка справа. б-стоматоскопия показала флюоресценцию красного, темно-бордового свечения и темную зону. в- визуализация границ язвы после окрашивания 1% раствором толуидинового синего. г- у патологического очага после окрашивания и АФС отсутствует флюоресценция. В морфометрическом исследовании установлены неопластические изменения клеток, на основании ГИ поставлен окончательный диагноз «плоскоклеточный рак».

как участок без флюоресценции (рис. 1, а, б, в, г).

Все эрозивно-язвенные поражения, которые интенсивно поглощали краситель и имели черный ореол свечения, в последующем были подтверждены как ЗНО по данным морфометрических исследований (рис. 2 а, б, в, г).

Следовательно, все пациенты, у которых применяли диагностику состояния СОР методом АФС с окрашиванием, имели истинно положительные результаты наличия ЗНО, подтвержденные гистологическими результатами. Кроме того, происходила идентификация места забора материала для биопсии, что являлось важным преимуществом данного способа.

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить, АФС с окрашиванием обладает высокой чувствительностью 100%, в 2 раза эффективнее АФС в выявлении дисплазии эрозивно-язвенных элементов СОР (Табл. 1). Специфичность диагно-

Таблица

Данные информативности стоматоскопии у 32 пациентов с эрозивно-язвенными поражениями СОР* (p=0,023).

Диагностическая методика	Критерии оценки, %	
	чувствительность	специфичность
АФС	50*	25*
АФС с окрашиванием	100*	100*

стического теста аутофлюоресценции составила 25%, с окрашиванием – 100%.

Сложность интерпретации результатов диагностики с помощью АФС связана с тем, что наличие порфиринов характерно также и для процессов воспалительного характера. Ряд экспериментальных и клинических исследований подтвердил тот факт, что флюорофоры присутствовали в участках ишемии и гипоксии тканей, при этом не было обнаружено морфологически измененных клеток, характерных для злокачественных или доброкачественных новообразований [16]. Данным методом можно определить распространенность патологического очага и невозможно проанализировать глубину поражения.

АФС можно рекомендовать в качестве диагностического теста для идентификации наличия патологии СОР. Стоматоскопия с маркированием элементов 1% раствором толуидинового синего эффективнее визуализирует зону измененной флюоресценции и определяет участок для проведения биопсии. Применять описанные методики следует врачам-стоматологам общей практики при подозрении на малигнизацию СОР в качестве первого мнения. На втором уровне экспертизы результаты аутофлюоресценции необходимо подтверждать данными морфометрического исследования патологического очага.

Выводы

1. Предложенный нами метод топографирования эрозивно-язвенных поражений СОР с последующей стоматоскопией позволяет четко визуализировать зоны измененной флюоресценции, границы патологического очага и интактной ткани для выполнения биопсии, что обеспечивает получение надежного результата гистологического исследования.

2. Диагностическая методика АФС с окрашиванием в 2 раза эффективнее, чем АФС, определяет неопластические изменения в тканях СОР.

Литература

1. Гилева О.С. и др. Предраковые заболевания в структуре патологии слизистой оболочки полости рта //Проблемы стоматологии. – 2013. – №. 2. – С.1-9 [Gileva O.S. et al. Precancerous diseases in the structure of diseases of the oral mucosa // Problemy stomatologii (Dentistry problems). – 2013. – №. 2.– P. 1-9. In Russian].

2. Исакова М.К., Заркумова А.Е., Нурмухамбетова Г.К. Удельный вес заболеваний слизистой оболочки полости рта среди часто встречающихся стоматологических заболеваний // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2017. – №. 3. -С. 163-167. [Iskakova M.K., Zarkumova A.E., Nurmukhambetova G.K. The proportion of diseases of the oral mucosa among common dental diseases //Bulletin of Kaz.NMU. – 2017. – №. 3. - P. 163-167. In Russian].

3. Silverman S., Eversole L.R., Truelove E.L. *Essentials of Oral Medicine*, 2010, 467 p.
4. Зазулевская Л.Я., Русанов В.П., Валов К.М. Онкологическая настороженность врачей-стоматологов—залог профилактики рака слизистой оболочки полости рта // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2012. — №. 1. — С. 201-204 [Zazulevskaya L. Ya., Rusanov V.P., Valov K.M. The oncological alertness of dentists is the key to preventing oral mucosa // VESTNIK KAZNMU. — 2012. — №. 1. — P. 201-204. In Russian].
5. Зыкова Е.А. Онкологическая настороженность при заболеваниях слизистой оболочки полости рта // Здоровоохранение Югры: опыт и инновации. — 2016. — №. 3. — С. 49-55. [Zykova E.A. Oncological alertness in diseases of the oral mucosa // HEALTH OF UGRA: Experience and Innovation. — 2016. — №. 3. — P. 49-55. In Russian].
6. Амхадова М.А., Сойхер М.И., Чуянова Е.Ю. Онконастороженность практикующего стоматолога // Медицинский алфавит. — 2016. — Т. 2. — №. 9. — С. 6-9 [Akhtadova M.A., Soykher M.I., Chuyanov E.Yu. Alertness in the practice of a dentist // Medical alphabet. — 2016. — Т. 2. — №. 9. — С. 6-9. In Russian].
7. Ткаченко Т.Б., Гайкова О.Н. Особенности слизистой оболочки полости рта в различные возрастные периоды жизни человека (морфологическое исследование) // Институт стоматологии. — 2008. — Т. 3. — №. 40. — С. 70-73. [Tkachenko T.B., Gaykova O.N. Features of the oral mucosa in various age periods of human life (morphological study) // Institute of Dentistry. — 2008. — Т. 3. — №. 40. — P. 70-73. In Russian].
8. Пурсанова А.Е. и др. Оценка эффективности терапии предраковых заболеваний слизистой оболочки рта при помощи аутофлуоресцентной диагностики // Современные проблемы науки и образования. — 2018. — №. 4. — С. 151-151 [Pursanova A.E., Kazarina L.N., Gulyan U.G., Serhel E.V. Evaluation of the effectiveness of treatment of precancerous diseases of the oral mucosa using autofluorescence diagnostics // Modern problems of science and education. — 2018. — №. 4. — P. 151-151. In Russian].
9. Аванесов А.М., Гвоздикова Е.Н. Определение групп стоматологического риска развития лучевого мукозита у больных с плоскоклеточным раком орофарингеальной области на фоне лучевой терапии // Лучевая диагностика и терапия. — 2017. — №. 2. — С. 66-66. [Avanesov A.M., Gvozdikova E.N. Determination of the dental risk groups for the development of radiation mucositis in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region during radiation therapy // Radiation diagnostics and therapy. — 2017. — No. 2. — P. 66-66. In Russian].
10. Гагсва С.И. и др. Прямая визуализация аутофлуоресценции тканей как метод ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — №. 6. — С. 1237-1237. [Gaghsva S.I., Goryacheva T.P., Grigoryev A.G., Grigoryeva A.Yu. direct visualization of tissue autofluorescence as a method of early diagnosis of pathological conditions of the mucous membrane // Modern problems of science and education. — 2014. — №. 6. — P. 1237-1237. In Russian].
11. Шкаредная О.В. и др. Оптимизация ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки рта // Современные технологии в медицине. — 2017. — Т. 9. — №. 3. — С. 119-125 [Shkarednaya O.V., Goryacheva T.P., Chunikhin A.A., Bazikyan E.A., Gazhva S.I. Optimization of equal diagnosis of pathological conditions of the oral mucosa // Modern technologies in medicine. — 2017. — Т. 9. — №. 3. — P. 119-125. In Russian].
12. Булгакова Н.Н., Волков Е.А., Позднякова Т.И. Аутофлуоресцентная стоматоскопия как метод онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки рта // Российский стоматологический журнал. — 2015. — Т. 19. — №. 1. — С. 27-30 [Bulgakova N.N., Volkov E.A., Pozdnyakova T.I. Autofluorescence stomatoscopy as an oncoscreening method for diseases of the oral mucosa // Russian Dental Journal — 2015. — Т. 19. — №. 1. — P. 27-30. In Russian].
13. Крихели Н.И. и др. Результаты аутофлуоресцентной стоматоскопии плоского лишая как скринингового метода выявления предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта // Российская стоматология. — 2016. — Т. 9. — №. 4. — С. 13-17 [Krikheli N.I., Pozdnyakova T.I., Bulgakova N.I. et al. Results of autofluorescence stenosis of flat lichen as a screening method for detecting precancerous and cancerous changes in the oral mucosa // Russian dentistry. — 2016. — Т. 9. — №. 4. — P. 13-17. In Russian].
14. Nagi R., Reddy-Kantharaj Y., Rakesh N., Janardhan-Reddy S., Sahu S. The effectiveness of light-based detection systems for the early detection of oral cancer and potentially malignant oral diseases: a systematic review // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. — 2016. — V. 21. — №. 4. P. 447-455.
15. Nallan C.S. et al. A Meta-analysis on efficacy of autofluorescence in detecting the early dysplastic changes of oral cavity. Chaitanya K., Sunanda Chavva, Elizabeth Surekha, Vedula Priyanka, Mule Akhila, Hari Kiran Ponnuru, and Charan Kumar Reddy // South Asian J Cancer. — 2019. — V. 8. — №. 4. P. 233-236. doi:10.4103/sajc.sajc_336_18.
16. Литвинова К.С., Рогаткин Д.А. Каталог спектральных характеристик основных флуорофоров тканей человека и животных // Сборник материалов III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика-2010». М.: Изд-во МГУ. — 2010. — С. 141-143. [Litvinova K.S., Rogatkin D.A. Catalog of spectral characteristics of the main fluorophores of human and animal tissues // Proceedings of the III Eurasian Congress in Medical Physics and Engineering «Medical Physics - 2010». M.: Publishing House of Moscow State University. — 2010. — P. 141-143. In Russian].

СОСТОЯНИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОК С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ БИСФОСФОНАТАМИ

М.О. Сухоруких^{1*}, М.В. Козлова¹, В.С. Бабанин², Л.В. Ржевская¹

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

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

DENTAL STATUS OF PATIENTS WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATED WITH BISPHOSPHONATES

M.O. Sukhorukikh^{1*}, M.V. Kozlova¹, V.S. Babanin², L.V. Rzhetskaya¹

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

²Polyclinic No1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: marietta2323@mail.ru

Аннотация

В лечении постменопаузального остеопороза (ОП) широко используются бисфосфонаты (БФ), длительный прием которых может провоцировать развитие ряда побочных эффектов, в том числе влияющих на состояние зубочелюстной системы. Цель исследования – оценить состояние стоматологического статуса, изменение кристаллизации и pH ротовой жидкости у пациенток с постменопаузальным ОП в зависимости от приема различных групп бисфосфонатов. **Материал и методы.** В исследовании включено 60 женщин в возрасте 55-65 лет, наблюдающихся в ФГБУ «Поликлиника №1» с подтвержденным по результатам рентгеновской денситометрии постменопаузальным ОП и не менее 3 лет принимавших комплексную антиостеопоретическую терапию, включая БФ для лечения нарушений минеральной плотности костей (МПК). В зависимости от принимаемых внутрь препаратов обследуемые были разделены на две группы: I – 30 пациенток, получавших алендронат (70 мг еженедельно), II – 30 пациенток, находившихся на терапии ибандронатом (150 мг 1 раз в месяц). Группу сравнения составили 20 женщин в возрасте 55-65 лет без ОП. Все пациентки принимали с лечебной или профилактической целью препараты кальция (1000 мг в сутки) и витамина D (800 МЕ ежедневно). Стоматологическое обследование включало в себя осмотр полости рта, определение pH смешанной слюны и ее исследование с помощью кристаллографического метода. **Результаты исследования.** У женщин I группы, принимавших алендронат еженедельно (70 мг), значения индекса КПУ были в 3.4 раза ($p < 0.05$) больше контрольных цифр, что можно трактовать как активно текущий кариозный процесс. Во II группе обследуемых, получавших ибандронат (150 мг ежемесячно), регистрировалось увеличение данного параметра в 2.7 раза ($p < 0.05$) и было статистически значимо ниже, чем в I группе. Данные расчета упрощенного индекса гигиены полости рта Грин-Вермильона у женщин I и II групп не имели достоверных различий. При исследовании микрокристаллизации смешанной слюны у пациенток I группы, еженедельно принимающих алендронат, в центре препарата визуализировалось скопление аморфного конгломерата, что расценивали как III тип кристаллизации. Показатель микрокристаллизации ротовой жидкости составил 2.0 ± 0.05 ($p < 0.05$). Во II группе обследуемых анализируемый параметр составил 2.8 ± 0.09 ($p < 0.05$). На препаратах в поле зрения прослеживались не связанные между собой кристаллы, а по периферии отмечались в большом количестве лишь их фрагменты различной формы, что соответствовало II типу микрокристаллизации. Полученные результаты трансформации кристаллической решетки смешанной слюны у женщин I и II групп связаны со смещением в кислую сторону pH ротовой жидкости, что приводит к нарушению мицеллярного строения смешанной слюны и влияет на ее минерализующие свойства. Следовательно, создаются условия для развития процессов деминерализации в твердых тканях зуба.

Ключевые слова: кариес, pH слюны, остеопороз, бисфосфонаты, кристаллизация, остеолиз челюстей.

Abstract

Background. Bisphosphonates (BP) are widely used for treating postmenopausal osteoporosis (PO). However, its long-lasting intake can cause a number of side effects, including those which negatively impact the dentition. **Objective:** To assess the dental status, changes in crystallization and pH in the oral fluid in patients with PO, depending on the group of bisphosphonate preparations which they take. **Material and methods.** 60 women, aged 55-65, were examined in Polyclinic No 1. All patients had PO confirmed by x-ray densitometry. They had been having a complex anti-osteoporetic therapy for, at least, three years before which included oral BP preparations for bone mineral density (BMD) disorders. Depending on the preparations, subjects were divided into two groups: Group I - 30 patients who took Alendronate (70 mg weekly); Group II - 30 patients who took Ibandronate (150 mg once a month). The comparison group included 20 women, aged 55-65, without PO. All patients took calcium (1000 mg per day) and vitamin D (800 IU daily) for therapeutic or prophylactic purposes. Their dental examination included examination of their oral cavity, assessment of pH level in mixed saliva and its testing by crystallography. **Results.** In women from Group I, who took Alendronate weekly (70 mg), DMF (decayed, missing, filled) index was 3.4 times ($p < 0.05$) higher than control figures which can be interpreted as an actively ongoing carious process. In patients from Group II, who received Ibandronate (150 mg monthly), this

parameter was 2.7 times ($p < 0.05$) higher, though statistically lower than in the first group. Findings obtained by the simplified Green Vermillion oral hygiene index in women of Groups I and II did not have any significant difference. Microcrystallization test of mixed saliva in patients from Group I, who took Alendronate weekly, revealed the accumulation of amorphous conglomerate in the center of the preparation which was assessed as type III crystallization. The microcrystallization index of oral fluid was 2.0 ± 0.05 ($p < 0.05$). In Group II, this parameter was 2.8 ± 0.09 ($p < 0.05$). Not connecting crystals were seen in sight; while on the periphery only fragments in large number and of various shapes were observed which corresponded to microcrystallization of type II. The obtained transformation of the crystal lattice of mixed saliva in women from Groups I and II is associated with the shift of oral fluid pH to acidic side, thus leading to the impairment of mycelial structure of mixed saliva and its mineralizing properties. Thus, conditions for demineralization in hard tissues of teeth are formed.

Key words: caries, pH of saliva, osteoporosis, bisphosphonates, crystallization, jaw osteonecrosis

Ссылка для цитирования: Сухоруких М.О., Козлова М.В., Бабанин В.С. Состояние стоматологического статуса пациенток с постменопаузальным остеопорозом, получавших терапию бисфосфонатами. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 38-43.

Остеопороз (ОП) называют эпидемией 21-го века, что обусловлено его высокой распространенностью, которая неуклонно растет в связи с увеличением средней продолжительности жизни и как следствие - возрастанием процента населения пожилого и старческого возраста [1].

Эпидемиологические исследования распространенности постменопаузального ОП в России в 2018 г. показали, что среди обследованных женщин в возрасте 55 лет и старше данное заболевание встречается у каждой третьей [1].

В настоящее время ведущее место в лечении нарушений МПК сохраняется за БФ, у которых благодаря воздействию преимущественно на остеокласты основной фармакологический эффект заключается во влиянии на костное remodelирование с угнетением фазы резорбции. Это сопровождается положительными изменениями микроархитектоники кости и увеличением минерального компонента [2]. Селективное действие на костную ткань основано на высоком сродстве с кристаллами гидроксиапатита. Это свойство определяет их способность длительно накапливаться в местах костеобразования (до 10 лет и более) [3].

Антирезорбтивный эффект препаратов существенно варьирует, что связано с особенностями химической структуры и отражает уровни фармакологических и терапевтических доз [4, 5]. Бисфосфонаты второго (алендроновая кислота) и третьего (ибандроновая кислота) поколений являются азотсодержащими, блокируют синтез фарнезилдифосфатсинтазы и снижают образование мевалоната, который необходим для поддержания нормальной жизнедеятельности остеокластов [6].

В клинической практике используются БФ с различными путями и режимами введения. G.Rodan и соавт. (2012) указывают, что при пероральном приеме от 20 до 50% действующего вещества локализуется в зоне резорбции, где остаются практически в течение всей жизни. Они имеют

низкую биодоступность, а также обладают рядом побочных эффектов - в первую очередь на состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта [7, 8]. J.C. Gallagher и соавт. (2015) отмечают, что данные препараты вызывают девиацию показателей pH желудка в кислую сторону в 6–30% случаев [9]. Важно отметить, что в то же время низкие значения pH секрета слюны обуславливают развитие заболеваний органов ротовой полости [10, 11]. Однако в литературе недостаточно освещена взаимосвязь развития ряда побочных эффектов с длительным приемом БФ, в том числе влияющих на состояние зубочелюстной системы у пациенток [10].

В 2007 г. П.А. Леус, описывая патогенез кариеса, кроме прочих факторов, связывал его с изменениями буферных свойств смешанной слюны, которая имеет мицеллярное строение и напрямую зависит от значений кислотно-щелочного равновесия [11].

О.П. Алексеева, А.В. Воробьев (2003) предложили кристаллографический метод исследования, основанный на анализе связывания содержащихся в слюне солей с муцином, что отражает рисунок, образующийся при ее высушивании [12]. М.В. Козлова и соавт. (2018) в своих работах указывают на изменение показателя кристаллизации в смешанной слюне у пациентов с ОП при полном отсутствии зубов [13]. Таким образом, изучение изменения минерализующих свойств ротовой жидкости имеет важное диагностическое значение, так как основным феноменом при ОП является деминерализация костного матрикса [14, 15].

Имеющиеся исследования по распространенности кариеса зубов у пациентов с ОП проведены на малой выборке обследуемых при ограниченном периоде наблюдения [16, 17].

В литературе все чаще встречаются описания случаев осложнений, связанных с приемом БФ, в виде остеонекроза челюстей, пусковым механизмом которых являются стоматологические ма-

нипуляции, анестезии, экстракция зубов, а также местная травма от плохо прилегающих зубных протезов и неудовлетворительная гигиена полости рта [18 – 20]. Поэтому в настоящее время все более актуальной становится проблема изучения влияния длительной комплексной антиостеопоретической терапии на состояние зубочелюстной системы пациенток с постменопаузальным ОП.

Цель исследования - оценить состояние стоматологического статуса, изменение кристаллизации и pH ротовой жидкости у пациенток с постменопаузальным остеопорозом в зависимости от приема различных групп бисфосфонатов.

Материалы и методы

Исследование проводилось на кафедре стоматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УДП РФ. В работе рассмотрены сведения о находившихся на обследовании и лечении 60 пациентках в возрасте от 55 до 65 лет, наблюдавшихся в ревматологическом отделении ФГБУ «Поликлиники №1» УДП РФ с диагнозом постменопаузальный ОП и не менее 3 лет принимавших БФ.

Критерии невключения: пациентки с ранней менопаузой, злокачественными новообразованиями, заболеваниями паренхиматозных органов в стадии декомпенсации, аутоиммунными заболеваниями, терапия глюкокортикоидами.

Диагноз остеопороза установлен на основании рентгеновской денситометрии, выполненной на аппарате Lunar в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению остеопороза (2014 г.).

В зависимости от принимаемого БФ и действующего вещества обследуемые были разделены на две группы: I – 30 пациенток, получавших алендронат (regor 70 мг 1 раз в неделю); II – 30 пациенток, находившихся на терапии ибандронатом (внутри 150 мг 1 раз в месяц).

Группу сравнения составили 20 женщин в возрасте 55-65 лет без ОП.

Все пациентки принимали с лечебной или профилактической целью препараты кальция (1000 мг в сутки) и витамина D (800 МЕ ежедневно).

При планировании исследования у добровольцев получили информированное письменное согласие на участие в нем.

Стоматологическое обследование включало в себя осмотр полости рта, определение pH смешанной слюны и ее исследование с помощью кристаллографического метода.

У всех обследуемых изучали стоматологический статус с расчетом индекса КПУ, отражающего интенсивность и распространенность кариеса зу-

бов, где К – кариозный зуб, П – пломбированный, У – удаленный. У каждой обследуемой данный показатель рассчитывался как сумма кариозных, запломбированных и удаленных зубов.

Интерпретация КПУ по рекомендации ВОЗ (2013) [21]:

- очень низкий <5.0;
- низкий 5.0 – 8.9;
- средний 9.0 -13.9;
- высокий > 13.9.

Вычисляли индекс Грин-Вермильона, который позволяет оценить уровень гигиены полости рта, так как он определяет количество зубного налета и зубного камня. Расчет индекса проводился путем сложения значений, полученных для каждого компонента индекса, с делением на количество зубов, суммированием обоих значений.

$$\text{ИГР-У} = \frac{\text{сумма значений налета} + \text{сумма значения камня}}{\text{количество зубов} \quad \text{количество зубов}}$$

Оценку ИГР-У проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2013) [21]:

- 0-0.6 – хороший;
- 0.7-1.6 – средний;
- 1.7-2.5 – плохой;
- 2.6 и более – очень плохой уровень гигиены.

Для выполнения кристаллографического метода исследования и индикации уровня pH утром натощак смешанную слюну собирали в стерильную чашку Петри («Медполимер» d=60 мм). С помощью универсальной индикаторной бумаги («Лач-Нер») определяли ее pH.

Затем секрет высушивали при комнатной температуре, с последующим изучением полученных кристаллов в цифровом микроскопе при увеличении x10, x80. Для расчета количественных показателей выделяли три типа микрокристаллизации по методике И.О. Походенько-Чудаковой, Ю.М. Казаковой, Н.Д. Походенько (2011).

Высушенную каплю слюны делили на 4 квадранта, в каждом определяли тип микрокристаллизации (I, II, III) и вычисляли показатель по формуле:

$$M = \frac{1N_I + 7N_{II} + 3N_{III}}{N_I + N_{II} + N_{III}},$$

где M - показатель, N_I - число квадрантов с I типом микрокристаллизации; N_{II} - с II; N_{III} - с III соответственно; 1,2,3- весовые коэффициенты для видов кристаллов (I, II, III).

Статистический анализ полученных данных проводили методом вариационной статистики с

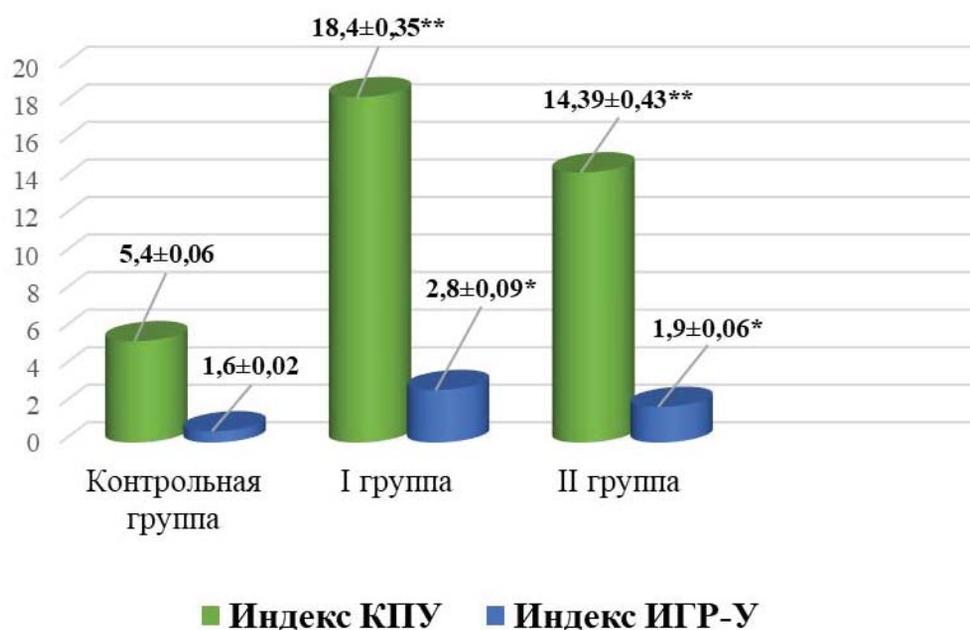


Рис. 1. Показатели индексов КПУ, ИГР-У: контрольная группа, I и II группы с ОП; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

вычислением средних арифметических значений (M), ошибки средней (m) и t -критерия Стьюдента, степени достоверности (p) в программном обеспечении STATISTICA 10.0 (StatSoft, Ink., США).

Результаты и обсуждение

Обследованы 60 пациенток в возрасте 55-65 лет, которые посещали стоматолога для лечения зубов с момента назначения таблетированных форм БФ. У данных пациенток нами была отмечена положительная корреляционная связь с увеличением количества посещений стоматолога, что подтверждалось соответствующими записями в историях болезни.

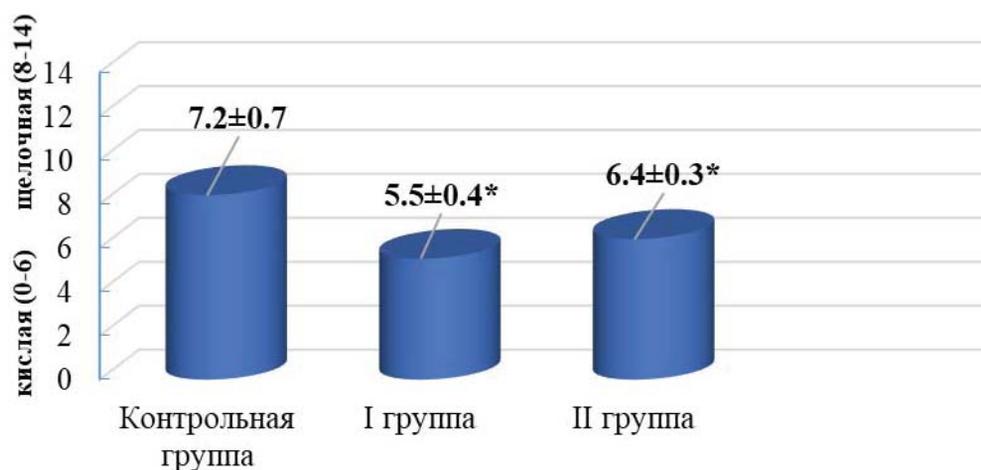
При осмотре полости рта у 20 пациенток контрольной группы индекс КПУ составил 5.4 ± 0.06 , что можно расценивать как низкую заболеваемость кариесом зубов с учетом рекомендаций ВОЗ, предложенных в 2013 г. [21]. У женщин I группы, принимавших алендронат еженедельно по 70 мг, значения исследуемого показателя составили 18.4 ± 0.35 и были в 3.4 раза ($p < 0.01$) больше контрольных цифр за счет прироста кариозных, удаленных зубов и пломб, что можно трактовать как активно текущий кариозный процесс. Во II группе обследуемых, получавших ибандронат (150 мг ежемесячно), индекс КПУ был равен 14.39 ± 0.43 , т.е. также отмечено увеличение данного показателя в 2.7 раза ($p < 0.01$) (рис. 1).

Данные расчета упрощенного индекса гигиены полости рта Грин-Вермильона у пациенток контрольной группы свидетельствовали об удовлетворительном гигиеническом статусе (1.6 ± 0.02). У

женщин I и II групп цифровые значения ИГР-У не имели достоверных различий. При этом следует отметить, что обследуемые из данных групп посещали врача-стоматолога раз в полгода для проведения профессиональной гигиены (рис. 1).

Показатель pH слюны в контрольной группе находился в пределах нейтральных значений (7.2 ± 0.7). У всех пациенток с диагностированным ОП параметр кислотно-щелочного равновесия смещался в кислую сторону, а цифровые значения зависели от частоты приема БФ. Так, при еженедельном назначении алендроната показатели pH были наиболее низкими по сравнению с группой пациенток, получавших ежемесячную терапию (6.4 ± 0.3) ($p < 0.05$), и составили 5.5 ± 0.4 ($p < 0.05$), что способствовало высокому риску развития деминерализации твердых тканей зубов (рис. 2). Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов, указывающих на положительную корреляцию изменения буферных свойств слюны и активности кариозного процесса [11, 13, 14].

Морфологическая структура кристаллов слюны контрольной группы имела заверченный характер по всему полю препарата. От центрально расположенного основного кристалла отходили первичные, вторичные, третичные лучи, создавая видимость отсутствия свободных участков светлого поля (рис. 3, а). Показатель микрокристаллизации ротовой жидкости составил 1.5 ± 0.03 . У пациенток I группы, еженедельно принимающих алендронат, в центре препарата визуализировалось скопление аморфного конгломерата, что расценивали как III тип кристаллизации. Показатель ми-



■ рН смешанной слюны

Рис. 2. Показатели кислотно-щелочного баланса смешанной слюны: контрольная группа, I и II группы с ОП; * $p < 0.05$.

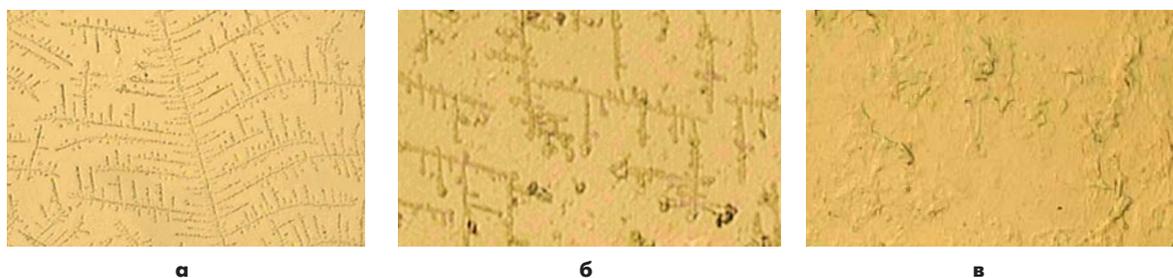


Рис. 3. Типы микрокристаллизации у обследуемых пациенток. а- I тип; б- II тип; в- III тип.

крокристаллизации ротовой жидкости составил 2.0 ± 0.05 ($p < 0.05$). (рис.3, в). Во II группе обследуемых анализируемый параметр составил 2.8 ± 0.09 ($p < 0.05$). На препаратах в поле зрения прослеживались не связанные между собой кристаллы, а по периферии отмечались в большом количестве лишь их фрагменты различной формы, что соответствовало II типу микрокристаллизации (рис.3, б).

Полученные результаты трансформации кристаллической решетки смешанной слюны связаны со смещением в кислую сторону рН ротовой жидкости и дисбалансом кислотно-щелочного равновесия, что приводит к нарушению мицеллярного строения и влияет на минерализующие свойства секрета. Следовательно, создаются условия для развития процессов деминерализации в твердых тканях зуба.

Таким образом, по нашим данным у женщин с постменопаузальным ОП в условиях терапии БФ выявлен высокий прирост интенсивности кариеса. Эти нарушения обусловлены смещением рН ротовой жидкости в кислую сторону, с последующим изменением ее буферных свойств, в том числе за счет нарушения показателя кристаллизации и мицеллярного строения секрета, и как следствие - появлением выраженных деминерализующих свойств твердых тканей зуба.

Заключение

Данные проведенного исследования у лиц, получающих терапию БФ в таблетированной форме, указывают, что перед началом такого лечения ОП важным представляется обследование ротовой полости и при необходимости лечение у стоматолога. Также следует отметить, что в целом имеется высокий уровень нуждаемости пациентов, длительно принимавших БФ, в более частом стоматологическом наблюдении и лечении такой терапевтической патологии, как кариес зубов и его осложнения. На основании вышесказанного актуальными являются мониторинг состояния стоматологического статуса и разработка индивидуальных программ профилактики кариеса зубов у данной категории пациентов, включая местное лечение препаратами, изменяющими буферные свойства слюны.

Литература

1. Женщины и мужчины России. 2018 // М.: Стат.сб. Росстат. - 2018. - С. 241 [Women and men of Russia. 2018 // Moscow: Statistical collection. Rosstat. - 2018. - P. 241. In Russian].
2. Adler R. et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research // Journal of Bone and Mineral Research. - 2016. - V. 31. - №1. - P. 16-35. doi: 10.1002/jbmr.27082016.
3. Bianchi G. et al. Long-term administration of quarterly

- IV ibandronate is effective and well tolerate in postmenopausal osteoporosis: 5 year data from the DIVA study long-term extension* // *Osteoporosis Int.* – 2012. – V. 23. – № 6. – P. 1769-1778. doi.org/10.1007/s00198-011-1793-9.
4. Верткин А.Л., Наумов А.В. Остеопороз // М.: Эксмо. – 2015. – С. 272 [Vertkin A. L., Naumov A.V. Osteoporosis // Moscow: Eksmo. – 2015. – P. 272. In Russian].
 5. Bauss F., Russel R.G. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing // *Osteoporosis Int.* – 2004. – V. 15. – №.6. – P. 423 – 33. doi.org/10.1007/s00198-004-1612-7.
 6. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient. – 4th ed // Academic Press. – 2000. – P. 212.
 7. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза // М.: МИА. – 2002. – С. 410 [Shchvartz G. Ya. Pharmacotherapy of osteoporosis // Moscow: MIA. – 2002. – P. 410. In Russian].
 8. Rodan G. et al. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment // *Curr Med Res Opin.* – 2012. – V. 20. – №.8. – P. 1291-300 doi.org/10.1185/030079904125004475.
 9. Gallagher J.C. et al. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, on bone density and bone markers // *J. Clinical Endocrinology Metabolism.* – 2015. – V. 87. – №.11. – P. 4914-4923. doi: 10.1210/jc.2002-020727.
 10. Леонтьев В.К. Изменение структурных свойств слюны при изменении pH // *Стоматология.* – 1999. – Т. 78. – С. 22-24 [Leontiev V. K. Changes in the structural properties of saliva when pH changes // *Dentistry.* - 1999. - V. 78. - P. 22-24. In Russian].
 11. Леус П.А. Кариес зубов. Этиология. Патогенез, эпидемиология, классификация: учеб.-метод. пособие // Минск: БГМУ. – 2007. – С. 35 [Leus P. A. dental Caries. Etiology. Pathogenesis, epidemiology, classification: textbook-method. manual // Minsk: BSMU. - 2007. - P. 35. In Russian].
 12. Алексеева О.П., Воробьев А.В. Кристаллография слюны – новый неинвазивный метод диагностики // *Нижегородский медицинский журнал.* – 2003. – №. 2. – С. 78-73 [Alekseeva O.P., Vorobyov A.V. Saliva crystallography – a new non-invasive diagnostic method // *Nizhny Novgorod medical journal.* – 2003. – №. 2. – P. 78-73. In Russian].
 13. Козлова М.В. и др. Кристаллизация слюны, как экспресс метод прогнозирования выявления остеопенического синдрома у стоматологических пациентов // *East European science journal.* – 2018. – Т. 12. – №.40. – P. 24-18 [Kozlova M.V. et al. Saliva crystallization as an express method for predicting the detection of osteopenic syndrome in dental patients // *East European science journal.* - 2018. - T. 12. - №. 40. – P. 24-18. In Russian].
 14. Вавилова Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – С. 208 [Vavilova T. P. Biochemistry of tissues and fluids of the oral cavity // М.: GEOTAR-Media. - 2008. - P. 208. In Russian].
 15. Denisov A.B. Crystallization of components oral fluid in diabetics in case of absence of crystal structures // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2005. – V. 140. №.1. – P. 100-101. doi: 10.1007/s10517-005-0422-z.
 16. Свешиников А.А., Хвостова С.А. Остеопороз: новые научные изыскания и способы лечения // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2016. – №.7. – С. 54-58 [Sveshnikov A.A., Khvostova S.A. Osteoporosis: new scientific research and treatment methods // *International journal of applied and fundamental research.* – 2016. – №.7. – P. 54-58. In Russian].
 17. Хусаинова Р.И. Молекулярно-генетические основы остеопороза // *Биомика.* – 2014. – Т. 6 – №.1. – С.24-51. [Khusainova R.I. Molecular and genetic basis of osteoporosis // *Biomika.* – 2014. – V. 6. №. 1. – P. 24-51. In Russian].
 18. Fraser P. Coxon An Update on the Pharmacology of Bisphosphonates and Analogues with Lower Bone Affinity // *International Bone & Mineral Society in IBMS BoneKey.* – 2008. – V. 5. – P. 357-368. doi:10.1138/20080341.
 19. Dore F. et al. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. // *J Nucl Med.* – 2009. – V. 50. – №1. – P. 30-5. doi: 10.2967/jnumed.107.048785.
 20. Тарасенко С.В. и др. Тактика лечения больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей // *Российская стоматология.* – 2012. – №5(2). – С. 3 - 13 [Tarasenko S.V. et al. Tactics of treatment of patients with bisphosphonate osteonecrosis of the jaw // *Russian dentistry.* – 2012. – №5(2). – P. 3-13. In Russian].
 21. Руководство ВОЗ «Стоматологическое обследование». – 2013. – С.51-67 [Management WHO «Dental examination». – 2013. – P.51-67. In Russian].

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

Т.А. Зеленина^{1*}, В.В. Салухов¹, А.Б. Земляной², О.Ф. Малыгина³, С.Г. Железняк¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО России, Санкт-Петербург,
²ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва,
³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
 Минздрава России, Санкт-Петербург

MENOPAUSAL HORMONAL THERAPY IN WOMEN WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY

T.A. Zelenina^{1*}, V.V. Salukhov¹, A.B. Zemlianoi², O.F. Malugina³, S.G. Zheleznyak¹

¹Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg,
²Pirogov National Medical-Surgical Center, Moscow,
³Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg

E-mail: tzelenina@mail.ru

Аннотация

В исследовании определено влияние менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на течение диабетической сенсомоторной нейропатии (ДСМН) и сердечно-сосудистой автономной нейропатии (КАН) у женщин с сахарным диабетом (СД) 2 – го типа в постменопаузе. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилась 61 женщина в постменопаузе с СД 2 – го типа и ДСМН, КАН без противопоказаний к МГТ. Все пациентки разделены на три группы: 1 – ая группа (27 человек) получала ежедневно 2 мг эстрадиола валерата и прогестаген, 2 – ая группа (18 женщин) принимала 1 мг 17-β эстрадиола и прогестаген, 3 – ая группа (16 пациенток) МГТ не получала. Все обследования выполняли исходно и через 12 мес МГТ. **Результаты.** У всех пациенток выявлена умеренная либо выраженная ДСМН, подтвержденная/тяжелая КАН встречалась в 74, 89, 87.5% случаев соответственно. Через 12 мес МГТ в 1 –ой группе диагностировано ослабление симптомов ДСМН и улучшение параметров ЭНМГ (3.6±1.15 мВ и 23.1±4.55 м/с для Nn. surales исходно и 9.0±2.34 мВ и 31.0±5.71 м/с после МГТ, p=0.04 и 0.03 соответственно). Регрессия стадий КАН зарегистрирована в 63 и 56% случаев у пациенток 1 – й и 2 – й групп соответственно. **Вывод.** МГТ в течение 12 мес привела к улучшению результатов ЭНМГ-исследования двигательных и чувствительных нервов нижних конечностей, а также регрессии стадий КАН.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 – го типа, постменопауза, сенсомоторная полинейропатия, менопаузальная гормональная терапия, сердечно-сосудистая автономная нейропатия.

Abstract

In the trial, the researchers have defined effects of menopausal hormone therapy (MHT) at the diabetic sensor-motor neuropathy (DSMN) and cardiovascular autonomous neuropathy (CAN) in postmenopausal women with diabetes mellitus (DM) type 2. **Material and methods:** 61 postmenopausal women with DM type 2, diabetic sensor-motor neuropathy and cardiovascular autonomous neuropathy (CAN) without contraindications to MHT were included into the trial. All participants were divided into three groups: in the first group (n- 27), patients were treated with Estradiol Valerate 2mg/per day plus Progestagen; in the second group (n -18), patients received 1mg/per day of 17-β Estradiol and Progestagen; in the third group (n-16), patients had no MHT. All examinations were made at the initial stage and in 12 months after the treatment. **Results:** All patients were found to have moderate or severe DSMN; diagnosed/severe CAN was seen in 74. 89 % and 87.5 %, respectively. In 12 months in the first group, MHT resulted in the improvement of DSMN symptoms as well as in better parameters of electroneuromyography (ENMG) testings (3.6±1.15 mV and 23.1±4.55m/sec for Nn. surales initially, and 9.0±2.34 mV and 31.0±5.71 m/sec after treatment; p=0.04 and 0.03, respectively). Regression of CAN degrees was registered for both the first group (63%) and the second one (56%). **Conclusion:** MHT - being applied for 12 months- resulted in improved ENMG parameters indicating better functioning of sensor nerves in the lower extremities as well as in the regression of CAN stages.

Key words: diabetes mellitus type 2, postmenopause, sensor-motor neuropathy, hormonal replacement therapy, cardiovascular autonomous neuropathy

Ссылка для цитирования: Зеленина Т. А., Салухов В.В., Земляной А.Б., Малыгина О.Ф., Железняк С.Г. Менопаузальная гормональная терапия у женщин с диабетической полинейропатией. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 44-47.

Сахарный диабет (СД) – одна из самых распространенных эндокринных патологий [1, 2]. Наряду с ростом заболеваемости СД 2 – го типа увеличивается и число больных с поздними осложнениями

СД, среди которых ведущее значение имеет диабетическая полинейропатия [3, 4]. Так, сенсомоторная нейропатия (ДСМН) является основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей, а сердечно-сосудистая автономная нейропатия (КАН) сопряжена с увеличением в 2 раза и более риска острой сердечно-сосудистой патологии и кардиальной смерти [5, 6].

Женщины в постменопаузе составляют особую группу высокого риска самой разнообразной эндокринной патологии [7]. Известно, что эстрогены дают благоприятные метаболические, а также не метаболические эффекты [8 - 10]. Дефицит эстрогенов у женщин с СД 2-го типа в постменопаузе способствует прогрессированию не только СД, но и его осложнений. Однако данные о влиянии менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на развитие и течение диабетической полинейропатии немногочисленны и противоречивы [11-13]. Обсуждается вопрос о минимально эффективных и безопасных дозировках препаратов для МГТ [14, 15].

Целью нашего исследования являлась оценка влияния МГТ в разных дозах на течение ДСМН, а также КАН у женщин с СД 2-го типа в постменопаузе.

Материалы и методы

В исследование были включены женщины (n = 61) в постменопаузе, страдающие СД 2-го типа и ДСМН. Не вошли больные с плохо контролируемым СД ($HbA_{1c} \geq 10\%$), его острыми и хроническими осложнениями тяжелых стадий, страдающие алкоголизмом, полинейропатией недиабетической этиологии, критической ишемией нижних конечностей, а также имеющие противопоказания к МГТ. Все женщины получали основную терапию: пероральные сахароснижающие препараты и статины по показаниям, основная терапия в ходе исследования не менялась. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании до его начала.

Проведен сбор демографических данных, а также анализ медицинских документов, выполнено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование.

Оценку выраженности климактерического синдрома, жалоб со стороны нижних конечностей проводили с помощью модифицированного менопаузального индекса и шкалы общего симптоматического счета соответственно. Исследование нарушений чувствительности и рефлексов выполнялось в ходе клинико-неврологического осмотра с использованием шкалы нейропатического дис-

функционального счета и подтверждалось результатами электронейромиографического исследования (ЭНМГ) [2, 4, 5].

Выполнены 5 стандартных кардиоваскулярных тестов: тест Вальсальвы, тест с глубоким дыханием, проба с динамометром, пассивным ортостазом, холоддовая проба. Ранняя стадия КАН (КАН 1) диагностирована при наличии 1 измененного теста, подтвержденная форма КАН (КАН 2) - в случаях 2 патологических тестов, а тяжелая КАН (КАН 3) - при выявленной симптоматической и/или бессимптомной ортостатической гипотензии [2, 3].

Все пациентки были разделены на три группы: 1-ая группа (27 больных) получала ежедневно эстрадиол валерат 2 мг и диеногеста 2 мг перорально, 2-ая группа (18 женщин) принимала ежедневно 1 мг 17-эстрадиола в сочетании с 10/5 мг дидрогестерона перорально, 3-ая группа (16 пациенток) МГТ не получала (группа сравнения). Лечение проводилось на протяжении 12 мес. Все исследования выполняли исходно и спустя 12 мес терапии.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ STATISTICA v.10. (Statsoft, USA). Данные представлены как средняя \pm стандартное отклонение и в процентах для качественных переменных. Для сравнения различий между группами использовался с поправкой Йетса (для малых групп), критерий Фишера, а также тест Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0.05$.

Результаты и обсуждение

Исходные характеристики пациенток, результаты лабораторно-инструментального обследования, а также их изменение спустя 12 мес МГТ представлены в табл. 1.

Только у больных 1-й и 2-й групп, получавших МГТ, отмечалось уменьшение выраженности климактерического синдрома через 12 мес терапии. Кроме того, только в 1-й группе пациенток зарегистрировано значимое ослабление тяжести ДПН по данным используемых шкал спустя 12 мес МГТ.

Изменений метаболических и антропометрических параметров на фоне МГТ не отмечалось (см. табл. 1, данные приведены не полностью).

Результаты ЭНМГ исходно и спустя 12 мес в лечении представлены в табл. 2.

Уменьшение выраженности ДПН в 1-й группе больных подтверждено результатами ЭНМГ, демонстрирующими увеличение скорости и амплитуды проведения нервного импульса, как по чувствительным, так и по двигательным нервным волокнам спустя 12 мес МГТ (см. табл. 2).

Таблица 1

Данные клинического и лабораторно-инструментального обследования пациенток

Показатель	Группа 1 (n=27)		Группа 2 (n=18)		Группа 3 (n=16)	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
Возраст, годы	52.6±0.71	-	59.4±1.02	-	52.7±1.52	-
Длительность СД 2, годы	11.8±1.80	-	10.0±2.36	-	9.8±1.96	-
Длительность постменопаузы, годы	3.2±0.48	-	8.6±1.86 ^a (p=0.04)	-	2.7±0.71	-
ИМТ, кг/м ²	30.3±1.51	30.3±1.98	31.9±1.75	33.5±1.19	30.0±1.09	31.2±2.06
ММИ, баллы	40.3±1.90	25.7±1.59 ^b (p=0.04)	18.0±2.73	10.0±2.48 ^b (p=0.06)	36.4±2.77	39.3±1.96
ОСС, баллы	7.5±0.56	4.2±0.33 ^b (p=0.04)	5.2±0.99	5.6±1.05	7.3±0.41	7.9±0.76
НДС, баллы	10.4±1.22	7.7±0.98 ^b (p=0.04)	10.7±1.39	10.0±1.34	9.5±1.34	10.0±1.67
НbA1c%	8.2±0.38	8.2±0.37	8.3±0.69	7.3±0.31	8.1±0.67	7.9±0.54

Примечание. ^a - отличия достоверны по сравнению с остальными группами, ^b - отличия достоверны по сравнению с исходными данными. СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, ИМТ – индекс массы тела, ММИ – модифицированный менопаузальный индекс, ОСС – шкала общего симптоматического счета, НДС – шкала нейропатического дисфункционального счета, НbA1c% – гликированный гемоглобин.

Таблица 2

Результаты ЭНМГ пациенток

Данные ЭНМГ	Группа 1 (n=27)		Группа 2 (n=18)		Группа 3 (n=16)	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Nn. surales: A (мВ)	3.6±1.15	9.0±2.34 (p=0.04)	3.8±1.43	4.2±1.32	4.8±1.43	4.2±1.77
СПИ, м/с	23.1±4.55	31.0±5.71 (p=0.04)	24.6±2.38	27.0±3.37	25.6±2.38	24.8±4.56
Nn. tibiales: A, мВ	8.4±1.00	9.4±0.87 (p=0.04)	8.6±0.61	8.9±0.92	8.4±0.99	8.2±0.78
СПИ, м/с	39.9±1.73	40.8±1.33	42.5±0.94	42.4±1.56	40.1±1.12	39.9±1.75

Примечание. - отличия достоверны по сравнению с исходными данными. ЭНМГ – электронейромиографическое исследование, А – амплитуда, СПИ – скорость проведения импульса.

Таблица 3

Выраженность КАН исходно и через 12 мес терапии

Выраженность КАН	Группа 1 (n=27)		Группа 2 (n=18)		Группа 3 (n=16)	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
КАН 0, %	0	0	0	0	0	0
КАН 1, %	26	56	11	33	12.5	6
КАН 2, %	41	44	56	67	62.5	63
КАН 3, %	33	0	33	0	25	31

Примечание. КАН – кардиоваскулярная автономная нейропатия.

Распределение пациенток по тяжести КАН исходно и через 12 мес терапии представлены в табл. 3.

Уменьшение (регресс) выраженности КАН наблюдалось как в 1 –ой, так и во 2 –ой группе пациенток спустя 12 мес МГТ в 63 и 56% случаев соответственно. В итоге лечения ни у одной из женщин 1 –ой и 2 –ой групп не выявлена тяжелая стадия КАН, тогда как в группе сравнения диагностирована у каждой третьей больной.

Значимых нежелательных явлений, повлекших

за собой прекращение МГТ и выход пациенток из исследования, на протяжении 12 мес лечения не наблюдалось.

Заключение

В нашем исследовании МГТ на протяжении 12 мес привела к значимому уменьшению выраженности диабетической полинейропатии, особенно КАН. Эффект МГТ оказался дозозависимым. Так, регресс ДСМН наблюдался только на фоне приема 2 мг эстрадиола валерата ежедневно

и не отмечался в группе пациенток, получавших 1 мг 17β-эстрадиола. Эффект МГТ не зависел от метаболических параметров, на которые проводимая терапия существенно не повлияла.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144–159 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. - 2018. - V 21. № 3. - P. 144-159. In Russian]. doi: 10.14341/DM9686.
2. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 // *Diabetes Care*. — 2018. — V. 41(Suppl 1). - S1-S2. doi: 10.2337/dc18-Sint011.
3. Rawshani A., Rawshani A., Franzén S. et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes // *N Engl J Med*. — 2017. - V. 376. № 15. — P. 1407–1418. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>.
4. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // Сахарный диабет. - 2019. - Т. 22. - № S1. - С. 1–144 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Standards of specialized diabetes care // *Diabetes Mellitus*. — 2019. - V. 22. №. S1. — P. 1-144. In Russian]. doi: 10.14341/DM221S1.
5. Wukich D.K., Armstrong D.G., Attinger C.E. et al. Inpatient Management of Diabetic Foot Disorders: A Clinical Guide // *Diabetes Care*. — 2013. — V. 36. № 9. - P. 2862–2871. doi: 10.2337/dc12-2712.
6. Spallone V., Zegler D., Freeman R. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis and management // *Diabetes Metab Res Rev*. — 2011. — V. 27. — P. 639–653. doi: 10.1002/dmrr.1239.
7. Климактерий и связанные с ним болезни. «В»: // Руководство по клинической эндокринологии. — Л.: «Медицина». - 1977. — С. 555 – 577 [Climacteric and connected diseases. «In»: // *A Clinical Endocrinology Guide*. — Leningrad: «Medicine». — 1977. — P. 555 – 577.
8. Ashcroft G.S., Mills S.J., Lei K. et al. Estrogen modulates cutaneous wound healing by downregulating macrophage migration inhibitory factor // *J Clin Invest*. — 2003. — Vol. 11199. — P. 1309–1318. doi: 10.1172/JCI16288.
9. Hodis H.N., Mack W.J., Henderson V.W. et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol // *N Engl J Med*. — 2016. - № 374. — P. 1221–1231. doi: 10.1056/NEJMoa1505241.
10. Behl C. Oestrogen as a neuroprotective hormone // *Nat Rev Neurosci*. — 2002. — V 3. — P. 433–442. doi: 10.1038/nrn846.
11. Stuenkel C.A. Menopause hormone therapy and diabetes // *Climacteric*. — 2017. - № 20. — P. 11–21. doi: 10.1080/13697137.2016.1267723.
12. Wild R.A., Wu C., Curb J.D. et al. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials // *Menopause*. — 2013. — V. 20. — P. 254–260. doi: 10.1097/GME.0b013e31826f80e0.
13. Зеленина Т. А., Ворохобина Н. В., Малыгина О. Ф. и др. Заместительная гормональная терапия и течение дистальной диабетической полинейропатии у женщин в постменопаузе // Сахарный диабет. — 2007. — Т. 10. — №3. — С. 42 – 44 [Zelenina T.A., Vorokhobina N.V., Malugina O.F. et al. Hormonal Replacement Therapy and diabetic sensorimotor polyneuropathy in postmenopausal women. *Diabetes Mellitus*. - 2007. - V 10. № 3. - P. 42-44. In Russian].
14. Shufelt C.L., Merz C.N., Prentice R.L. et al. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study // *Menopause*. — 2014. — V. 21. — P. 260–266. doi: 10.1097/GME.0b013e31829a64f9.
15. Gass M.L.S., Maki P., Shifren J.I. et al. NAMS supports judicious use of systemic hormone therapy for women 65 years and older // *Menopause*. — 2015. — V. 22. №. 7. — P. 685–686. doi: 10.1097/GME.0000000000000491.

ПЕРКУТАННАЯ РАДИОЧАСТОТНАЯ НЕВРОТОМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕВРАЛГИЕЙ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА, АССОЦИИРОВАННОЙ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

С.В. Кондрахов^{1*}, М.А. Степанян¹, А.Г. Назаренко^{1,2}, Е.Ю. Артёменкова¹, Л.А. Кадин¹, В.Г. Калюжный¹, И.О. Кугушев¹, А.И. Голованёв³, И.В. Гладков³

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ, Москва,

³ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница»

PERCUTANEOUS RADIOFREQUENCY NEUROTOMY IN PATIENTS WITH TRIGEMINAL NEURALGIA ASSOCIATED WITH MULTIPLE SCLEROSIS

S.V. Kondrakhov^{1*}, M.A. Stepanyan¹, A.G. Nazarenko^{1,2}, E.Yu. Artyomenkova¹, L.A. Kadin¹, V.G. Kalyuzhny¹, I.O. Kugushev¹, A.I. Golovanev³, I.V. Gladkov³

¹Clinical Hospital № 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia,

³Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga, Russia

E-mail: nskondrakhov@gmail.com

Аннотация

Цель исследования - продемонстрировать и оценить эффективность лечения пациентов с невралгией тройничного нерва, ассоциированной с рассеянным склерозом (НТН с РС), с помощью перкутанной радиочастотной селективной невротомии (ПРСН). **Материал и методы:** проведен ретроспективный анализ результатов лечения 18 пациентов с НТН с РС с помощью ПРСН за 2016-2019 гг. У 16 поступивших пациентов имелась типичная боль в лице, у 2 пациентов – атипичная боль в лице. Выраженность болевого синдрома и степень онемения лица оценивались согласно современным шкалам интенсивности боли и выраженности онемения лица BNI (Barrow Neurological Institute).

Результаты: регресс болевого синдрома (I и II классы по шкале BNI) отмечался у 15 (83.3%) из 18 пациентов с НТН с РС. У 2 пациентов эффект от ПРСН отсутствовал и сохранялась атипичная боль в лице. В отдаленном послеоперационном периоде рецидивы болевого синдрома развились у 4 пациентов (25%). Всем пациентам была успешно выполнена повторная процедура ПРСН с хорошим клиническим эффектом (I и II классы по шкале BNI). **Выводы:** ПРСН является методом выбора для лечения пациентов, страдающих классической НТН с РС, так как данная процедура эффективна и безопасна. Эффективность ПРСН у пациентов с атипичной НТН с РС сомнительна.

Ключевые слова: тригеминальная невралгия, рассеянный склероз, радиочастотная невротомия

Abstract

Purpose. To demonstrate and to evaluate the effectiveness of percutaneous radiofrequency selective neurotomy (PRSN) in treating patients suffering of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis (TN and MS). **Material and methods:** A retrospective analysis of outcomes in 18 patients with TN and MS treated with PRSN in 2016-2019 has been made. 16 patients had typical facial pain, 2 patients had atypical facial pain. Pain intensity and numbness severity in the face were assessed with modern scales on pain intensity and facial numbness severity developed by Barrow Neurological Institute (BNI). **Results:** Pain regression (grades I and II by BNI scale) was seen in 15 (83.3%) out of 18 patients with TN and MS. In two patients with atypical facial pain, PRSN treatment was ineffective. Long-term postoperative observation revealed pain relapse in 4 patients (25%). All these patients were successfully treated by the repeated PRSN procedure with a good clinical effect (grades I and II by BNI scale). **Conclusion:** PRSN technique is a method of choice for patients suffering of classical TN with MS since this procedure is effective and safe. PRSN effectiveness in patients with atypical TN and MS is doubtful.

Key words: trigeminal neuralgia, multiple sclerosis, radiofrequency neurotomy

Ссылка для цитирования: Кондрахов С.В., Степанян М.А., Назаренко А.Г., Артёменкова Е.Ю., Кадин Л.А., Калюжный В.Г., Кугушев И.О., Голованев А.И., Гладков И.В. Перкутанная радиочастотная невротомия у пациентов с невралгией тройничного нерва, ассоциированной с рассеянным склерозом. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 48-53.

Рассеянный склероз (РС) – хроническое воспалительное заболевание центральной нервной системы, вызывающее демиелинизацию и дегенерацию аксонов [1,2]. Течение данного заболевания в

1-2% случаев сопровождается невралгией тройничного нерва (НТН), которая значительно снижает качество жизни данных пациентов [1]. Согласно пересмотренной в 2013 г Международной классификации головных болевых синдромов [2] невралгия тройничного нерва, ассоциированная с рассеянным склерозом (НТН с РС), относится к группе симптоматических невралгий.

С помощью диффузионно-тензорной МРТ удалось доказать, что НТН с РС вызывают бляшки, расположенные вентролатеральном отделе моста между зоной выхода корешка тройничного нерва и ядрами тройничного нерва, в месте расположения первичных интрапонтинных афферентов тройничного нерва [3]. Тогда как при классической НТН (кНТН) поражения локализуются в зоне выхода корешка тройничного нерва и цистернальном сегменте тройничного нерва, обусловлены васкулярным конфликтом с петлей верхней мозжечковой артерии [4]. У части пациентов, страдающих РС, причиной НТН может быть нейроваскулярный конфликт [3,5] либо комбинация демиелинизирующей бляшки в мосте и нейроваскулярного конфликта [6].

Лечение НТН всегда начинается с консервативной терапии антиконвульсантами. Данные препараты существенно усугубляют неврологическую симптоматику у пациентов с РС, приводя к нарастанию атаксии, головокружения, мышечной слабости, возникновению седативного эффекта, а также могут потенцировать гепатотоксичность иммуномодулирующих препаратов для лечения РС [3,6]. Поэтому применение хирургических методов лечения НТН данной категории пациентов рассматривается как проспективное. Методом выбора хирургического лечения кНТН является васкулярная декомпрессия тройничного нерва. Использование васкулярной декомпрессии тройничного нерва в лечении НТН с РС показало недостаточную эффективность [5]. Поэтому в настоящее время данная методика лечения пациентов с НТН с РС применяется в редких случаях. В последние 30 лет общепризнанным методом хирургического лечения пациентов с НТН с РС считаются перкутанные аблятивные методики деструкции нерва на уровне гассерова узла [7,8].

Цель данного исследования – анализ и обобщение опыта применения перкутанной радиочастотной селективной невротомии (ПРСН) при НТН с РС в нейрохирургическом отделении ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 18 пациентов (15 женщин, 3 мужчин)

с НТН с РС с помощью ПРСН за 2016-2019 гг. Возраст пациентов варьировал от 32 до 60 лет (средний возраст- 46.3 года; медиана- 43.5 года; стандартное отклонение- 11.3 года). У всех пациентов имелся достоверный диагноз рассеянного склероза по критериям McDonald (версия 2017 г.) [7]. Все пациенты дали письменное информированное согласие на операцию и обработку данных. Показанием для хирургического лечения являлись: неэффективность медикаментозной терапии болевого синдрома или развитие побочных эффектов при приеме препаратов. Всем пациентам перед операцией ПРСН была выполнена МРТ, позволяющая подтвердить наличие очагов демиелинизации в мосте и исключить иную патологию, которая могла бы явиться причиной симптоматической НТН. У 8 пациентов до обращения в нашу клинику были проведены следующие вмешательства на тройничном нерве: 5 пациентам выполнена микроваскулярная декомпрессия без положительного эффекта и 3 пациента перенесли ПРСН с регрессом болевого синдрома до 2 лет. Всего выполнено 25 процедур ПРСН. У 16 поступивших пациентов имелась типичная (классическая боль, Burchiel Type 1) боль в лице. Диагностические критерии боли первого типа по Burchiel: распределение боли в пределах зон иннервации тройничного нерва, боль интермиттирующая, пароксизмальная, по типу удара током, с наличием триггерных зон, с начальным положительным эффектом от приема карбамазепина. У 2 пациентов имелась атипичная боль в лице (атипичная боль, Burchiel Type 2). Атипичную боль от классической отличает наличие постоянной жгучей боли [8]. У всех наблюдаемых пациентов была односторонняя боль, из них у 11 пациентов – правосторонняя, у 7 пациентов – левосторонняя. Распределение боли по зонам было следующим: I ветвь - 1 пациент; II ветвь – 5 пациентов, III ветвь – 6 пациентов, комбинация II и III ветвей - 6 пациентов.

Выраженность тригеминального болевого синдрома оценивалась с помощью шкалы интенсивности боли BNI (Barrow Neurological Institute) [9], согласно которой: I класс – боли нет, медикаментозное купирование не требуется; II класс – периодические боли, медикаментозное купирование не требуется; III класс – боли, полностью контролируемые медикаментозно; IV класс – боли, не полностью контролируемые медикаментозно; V класс – интенсивные боли без улучшения.

Онемение в лице после операции оценивали с помощью шкалы выраженности онемения лица BNI (Barrow Neurological Institute) [9]: I класс - нет онемения; II класс - легкое онемение, не приносящее дискомфорта и беспокойства; III класс – оне-

мение, приносящее пациенту беспокойство и дискомфорт; IV класс – выраженное онемение, очень беспокоящее пациента.

Оценка динамики болевого синдрома проводилась на следующий день после операции, через 3 и 12 мес. Катамнестические данные были получены путем контрольных обследований, письменного анкетирования или опросов по телефону. Медиана продолжительности периода наблюдения составила 20 мес (от 3 до 36 мес).

Методика выполнения перкутанной радиочастотной селективной невротомии

Данная операция выполняется в операционной, оснащенной ЭОПом. Для определения корректности положения иглы были использованы боковые флюорограммы. ПРСН проводили с помощью G4™ RF Generator Cosman (США).

ПРСН проводили под внутривенной анестезией. Выбор препаратов осуществлялся с учетом минимального времени наступления эффекта и скорости выведения. С учетом этого был выбран пропофол. Режим дозирования: 1.5-2 мг/кг, у пожилых пациентов: 0.5-1 мг/кг, введение по 20-40 мг, дробно, до наступления эффекта. В качестве анальгетика использовали фентанил. Фентанил вводили однократно за 1-3 мин до введения иглы. Дозировку подбирали индивидуально (0.005% в дозах 0.05–0.2 мг, непрерывно оценивая спонтанное дыхание). Следует отметить, что дозировки препаратов у пациентов с РС, как правило, ниже, чем у пациентов без РС, в связи с замедленным пробуждением и замедленным восстановлением самостоятельного дыхания.

Голову пациента укладывают на подголовник прямо. Щеку на пораженной стороне обрабатывают водным раствором антисептиков (р-р октенисепта). Под в/в анестезией иглолчатую канюлю вводят на 2.5–3 см латеральнее оральной комиссуры (рис. 1). Для получения идеальной боковой краниограммы сопоставляются проекции наружных слуховых проходов. Конец канюли направляют к месту пересечения воображаемых плоскостей, проходящих через точки на 3 см кпереди от наружного слухового прохода и медиального края зрачка, фиксированного вперед. Для профилактики повреждения слизистой ротовой полости положение иглы можно контролировать пальцем, введенным в полость рта пациента. Далее под контролем ЭОПа конец канюли направляют к месту пересечения вершины каменистой кости со скатом (5-10 мм ниже дна турецкого седла вдоль ската). Иглу продолжают вводить к месту пересечения каменистой кости со скатом. При прохождении иглы через овальное отверстие и перфорации твердой мозговой оболочки часто возникает непроизвольное со-

кращение жевательных мышц со стороны процедуры. После удаления стилета из иглы каплями начинает поступать ликвор (рис. 2). В случае повторной операции ликвора может не быть. В иглу вводят электрод. Для деструкции I ветви ТН дистальный отдел электрода позиционируют на 3-5 мм выше линии ската; для деструкции II ветки ТН дистальный отдел электрода размещают на линии ската; для деструкции III ветви – ниже линии ската на 3-5 мм. Проверяют импеданс. При правильном расположении электрода в нерве импеданс составляет от 180 до 300 Ом. Импеданс более 400 Ом указывает на неправильное расположение электрода (надкостница или кость), что требует переустановки иглы.

После достижения кончиком электрода предполагаемых анатомических ориентиров (Рис. 3) пациента пробуждают и проводят тестовую стиму-



Рис. 1. Точка введения иглы для проведения ПРСН.



Рис. 2. Правильное расположение иглы. Конец иглы перфорировал твердую мозговую оболочку, через иглу каплями поступает ликвор.

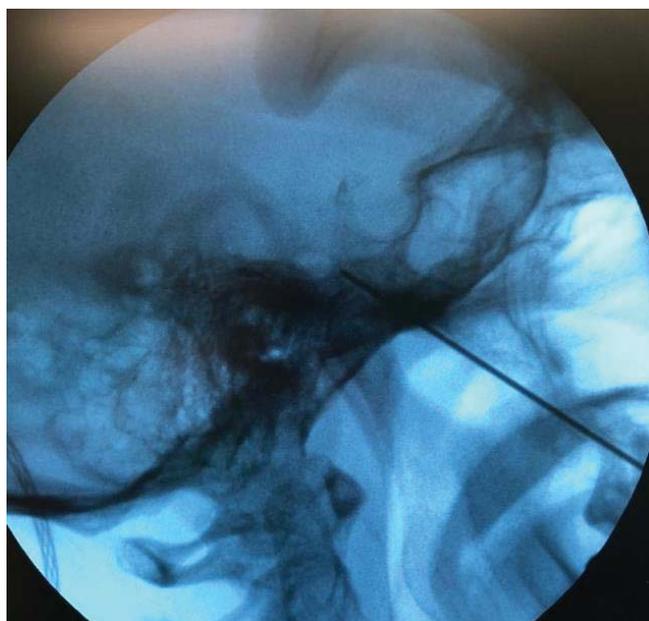


Рис. 3 – Боковая флюорограмма справа. Игла установлена в проекции III ветви тройничного нерва справа.

ляцию со следующими параметрами: частота 50 Гц, продолжительность 1 мс, начальная амплитуда 0.1 В, с последующим увеличением до 0.2-0.5 В (при первичной операции), до 1.2 В (при повторных вмешательствах). Если при стимуляции не удается воспроизвести парестезию в той зоне, где у больного имеется НТН, амплитуду снижают до 0 и повторяют репозиционирование и стимуляцию до тех пор, пока не будет достигнута парестезия в желаемой зоне поражения.

После окончания тестовой стимуляции осуществляется седация пациента, РЧ-генератор переводится в режим деструкции. Первая деструкция производится температурой 60-70 °С течение 90 с. Последующие разрушения проводятся с повышением температуры на 5-10 °С. При первичной операции обычно требуется 3 сеанса деструкции. После каждой деструкции проводится оценка неврологического статуса (чувствительность на лице, роговичный рефлекс, функция глазодвигательных мышц, сила жевательных мышц), также проверяется порог парестезии с помощью тестовой стимуляции. Как правило, порог парестезии после каждого сеанса деструкции повышается на 0.2 – 0.3 В. Операция заканчивается после появления стойкой гипестезии в зоне иннервации, соответствующей пораженному корешку, и прекращения болевых пароксизмов. У пациентов с поражением I ветви во избежание возникновения нейротрофического кератита рекомендованная температура деструкции составляет 60 °С.

Результаты и обсуждение

У 15 (83.3%) из 18 пациентов с НТН с РС сра-

зу после операции отмечался регресс болевого синдрома (I и II классы по шкале BNI). Всем трем пациентам с сохраняющимся болевым синдромом на следующий день была проведена повторная процедура ПРСН. У 2 из 3 пациентов с отсутствием эффекта от ПРСН имелась атипичная боль в лице. После повторной операции у пациента с классической болью отмечался значительный регресс болевого синдрома (II класс по шкале BNI). У пациентов с атипичной болью в лице наблюдался некоторый регресс болевого синдрома, однако это не позволило отказаться от медикаментозной терапии (III класс по шкале BNI). В отдаленном послеоперационном периоде из 16 пациентов с хорошим клиническим эффектом после ПРСН рецидивы болевого синдрома развились у 4 пациентов (25%). Всем пациентам была успешно выполнена повторная процедура ПРСН с хорошим клиническим эффектом (I и II классы по шкале BNI).

Послеоперационное онемение было зарегистрировано у всех пациентов, из них: у 13 пациентов - II класс, у 3 пациентов - I класс и у 2 пациентов - III класс по шкале BNI. С течением времени при катанестическом исследовании этот дискомфорт нивелировался пациентами.

У 2 оперированных пациентов отмечались транзиторное снижение роговичного рефлекса, невыраженные проявления кератита, что потребовало назначения кератопротекторов на срок до 2 нед. 2 пациента предъявляли жалобы на онемение, приносящее беспокойство и дискомфорт (III класс по шкале BNI). Описанные в литературе осложнения, такие как слабость жевательных мышц, парез глазодвигательных мышц, менингит, интракраниальные кровоизлияния, появление высыпаний herpes simplex, anesthesia dolorosa, у наблюдавшихся нами пациентов не встречались.

У пациентов с РС риск развития НТН в 20 раз выше, чем в общей популяции; 1.9-4.9 % пациентов с РС страдают НТН, независимо от формы РС [10]. НТН с РС, подобно классической кНТН, чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и поражает правую сторону чаще, чем левую [6]. В отличие от кНТН, НТН с РС встречается в более раннем возрасте, средний возраст дебюта заболевания от 40 до 50 лет [10]. У 18% пациентов с НТН с РС отмечается двусторонний болевой синдром [10], у 37% пациентов с НТН с РС – чувствительные нарушения в зоне иннервации тройничного нерва, что нехарактерно для кНТН [11].

Лечение пациентов с НТН с РС представляет собой сложную проблему для неврологов и нейрохирургов. Антиконвульсанты, назначаемые как препараты первой линии в лечении пациентов с кНТН, у пациентов с НТН с РС менее эффектив-

ны и чаще вызывают развитие побочных эффектов [1,4,6]. В связи с этим в настоящее время для лечения пациентов с НТН с РС актуально применение миниинвазивных методик деструкции тройничного нерва. Эти методики основаны на разрушении тройничного нерва на уровне гассерова узла с помощью радиочастотной термокоагуляции, баллонной компрессии, инъекции глицерола и их комбинации.

Использование радиочастотной ризотомии тройничного нерва имеет ряд преимуществ по сравнению с баллонной компрессией и ризотомией глицеролом ввиду более точного контроля локализации и степени разрушения гассерова узла [12]. Иное мнение обнародовали А. Mohammad-Mohammadi [13], которые проанализировали результаты лечения 6 групп пациентов, оперированных различными методами (89 пациентов после ризотомии глицеролом; 82 пациента после баллонной компрессии, 52 – после стереотаксической радиохирургии, 28 – после периферической невротомии, 15 – после ПРСР, 10 – после васкулярной декомпрессии). Существенных различий в эффективности и частоте осложнений при выполнении данных операций авторы не выявили.

Большинство современных исследований чрескожных деструктивных вмешательств на тройничном нерве включают пациентов с идиопатической НТН и НТН с РС, несмотря на различную этиологию проблемы (см. таблицу). Публикации на тему перкутанных деструктивных операций у пациентов с НТН с РС в настоящее время малочисленны, результаты их противоречивы [10,12,14-18].

Самая большая серия наблюдений пациентов после ПРСН опубликована М.Т. Bender и соавт. в 2013 г. [16]. В это исследование было включено 50 пациентов с диагнозом НТН с РС с 1998 по 2010 г. Регресс болевого синдрома (I и II классы

по шкале BNI) после первичной процедуры ПРСР был достигнут у 36 пациентов (72%), у 4 пациентов (8%) наблюдался регресс болевого синдрома с сохранением медикаментозной терапии (III класс по шкале BNI), у 7 пациентов (14%) отмечался частичный регресс болевого синдрома (IV класс по шкале BNI), эффект от проведенной операции отсутствовал у 3 пациентов (6%) (V класс по шкале BNI). У 33 (66%) пациентов после операции онемения в иннервируемой зоне деструкции не наблюдалось (I класс по шкале BNI). У 17 (32%) пациентов после операции отмечалось онемение, не приносящее дискомфорта и беспокойства (II класс по шкале BNI). Из осложнений авторы статьи указывают на 1 случай снижения роговичного рефлекса и 1 случай дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Медиана наблюдения в данном исследовании была 29 мес. Медиана времени рецидива составила 20 мес. Рецидив болевого синдрома был выявлен у 23 (64%) из 36 пациентов.

Сравнение полученных результатов с данными М.Т. Bender [16] показало, что частота регресса болевого синдрома после ПРСН был сопоставим (83 и 72% соответственно). Однако количество рецидивов болевого синдрома в группе пациентов М.Т. Bender было выше, чем в нашей серии наблюдений (64 против 25%). Этот факт может быть связан с двумя причинами: большей глубиной катамнеза и небольшим количеством пациентов с онемением после операции в серии пациентов у М.Т. Bender. Корреляцию между чувствительными нарушениями после ПРСН и вероятностью регресса/рецидива болевого синдрома оценивали несколько исследователей. Y. Kanpolat и соавт. [14] в группе из 17 пациентов статистически доказали эту закономерность, тогда как G. W. Mallogu и соавт. [19] не нашли достоверной корреляции. Учитывая малое количество пациентов в вышеописанных статьях, на

Таблица

Сводные данные мировой литературы о применении ПРСН у пациентов с НТН с РС

Источник литературы	Количество пациентов	Регресс болевого синдрома, %	Медиана наблюдения, мес	Частота осложнений, %	Частота рецидивов, %
Y.P.Hooge, 1995 [10]	17	57	72	НД	43
Y.Kanpolat и соавт., 2000 [14]	17	70.6	60	76.5	29.4
P.Berk и соавт., 2003 [15]	13	81	52	0	50
V.T.Bender и соавт., 2013 [15]	50	72	29	4	64
V.M. Tyurnikov и соавт., 2015 [12]	28	100	НД	14,3	21
M.T. Holland и соавт., 2017 [17]	10	71	66	66	60
Noorani и соавт., 2019 [18]	13	55.2	23	27.6	НД
Наши данные	18	83.3	20	22.2	25

Примечание. НД – нет данных.

наш взгляд, данная закономерность требует дальнейшего исследования на большей группе пациентов.

Заключение

ПРСН является методом выбора для лечения пациентов, страдающих классической НТН с РС, так как данная процедура эффективна и безопасна. При рецидиве тригеминальной невралгии после ПРСН повторные операции эффективны. Эффективность ПРСН у пациентов с атипичной НТН с РС сомнительна.

Литература

1. Solaro P. et al. Pain and multiple sclerosis: pathophysiology and treatment // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2013. – V. 13. – №. 1. – P. 320. doi: 10.1007/s11910-012-0320-5.
2. Arnold M. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders // *Cephalalgia*. – 2018. – V. 38. – №. 1. – P. 1-211.
3. Cruccu G. et al. Trigeminal neuralgia: new classification and diagnostic grading for practice and research // *Neurology*. – 2016. – V. 87. – №. 2. – P. 220-228. doi: 10.1212/WNL.0000000000002840.
4. Chen D. Q. et al. Diffusivity signatures characterize trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis Journal*. – 2016. – V. 22. – №. 1. – P. 51-63. doi: 10.1177/1352458515579440.
5. Broggi G. et al. Operative findings and outcomes of microvascular decompression for trigeminal neuralgia in 35 patients affected by multiple sclerosis // *Neurosurgery*. – 2004. – V. 55. – №. 4. – P. 830-839. doi: 10.1227/01.NEU.0000137656.59536.0E.
6. Cruccu G. et al. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis // *PAIN*. – 2009. – V. 143. – №. 3. – P. 186-191. doi: 10.1016/j.pain.2008.12.026.
7. Thompson A. J. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria // *The Lancet Neurology*. – 2018. – V. 17. – №. 2. – P. 162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
8. Burchiel K. J. A new classification for facial pain // *Neurosurgery*. – 2003. – V. 53. – №. 5. – P. 1164-1167. doi: 10.1227/01.neu.0000088806.11659.d8.
9. Kumar S. et al. Pain in trigeminal neuralgia: neurophysiology and measurement: a comprehensive review // *Journal of medicine and life*. – 2013. – V. 6. – №. 4. – P. 383.
10. Hooge J. P., Redekop W. K. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis // *Neurology*. – 1995. – V. 45. – №. 7. – P. 1294-1296. doi: 10.1212/WNL.45.7.1294.
11. Zakrzewska J. M. Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face // *Journal of headache and pain*. – 2013. – V. 14. – №. 1. – P. 37. doi: 10.1186/1129-2377-14-37.
12. Tyurnikov V. M. et al. Experience in the use of high-frequency selective percutaneous rhizotomy in trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis // *Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni NN Burdenko*. – 2015. – V. 79. – №. 5. – P. 34. doi: 10.17116/neuro201579534-42.
13. Mohammad-Mohammadi A. et al. Surgical outcomes of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis // *Neurosurgery*. – 2013. – V. 73. – №. 6. – P. 941-950. doi: 10.1227/NEU.0000000000000128.
14. Kanpolat Y. et al. Percutaneous controlled radiofrequency rhizotomy in the management of patients with trigeminal neuralgia due to multiple sclerosis // *Acta neurochirurgica*. – 2000. – V. 142. – №. 6. – P. 685-690. doi: 10.1007/s007010070113.
15. Berk P. et al. The treatment of trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis using percutaneous radiofrequency rhizotomy // *Canadian journal of neurological sciences*. – 2003. – V. 30. – №. 3. – P. 220-223. doi: 10.1017/S0317167100002626.
16. Bender M. T. et al. Glycerol rhizotomy and radiofrequency thermocoagulation for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis // *Journal of neurosurgery*. – 2013. – V. 118. – №. 2. – P. 329-336. doi: 10.3171/2012.9.JNS1226.
17. Holland M. T. et al. Stereotactic radio surgery and radio frequency rhizotomy for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: A single institution experience // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2017. – V. 162. – P. 80-84. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.09.004.
18. Noorani I. et al. The effectiveness of percutaneous balloon compression, thermocoagulation, and glycerol rhizolysis for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis // *Neurosurgery*. – 2019. – V. 85. – №. 4. – P. E684-E692. doi: 10.1093/neuros/nyz103.
19. Mallory G. W. et al. Outcomes after percutaneous surgery for patients with multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia // *Neurosurgery*. – 2012. – V. 71. – №. 3. – P. 581-586. doi: 10.1227/NEU.0b013e31825e795b

СТРУКТУРА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С НЕПСИХОТИЧЕСКИМИ ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Р.В. Ахапкин^{1,2*}, А.З. Файзуллоев²

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

THE STRUCTURE OF COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH NON-PSYCHOTIC DEPRESSIVE DISORDERS

R.V. Akhupkin^{1,2*}, A.Z. Faizulloyev²

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia
²Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

E-mail: 4ahupkin@gmail.com

Аннотация

Цель исследования - изучить структуру когнитивных нарушений у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами (ДР) и выявить клинические и психодиагностические корреляты когнитивных нарушений у данной категории пациентов.

Материалы и методы. В исследование были включены 211 пациентов с ДР и 131 здоровый доброволец. У всех проведено психодиагностическое тестирование когнитивных функций на программно-аппаратном комплексе «Мультипсихометр-05», включавшее оценку памяти, внимания, скорости реакции, исполнительных функций и мышления. Оценка выраженности депрессии проводилась с помощью шкалы депрессии MADRS.

Результаты. Усредненный когнитивный профиль больных с непсихотическими ДР характеризовался снижением кратковременной памяти; замедлением сенсомоторной реакции; нарушением таких исполнительных функций, как оперативная (рабочая) память, сдерживающий (ингибирующий) контроль и когнитивная гибкость (пластичность). Нарушения внимания и мышления не были характерны для депрессивных больных. Спектр когнитивных нарушений у пациентов с ДР имел тенденцию к расширению в зависимости от целого ряда клинических и неклинических факторов. Однако нарушения сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций и способности к безошибочным действиям и антиципации в условиях эмоционального напряжения выявлялись у пациентов с ДР независимо от рассматриваемых факторов.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, когнитивные нарушения, психодиагностика.

Abstract

Purpose. To study the structure of cognitive impairments in patients with non-psychotic depressive disorders (DR) and to identify clinical and psychodiagnostic correlates of cognitive disorders in this group of patients.

Material and methods. 211 patients with DR and 131 healthy volunteers were included into the trial. The psychodiagnostic testing of their cognitive functions was performed with hardware and software complex "Multipsychometer-05". Memory, attention, reaction speed, executive functions and thinking were assessed with this complex. Depression severity was assessed with scale MADRS.

Results. The averaged cognitive profile of patients with non-psychotic DR was characterized with decreased short memory, slower sensorimotor reactions, impaired executive functions such as operative (working) memory, inhibitory control and cognitive flexibility (plasticity). Attention and thinking disorders were not typical for depressed patients. The spectrum of cognitive impairments in patients with DR tends to expand depending on the number of clinical and non-clinical factors. However, disturbance of inhibitory control in suppressing the initiated reactions, ability for error-free actions and anticipation under emotional stress were detected in patients with DR regardless the analyzed factors.

Key words: depressive disorders, cognitive impairment, psychodiagnostics

Ссылка для цитирования: Ахапкин Р.В., Файзуллоев А.З. Структура когнитивных нарушений у больных с непсихотическими депрессивными расстройствами. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 54-64.

Униполярные депрессивные расстройства (ДР) являются распространенными, нередко хроническими и инвалидизирующими психическими заболеваниями, от которых страдает порядка 350 млн человек во всем мире [1]. ДР характеризуются дли-

тельными нарушениями, затрагивающими не только когнитивную, но также мотивационную и когнитивную сферы психической деятельности, что часто коррелирует со значительным снижением качества жизни и психосоциального функциони-

рования больных [2-4]. Несмотря на определенные успехи терапии ДР, около 70% пациентов не достигают ремиссии в ходе лечения антидепрессантами [5,6]. Более того, у значительного числа больных среди успешно достигших симптоматической ремиссии не восстанавливается преморбидный уровень функционирования [7], а также сохраняются отчетливые когнитивные отклонения, ранее считавшиеся характерными исключительно для депрессивных эпизодов [8,9]. В этой связи внимание исследователей, сосредоточенное долгое время на редукции основных аффективных симптомов – гипотимии и ангедонии, в последние годы привлечено к когнитивным нарушениям при ДР и их значению для достижения функциональной ремиссии [10-12]. В результате последние версии классификаций психических расстройств DSM-5 и МКБ-11 включают когнитивные нарушения в качестве одного из критериев депрессивного эпизода [13].

Стремление восстановить доболезненный уровень функционирования пациентов с ДР требует объективного мониторинга как отдельных когнитивных функций, так и комплексного когнитивного профиля, включающего множественные когнитивные домены и конструкты. Традиционные клинические шкалы, оценивающие преимущественно аффективную симптоматику, по видимому, не способны справиться с подобной задачей. В настоящее время ведется активная работа по созданию, апробации и оптимизации различных батарей тестов для оценки когнитивных нарушений при ДР [14].

Несмотря на определенные успехи, консенсус по теоретическим и практическим аспектам определения и устранения когнитивных дисфункций при ДР пока не достигнут. Дискуссионными остаются вопросы, касающиеся обоснованности или произвольности разделения психических функций и нарушений на эмоциональные и когнитивные, общности или обособленности их нейробиологических субстратов, диффузности или парциальности, специфичности или неспецифичности, а также первичности или вторичности когнитивных нарушений при ДР по отношению к аффективной симптоматике.

Цель настоящего исследования – изучение структуры когнитивных нарушений у больных с различными вариантами непсихотических ДР, а также выявление клинических и психодиагностических коррелятов когнитивных нарушений у данной категории пациентов.

Методы исследования

Исследование было выполнено в Отделе пограничной психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им.

В.П. Сербского» Минздрава России на базе ГБУЗ «ПКБ им. Ю.В. Каннабиха ДЗМ» в период с 2011 по 2017г., и на базе филиала ГБУЗ «ПКБ № 4» ДЗМ «Психиатрический стационар им. В. А. Гиляровского» в период с 2017 по 2019 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦПН им. В.В. Сербского» Минздрава России. В исследование включали взрослых, трудоспособных (18-60 лет) пациентов обоего пола, находившихся на амбулаторном, полу стационарном или стационарном лечении, с первичным или рекуррентным депрессивным эпизодом без психотических симптомов или с дистимией (определяемыми на основании критериев МКБ-10), давших подписанное информированное согласие и имевших оценку по шкале депрессии MADRS не менее 15 баллов. Критериями невключения/исключения больных из исследования являлись дебют ДР в возрасте старше 50 лет; прием психофармакологических препаратов, алкоголя или психоактивных веществ на момент обследования; наличие психотической симптоматики и признаков биполярного аффективного расстройства, а также расстройств шизофренического спектра; наличие психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ; наличие острых либо обострения хронических неврологических и соматических заболеваний; наличие инвалидности, беременности и лактации.

Представленные в статье данные являются результатом поперечного анализа исходных состояний пациентов с ДР, оцениваемых вскоре после включения в исследование и до начала антидепрессивной терапии.

Наряду с клинико-психопатологическим обследованием применялась психометрическая оценка выраженности депрессивной симптоматики с использованием шкалы депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) [15].

Исследование когнитивных функций у больных с ДР проводилось согласно парадигме нейрокогнитивных доменов [16-18], включающей оценку таких психических процессов, как память, внимание, психомоторная реакция и исполнительные функции. Оценка когнитивных функций пациентов с ДР осуществлялась с помощью аппаратно-программного психодиагностического комплекса «Мультитрихетр-05». Психодиагностическая батарея включала тестирование кратковременной памяти (вербальной – запоминание слов и образной – запоминание эмоционально нейтральных лиц), внимания (избирательности – корректурная проба с кольцами Ландольта и распределения – отыскивание чисел по таблице Шульте), скорости реакции (простая зрительно-моторная реакция), ис-

полнительных функций, включая оперативную память (арифметический счет), сдерживающий контроль (парадигма «go/no-go» – в тесте частичного выбора среди трех равновероятных цветовых сигналов «Функциональная подвижность нервных процессов»), парадигма «стоп-сигнал» – реакция на движущиеся объекты в тесте «Баланс нервных процессов») и когнитивную гибкость (бинарный цветовой выбор по признаку тождества/различия выборов в тесте «Динамичность нервных процессов», а также модифицированный тест Струпа), исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения в «Стресс-тесте», а также понятийно-логического мышления (исключение слова).

Математико-статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Excel и MedCalc. Для установления значимости различий между средними величинами использовались непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. При выявлении односторонним дисперсионным анализом Краскела–Уоллиса достоверности различий между несколькими группами, проводилось попарное сравнение групп с учетом поправки Бонферрони. Уровнем статистической значимости считалась вероятность случайного различия между величинами менее 5% ($p < 0,05$). Разделение пациентов на группы осуществлялось с помощью иерархической кластеризации.

Контролем при оценке когнитивных функций исследуемых пациентов являлась сопоставимая по среднему возрасту и половому составу группа здоровых добровольцев в составе 131 человека, прошедшего психодиагностическое обследование. Абсолютные показатели когнитивных тестов контрольной группы были ранжированы на пять квантилей. Диапазон значений, соответствующий центральному квантилю, принимался за средний. Величины показателей, входящие в соседние со средним квантили, расценивались как значения выше или ниже среднего, а относящиеся к крайним квантилям – как низкие или высокие [19].

Результаты

В исследование было включено 211 пациентов. В выборке существенно преобладали лица женского пола – 168 женщин (79,6%) против 43 мужчин (20,4%). Средний возраст исследуемых больных составил $31,4 \pm 7,7$ года. Большинство пациентов (180 человек – 85,3%) имели высшее образование или являлись студентами высших учебных заведений. В браке состояли только 72 пациента (34,2%). На момент обращения профессионально были заняты 112 (53,1%) пациентов. В исследуемую выборку вошло 100 пациентов с первичным депрессив-

ным эпизодом, что составило 47% от общего числа больных, 72 – с диагнозом рекуррентного ДР (34%) и 39 пациентов (19%) с хроническими ДР, включая дистимию. Средний возраст дебюта аффективного заболевания составил $27 \pm 6,75$ года. Средняя длительность заболевания составила $52,4 \pm 27,5$ мес. Средний общий балл по шкале MADRS в изучаемой выборке составил $25,0 \pm 5,8$

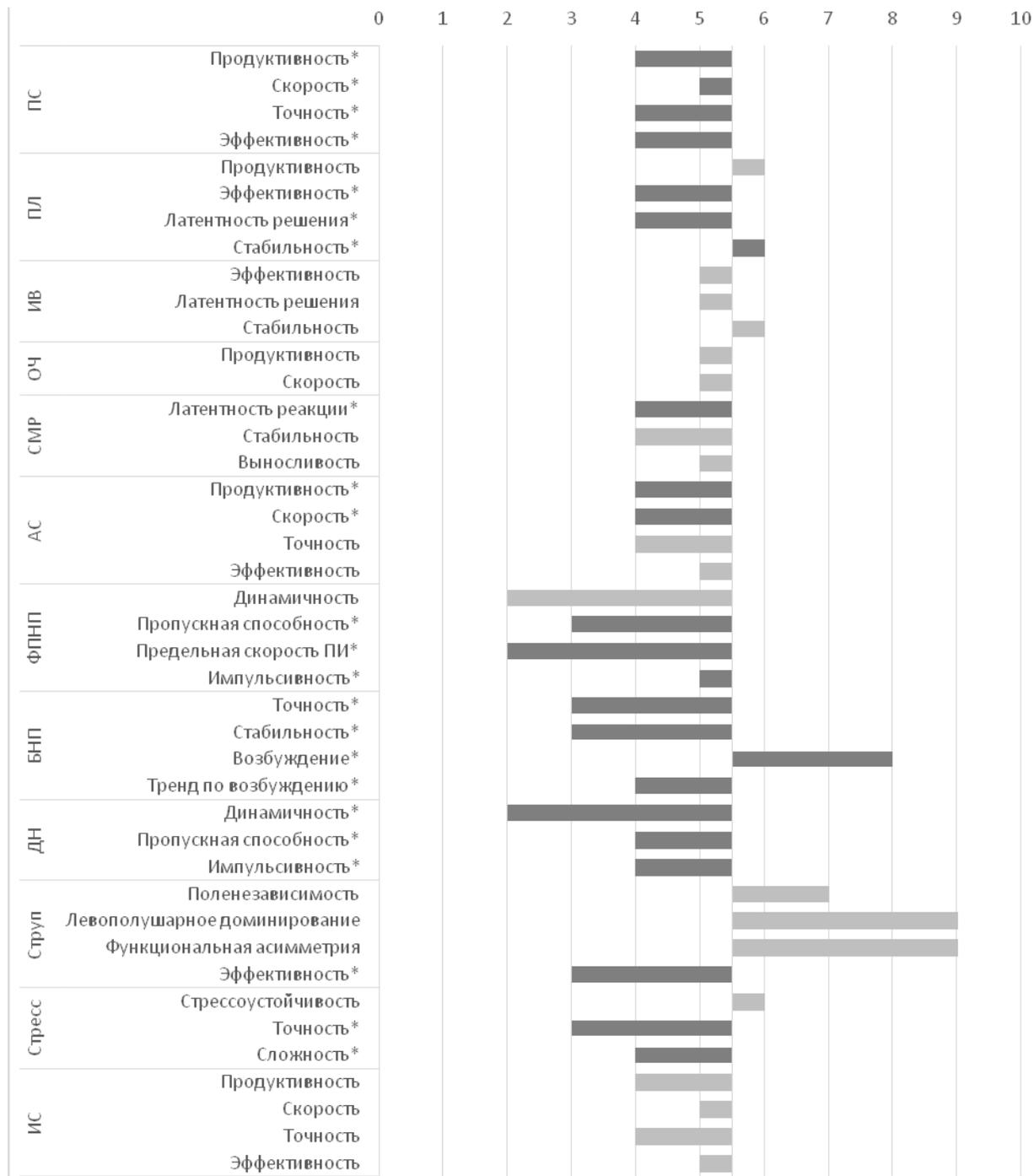
Результаты сравнения когнитивных функций у больных с ДР по сравнению со здоровыми лицами представлены на рис. 1.

Оценка кратковременной зрительной памяти показала снижение числа правильных ответов и производных от него показателей (точности и эффективности) при запоминании слов, а также повышение задержки (латентности) и связанное с этим снижение эффективности при запоминании и распознавании лиц не менее чем у половины изучаемых больных с непсихотическими ДР. С учетом повышенной латентности, относительно более низкую вариативность ответов, выявляемую при депрессии, следует расценивать как стабильно более медленное по сравнению с контролем распознавание лиц.

Несмотря на то, что среди пациентов с депрессией достаточно распространены жалобы на трудности сосредоточения, объективная оценка перцептивного внимания в отношении эмоционально нейтральных визуальных стимулов не выявила нарушений у большинства больных, в результате различия между исследовательской и контрольной группами оказались статистически незначимыми. Дефицит показателей внимания выявлялся не более чем у 40% депрессивных пациентов. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, в которых сопоставление нелеченых больных со здоровыми лицами также не выявило достоверных различий между ними при оценке избирательности внимания [20].

Анализ сенсомоторной реакции у больных с ДР выявил ее достоверное замедление по сравнению со здоровыми лицами. Увеличение латентности реакции во многих случаях сопровождалось также снижением стабильности и/или выносливости при выполнении задания, однако не настолько часто, чтобы средние значения этих качеств достоверно отличались от средних нормальных величин.

При выполнении арифметических действий пациентами с ДР было выявлено достоверное снижение количества правильных ответов и скорости выполнения заданий по сравнению с контрольной группой, что однозначно свидетельствует о дефиците оперативной памяти, связанном с депрессией.



Примечание. Нормированные значения показателей с обратной зависимостью выраженности качества от его числовой величины были инвертированы на графике с целью удобства восприятия информации; * достоверность различий по сравнению с контрольной группой по U- критерию Манна-Уитни на уровне $<0,05$; ПС - память на слова, ПЛ - память на лица, ИВ - избирательность внимания, ОЧ - отыскивание чисел, СМР - сенсорная реакция, АС - арифметический счет, ФПНП - функциональная подвижность нервных процессов, ДН - динамичность, БНП - баланс нервных процессов, Струп - тест Струпа, Стресс - стресс-тест, ИС - исключение слова.

Рис. 1. Нормированный усредненный когнитивный профиль больных с ДР.

Анализ результатов нейродинамических тестов в группе больных с ДР показал достоверное снижение практически всех средних показателей тестов ФПНП и БНП у больных с ДР по сравнению с контролем, что свидетельствует о нарушении сдерживающего контроля, характерном для депрессии.

Анализ когнитивной гибкости у пациентов с ДР выявил достоверные снижения скорости фор-

мирования нового навыка, другими словами – возможности нервной системы к обучению, а также способности переключаться между основными и интерферирующими стимулами в сложном перцептивно-когнитивном задании, что свидетельствуют о нарушении когнитивной гибкости при депрессии.

Качественные нарушения мышления, такие

как снижения уровня и содержательные искажения процессов обобщения, обычно не характерны для депрессивных расстройств непсихотического уровня, не отягощенных эндогенными и/или органическими психическими расстройствами. Результаты исследования подтвердили данное предположение, не выявив значимых различий между контрольной и исследовательской группами.

Характеристика общей частоты встречаемости когнитивных нарушений у больных с ДР во многом зависела от методики подсчета таких показателей и от той меры отклонения параметров от контрольных значений, которая могла быть расценена как нарушение. Если в качестве когнитивных нарушений рассматривались любые отклонения в худшую сторону какого-либо из индексов от интервалов средних значений контрольной группы, то доля таких пациентов в некоторых тестах приближалась или даже достигала 100%. Другими словами, в изучаемой выборке не было ни одного пациента, у кого бы не выявлялись какие-либо отклоняющиеся от контрольных значений показатели когнитивных функций. В то же время не было и пациентов, у которых были нарушены в той или иной степени все измеряемые когнитивные параметры. В связи с этим было решено учитывать только значительные отклонения показателей от границ средних рангов, соответствующие двум крайним квантилям контрольной группы (т. н. «низкие» или для биполярных показателей – «низкие» и «высокие»). Таким образом, если выявлялся хотя бы один «низкий» показатель при выполнении теста, случай снижения когнитивных функций засчитывался.

Только у одного пациента (0,5%) из всей выборки не было ни единого «низкого» показателя когнитивных функций. Случаи единственных выраженных отклонений были выявлены у 3 больных (1,4%), причем все эти эпизоды нарушений касались исключительно когнитивной гибкости (тест Струпа и «Динамичность»). У пациентов с числом нарушенных функций от двух до пяти отмечалась тенденция к расширению спектра отклонений исполнительных функций, к которым присоединялись замедления сенсомоторной реакции, снижения образной кратковременной памяти, избирательности внимания и оперативной памяти. Чаще других встречались пациенты с «низкими» показателями одновременно в шести (36 наблюдений – 17,1%) семи (38 наблюдений – 18%) и восьми (39 наблюдений – 18,5%) тестовых методиках, составившие вместе более половины больных с ДР. Дальнейшее расширение спектра когнитивных нарушений встречалось реже – доля пациентов с более чем девятью «низкими» показателями не превышала 5% от всей выборки, и ни у одного из боль-

ных не были выявлены нарушения во всех двенадцати тестах.

Что касается отдельных когнитивных функций, то наибольшее число случаев их нарушений было установлено при оценке сдерживающего контроля (81,5% наблюдений в тесте БНП и 65,9% наблюдений в тесте ФПНП) и когнитивной гибкости (74,9% наблюдений в тесте «Динамичность» и 70,1% наблюдений в тесте Струпа). Реже других функций страдали показатели внимания (18,5% наблюдений в тесте «Отыскивание чисел» и 36,0% наблюдений в тесте «Избирательность внимания»), распределение величин которых не отличалось от контрольной группы. Нарушения кратковременной вербальной памяти также были в числе более редких когнитивных дисфункций (30,8% наблюдений в тесте «Память на слова»), однако достоверно отличавшихся у пациентов с ДР от контроля (см. рис. 1).

Следующим этапом изучения особенностей когнитивных нарушений у больных с ДР стал сравнительный анализ познавательных функций в разных группах пациентов, отличающихся по полу, возрасту, диагнозу депрессивного расстройства, числу перенесенных эпизодов, длительности и возрасту начала заболевания и степени выраженности депрессии.

Сравнение когнитивных профилей у лиц разного пола, страдающих депрессией, показало, что у женщин средние величины 22 показателей (52,4% от 43 индексов) достоверно отличались от параметров контрольной группы, причем только один – стабильность в тесте «Память на лица» – в лучшую сторону. Для женщин с ДР в целом было характерно значимое снижение кратковременной вербальной («Память на слова») и образной («Память на лица») памяти, увеличение латентности сенсомоторной реакции, сокращение оперативной памяти («Арифметический счет»), нарушения сдерживающего контроля (ФПНП и БНП) и когнитивной гибкости (тест «Динамичность»), а также ухудшение исполнительных функций в условиях стресса.

У мужчин, страдающих депрессией, было выявлено только 6 индексов (14,3% от 43 показателей), средние значения которых были достоверно хуже, чем в контрольной группе. При этом пять из них, а именно показатели продуктивности, скорости и эффективности кратковременной вербальной памяти, возбуждения в тесте БНП и динамичности в одноименном тесте, совпадали с когнитивными отклонениями, установленными у женщин, а один – скорость вспоминания слов – был достоверно ниже не только по сравнению с контрольной группой, но и с женской выборкой, в которой этот параметр не отличался от контроля. По трем пока-

зателям, значимо сниженным у женщин, мужчины в среднем были достоверно успешнее, в результате индексы стабильности теста БНП, а также точности и сложности «Стресс-теста» при выполнении мужчинами не отличались от контроля. Недостоверность отклонения у мужчин других показателей когнитивных функций, которые статистически значимо были хуже у женщин по сравнению с контрольными испытуемыми, не свидетельствует о том, что мужчинам с ДР однозначно не свойственны подобные нарушения. Многие из этих параметров у мужчин имели тенденции к нарушениям подобно тем, что были выявлены у женщин, однако они не достигли уровня статистической значимости.

Еще одним различающимся между полами когнитивным свойством в изучаемой выборке стал индекс левополушарного доминирования, отражающий эффективность обработки семантической информации в тесте Струпа. Этот показатель не был значимо отклонен ни в одной из групп пациентов разного пола, однако у женщин он был достоверно выше, чем у мужчин. Данный факт находит подтверждение и объяснение в литературе, изучающей сравнительную асимметрию структурной и функциональной организации мозга мужчин и женщин [21, 22]. Для сравнения когнитивных профилей у больных с ДР разного возраста путем расчета квантилей (тертилей) пациенты были разделены на три сопоставимые по численности группы. В первую группу вошли больные в возрасте от 18 до 26 лет (74 человека), во вторую — от 27 до 35 лет (68 человек) и в третью — от 36 лет и старше (69 человек).

Статистически значимые различия между возрастными группами были установлены для 13 когнитивных показателей из большинства познавательных тестов, за исключением кратковременной вербальной памяти («Память на слова»), внимания («Избирательность внимания» и «Отыскивание чисел»), сенсомоторной реакции и «Стресс-теста».

В младшей возрастной группе было выявлено 9 показателей, средние величины которых достоверно отличались от контрольных значений, причем 8 из них — в худшую сторону. У депрессивных пациентов более молодого возраста обнаружены статистически значимые снижения средних индексов кратковременной вербальной памяти («Память на слова»), точности сдерживающего контроля при подавлении инициированной реакции (БНП), скорости формирования новых навыков («Динамичность»), а также вероятности безошибочных действий в условиях стресса («Стресс-тест»).

В средней возрастной группе количество низких средних показателей составило 15 из 16 достоверно отличающихся от контроля. В отли-

чие от пациентов более молодого возраста снижение средних индексов кратковременной вербальной памяти («Память на слова») в средней возрастной группе было недостоверным, однако статистически значимыми стали ухудшения ряда параметров кратковременной образной памяти («Память на лица»), оперативной памяти («Арифметический счет»), пропускной способности ФПНП и даже понятийно-логического мышления («Исключение слова»). Как и для пациентов более молодой группы, больным средней возрастной группы были свойственны снижения точности сдерживающего контроля при подавлении инициированной реакции (БНП), скорости формирования новых навыков («Динамичность») и вероятности безошибочных действий в условиях стресса («Стресс-тест»).

В старшей возрастной группе было достоверно снижено по сравнению с контролем наибольшее число когнитивных параметров — 19 из 20 статистически значимых. Для пациентов третьей группы были характерны все свойственные больным первым двух групп когнитивные нарушения, кроме снижения оперативной памяти («Арифметический счет»). Отличительными особенностями когнитивного функционирования у больных с ДР старше 35 лет стали замедление сенсомоторной реакции (СМР) и снижение когнитивной гибкости (тест Струпа).

Сравнительный анализ когнитивных профилей у пациентов с различными диагнозами ДР показал, что средние значения трех параметров — продуктивности в задании «Память на лица», стабильности в методике БНП и пропускной способности в тесте «Динамичность» статистически значимо отличались у больных с впервые возникшим депрессивным эпизодом (100 человек), рекуррентным депрессивным эпизодом (72 человека) и хронически протекающим депрессивным расстройством (39 человек). По всем трем индексам, достоверно различающимся между диагностическими группами, худшие значения отмечались у пациентов с рекуррентным депрессивным эпизодом.

Кроме того, у пациентов с рекуррентной депрессией было больше всего средних показателей (17 индексов), достоверно отличающихся от контрольных значений в худшую сторону. В группе больных с таким диагнозом были значимо хуже параметры кратковременной вербальной и образной памяти, оперативной памяти, сдерживающего контроля, когнитивной гибкости и исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения.

В группе пациентов с впервые возникшим депрессивным эпизодом выявлены статистически значимые отклонения от средней нормы в тех же

когнитивных пробах, что и у больных с рекуррентной депрессией, за исключением кратковременной вербальной памяти («Память на слова»), однако общее число достоверно сниженных показателей было меньшим — 10 индексов.

У пациентов с хроническими депрессивными расстройствами, в том числе дистимией, статистически значимые нарушения когнитивных функций выявлялись в среднем только по 6 индексам, относящимся к трем когнитивным методикам оценки исполнительных функций: сдерживающего контроля при подавлении инициированной реакции в тесте «БНП», числа пропусков значимых сигналов в пробе «Динамичность» и вероятности безошибочных действий в «Стресс-тесте».

Сравнение когнитивных профилей у больных с разным возрастом начала ДР проводилось на основании расчета квантилей (тертилей), распределившего пациентов на три сопоставимые по численности группы. В первую группу вошли больные с возрастом дебюта ДР не старше 22 лет (74 человека), во вторую — от 27 до 35 лет (68 человек) и в третью — от 36 лет и старше (69 человек).

Статистически значимые различия между группами были установлены для 8 когнитивных показателей, относящихся к методикам оценки кратковременной образной памяти («Память на лица»), избирательности внимания, сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций (БНП), темпа формирования простых новых навыков («Динамичность») и понятийно-логического мышления («Исключение слова»). При этом, несмотря на достоверные различия между группами, ни один из средних индексов продуктивности при запоминании лиц пациентами с разным возрастом начала ДР значимо не отличался от аналогичного параметра контрольной группы, как и средние индексы стабильности внимания и продуктивности понятийно-логического мышления.

В группе больных с ДР, дебютировавшими не позднее 22 летнего возраста, всего 9 показателей достоверно отличались от контрольной группы, из которых средние индексы тестов БНП, «Динамичность» и «Стресс-теста», т.е. исполнительных функций, — в худшую сторону, а стабильность памяти на лица и скорость понятийно-логического мышления — в лучшую.

Для пациентов, у которых ДР начались в возрасте от 23 до 30 лет, было характерным достоверное отличие от контрольных значений уже 16 когнитивных показателей. Наряду с когнитивными нарушениями, описанными для группы с более ранним дебютом ДР, больным со средним возрастом начала заболевания были свойственны ухудшения параметров кратковременной вербальной и

образной памяти, а также снижение средней пропускной способности и замедление предельной скорости переработки информации в тесте ФПНП.

Наибольшее число достоверно отличающихся от контроля показателей (18 индексов) было выявлено в группе пациентов с началом ДР после 31 года. Нарушения кратковременной вербальной памяти в целом не были характерны для больных этой группы, однако у них выявлялись замедления сенсорной реакции, снижение оперативной памяти («Арифметический счет») и падение эффективности переключения между разными условиями задания (тест Струпа).

Следующим фактором, по которому происходило сравнение когнитивных функций у пациентов с ДР, стала общая длительность заболевания со времени его начала до момента проведения исследования, измеренная в месяцах. Разделение больных на сопоставимые по численности группы с разной длительностью ДР производилось опять же методом расчета квантилей (тертилей). В результате в первую группу, численностью 77 человек, вошли пациенты с продолжительностью ДР не более 7 мес, во вторую, включавшую 73 человека, — от 8 до 48 мес, и в третью, состоящую из 61 человека, — от 5 лет и более. Следует отметить, что параметр длительности заболевания положительно коррелировал с диагнозом ДР (коэффициент ранговой корреляции Спирмена 0,77, $p < 0,0001$), так как среди пациентов со сроком расстройства чуть более полугодя закономерно были только случаи впервые возникшего депрессивного эпизода, а среди больных, страдающих депрессиями не менее 5 лет, более половины были с дистимиями и затяжными рекуррентными депрессиями. В то же время вторая по длительности ДР группа (от 8 до 48 мес) включала все возможные диагнозы. В результате усредненный профиль когнитивных функций у пациентов со сроком ДР не более 7 мес практически полностью совпадал со средними показателями больных с первым депрессивным эпизодом и характеризовался наименьшим среди сравниваемых групп числом параметров (11 индексов), достоверно отличавшихся от контрольных. Когнитивные нарушения в первой группе относились к образной кратковременной памяти («Память на лица») и ко всем исполнительным функциям, за исключением сдерживающего контроля в условиях методики «go/no-go» (ФПНП).

С увеличением продолжительности ДР количество когнитивных показателей, достоверно отклоняющихся от контрольных значений в худшую сторону, заметно увеличивалось. Так, у пациентов со средним сроком ДР таких параметров было выявлено 13, а у больных с многолетней историей бо-

лезни – 17. Расширение спектра когнитивных нарушений происходило за счет снижения показателей кратковременной вербальной памяти («Память на слова»), замедления психомоторики (СМР) и нарастания дефицита сдерживающего контроля (ФПНП).

Единственным показателем, достоверно отличающимся между группами больных с разной продолжительностью ДР, стала стабильность сдерживающего контроля в методике «стоп-сигнал» (БНП), вариативность которой росла с увеличением сроков ДР.

Еще одним важным фактором, связанным с ДР и предположительно влияющим на когнитивные функции больных, является число перенесенных депрессивных эпизодов. Более чем у половины включенных в исследование больных (130 наблюдений – 61,6%) текущий депрессивный эпизод был единственным в анамнезе, поэтому закономерно, что профиль их средних когнитивных показателей во многом соответствовал группам пациентов с диагнозом первого депрессивного эпизода и с длительностью ДР, не превышающей 7 мес. Два депрессивных эпизода вместе с текущим выявлялось у 46 больных (21,8%), а три и более – у 35 пациентов (16,6%).

У пациентов с первым депрессивным эпизодом обнаруживалось 15 показателей, достоверно отличающихся от соответствующих параметров контрольной группы. Нарушения когнитивных функций затрагивали кратковременную образную память («Память на лица»), оперативную память («Арифметический счет»), исполнительные функции (ФПНП, БНП, «Динамичность», тест Струпа и «Стресс-тест»).

У больных со вторым эпизодом депрессии установлено 13 достоверно сниженных когнитивных показателей. У пациентов этой группы в среднем не страдали индексы оперативной памяти, однако проявились нарушения кратковременной вербальной памяти («Память на слова») и сенсомоторной реакции.

Наибольшее число достоверно отклоняющихся показателей было выявлено при наличии у пациентов не менее трех вместе с текущим депрессивных эпизодов (20 индексов). Когнитивные нарушения выявлялись во всех методиках, кроме тестов на внимание («Избирательность внимания», «Отыскивание чисел») и понятийно-логическое мышление («Исключение слова»).

Между выделенными по числу депрессивных эпизодов группами больных статистически значимые различия определялись по индексам тестов «Память на слова» (продуктивность), сенсомоторной реакции (стабильность), БНП (тренд по возбуждению).

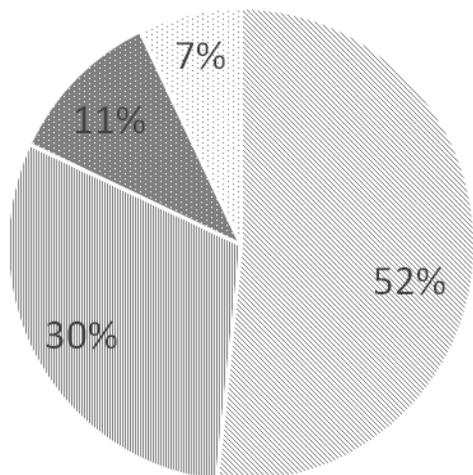
Для сравнения когнитивных профилей у больных с различной степенью тяжести депрессии пациенты были разделены на три сопоставимые по численности группы с помощью расчета квантилей (тертилей) по величине общего балла шкалы MADRS. В первую группу вошли больные с суммарным показателем MADRS не более 22 баллов (81 человек), во вторую – от 23 до 27 баллов (64 человек) и в третью – не менее 28 баллов (66 человек).

Статистически значимые различия между группами больных с разной степенью выраженности депрессивной симптоматики были обнаружены в отношении показателя продуктивности кратковременной образной памяти («Память на лица») и обоих индексов распределения внимания («Отыскивание чисел»). При этом средние величины параметров распределения внимания во всех трех группах пациентов с ДР достоверно не отличались от аналогичных показателей контрольной группы.

В то же время наибольшее число (20 индексов) достоверно сниженных средних когнитивных показателей отмечалось у пациентов с тяжестью депрессии, не превышающей 22 балла по шкале MADRS, 11 параметров было значимо хуже по сравнению с контролем у пациентов со средним уровнем депрессии от 23 до 27 баллов по шкале MADRS, и только 9 показателей достоверно отличались в худшую сторону у больных с депрессией, выраженной не менее чем на 28 баллов по шкале MADRS.

К особенностям профиля когнитивных функций, свойственным группе пациентов с более легкой депрессией, относились достоверные нарушения кратковременной вербальной памяти («Память на слова»), замедление сенсомоторной реакции и снижение эффективности выполнения теста Струпа. Статистически значимые отклонения показателей когнитивных методик в группе больных со средней выраженностью депрессии не имели каких-либо очевидных особенностей, встречаясь также и в первой группе. Когнитивный профиль пациентов с более тяжелой депрессией отличался достоверным снижением продуктивности и скорости оперативной памяти («Арифметический счет») – нарушением, не характерным для двух других групп.

С целью выявления среди изучаемых депрессивных больных групп пациентов с различными особенностями когнитивных нарушений был предпринят кластерный анализ, который позволил выделить четыре кластера пациентов с различными когнитивными профилями. Распределение пациентов по кластерам показано на рис. 2.



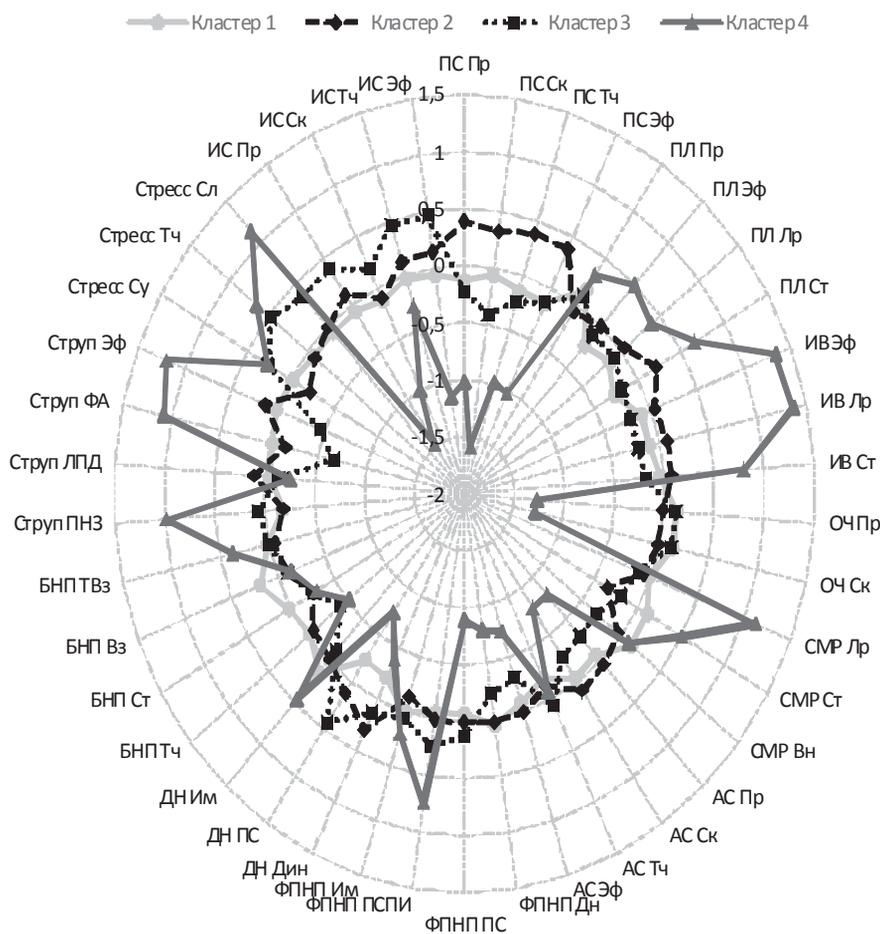
■ Кластер 1 ■ Кластер 2 ■ Кластер 3 ■ Кластер 4

Рис. 2. Распределение пациентов с ДР по кластерам когнитивных профилей.

Первый кластер, в который вошли 109 пациентов (51,7%), был самым многочисленным. Боль-

ные этой группы отличались сочетанием замедления сенсомоторной реакции с нарушениями психодинамических исполнительных функций – сдерживающего контроля (тесты ФПНП и БНП) и когнитивной гибкости (тесты Струпа и «Динамичность»). Нарушения оперативной памяти выявлялись в половине наблюдений. Внимание практически не страдало у пациентов этой группы, а нарушения кратковременной памяти, как вербальной, так и образной, выявлялись у трети больных (см. рис. 3).

Второй по величине кластер включал 64 пациента (30,3%). Больным этой группы также были свойственны преимущественно нарушения психодинамических исполнительных функций, но в отличие от пациентов первого кластера для них не было характерно замедление сенсомоторной реакции. Оперативная память была снижена у трети пациентов. Кроме того, у них больше страдала образная кратковременная память, чем вербальная. Нарушения внимания отмечались несколько чаще у пациентов второй группы, однако они также не до-



Примечание. ПС - память на слова, ПЛ - память на лица, ИВ - избирательность внимания, ОЧ - отыскивание чисел, СМР - сенсомоторная реакция, АС - арифметический счет, ФПНП - функциональная подвижность нервных процессов, ДН - динамичность, БНП - баланс нервных процессов, Струп - тест Струпа, Стресс - стресс-тест, ИС - исключение слова.

Рис. 3. Стандартизированные когнитивные профили пациентов с ДР, относящихся к разным кластерам.

минировали по встречаемости. В целом когнитивный профиль больных второго кластера был более благоприятным, чем первого.

Особенностью 23 (10,9%) пациентов третьего кластера, являлась редкая встречаемость нарушений психодинамических исполнительных функций, за исключением скорости выработки новых навыков в тесте «Динамичность». Вместе с тем для них было весьма характерно снижение кратковременной образной и оперативной памяти. Внимание было затронуто меньше, чем у четверти больных третьей группы.

Самым неблагоприятным в отношении когнитивных функций стал четвертый кластер. Он был самым малочисленным (15 наблюдений, 7,1%) по сравнению с другими тремя группами больных. Пациенты четвертого кластера характеризовались наличием дефицита во всех когнитивных доменах, кроме кратковременной образной памяти. Многие когнитивные показатели, в особенности относящиеся к исполнительным функциям, оперативной памяти и сенсомоторной реакции, были у них худшими, по сравнению с аналогичными показателями у больных трех других кластеров.

Обсуждение и выводы

Обобщение всех исходных средних показателей когнитивных функций позволило построить усредненный когнитивный профиль больных с непсихотическими ДР, который характеризовался следующими особенностями по сравнению с контрольной группой: снижением кратковременной памяти, как вербальной, так и образной; сходным уровнем внимания; замедлением сенсомоторной реакции; нарушением таких исполнительных функций, как оперативная (рабочая) память, сдерживающий (ингибирующий) контроль и когнитивная гибкость (пластичность). В эмоционально-стрессовых условиях исполнительные функции пациентов с ДР значительно отличались более низкими показателями, в то время как качественные нарушения мыслительных процессов не были характерны для этой категории больных.

Сопоставление когнитивного функционирования у мужчин и женщин, страдающих ДР, показало, что выявленные отклонения, а именно снижение кратковременной вербальной памяти, преобладание опережающих действий при подавлении инициированных реакций, ведущее к большому истощению, а также замедление скорости обучения новому навыку, достоверно не зависели от пола. Основные различия между полами заключались в большей стабильности сдерживающего контроля при подавлении уже инициированной реакции, а также способности к более точному выпол-

нению более сложных заданий в условиях стресса у мужчин и лучшей переработке семантической информации у женщин.

Спектр когнитивных нарушений у пациентов с ДР имел тенденцию к расширению в зависимости от целого ряда факторов, а именно: с увеличением возраста больных, в зависимости от диагноза ДР (расширение в ряду: дистимия – первый депрессивный эпизод – рекуррентное ДР), по мере увеличения возраста начала и продолжительности заболевания, а также роста числа эпизодов ДР. Таким образом, усредненный когнитивный профиль депрессивных больных зависел от факторов, как непосредственно связанных с ДР, так и не относящихся напрямую к заболеванию. Вместе с тем нарушения сдерживающего контроля при подавлении инициированных реакций испособности к безошибочным действиям и антиципации в условиях эмоционального напряжения выявлялись у пациентов с ДР независимо от всех вышеперечисленных факторов, что свидетельствует об их наибольшей чувствительности к отклонениям при депрессиях.

В то же время анализ когнитивных функций у больных с различной степенью тяжести депрессии не обнаружил прямой зависимости между выраженностью депрессивной симптоматики, оцениваемой по общему баллу шкалы MADRS, и количеством сниженных когнитивных показателей.

Данный факт свидетельствует о слабой чувствительности психометрических инструментов, применяемых для оценки выраженности и динамики клинических симптомов, к выявлению когнитивных нарушений при ДР. Комплексное нейропсихологическое психодиагностическое тестирование способно справиться с данной задачей, а также с выявлением как индивидуальных, так и групповых особенностей когнитивных нарушений у депрессивных пациентов, наличие которых подтверждает кластерный анализ. Выделение среди пациентов с ДР разных подгрупп с отличающимися когнитивными профилями может быть целесообразным для последующего дифференцированного подхода к лечению как ДР, так и сопровождающих их когнитивных нарушений.

Литература

1. World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates*. Geneva: World Health Organization, 2017.
2. Краснов В.Н. и соавт. *Взаимосвязи когнитивных и эмоциональных нарушений при депрессиях (обзор литературы)* // *Доктор.Ру*. – 2013. – № 5 (83). – С. 1–6. [Krasnov V.N. et al. *The relationship between cognitive and emotional impairments in depression (literature review)* // *Doktor.Ru*. – 2013. – No. 5 (83). – P. 1–6.]
3. Carvalho A.F. et al. *Cognitive dysfunction in depression – pathophysiology and novel targets* // *CNS Neurol Disord. Drug Targets*.

- 2014. – 13. – P. 1819-1835. doi: 10.2174/1871527313666141130203627.
4. Knight M.J., Lyrtzis E., Baune B.T. The association of cognitive deficits with mental and physical Quality of Life in Major Depressive Disorder // *Compr Psychiatry*. – 2020. – 152147. doi.org/10.1016/j.comppsy.2019.152147.
5. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов // *Русский медицинский журнал*. – 2005. – Т. 13, № 12. – С. 852–857. [Mosolov S.N. Clinical use of modern antidepressants // *Russian medical journal*. – 2005. – Т. 13, No. 12. – P. 852–857.] Trivedi M.H. et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR D: Implications for Clinical Practice // *Am J Psychiatry*. – 2006. – 163. – P. 28-40. doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.28.
6. Stotland N.L. Recovery from depression // *Psychiatric Clin North Am*. – 2012. – 35. – P. 37-49. doi: 10.1016/j.psc.2011.11.007.
7. Шмуклер А.Б. Значение когнитивных нарушений для оценки патогенеза, клинической картины и лечения депрессии // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 72-76. [Shmukler A.B. The value of cognitive impairment for assessing the pathogenesis, clinical picture and treatment of depression // *Social and Clinical Psychiatry*. – 2016. – Т. 26, No. 4. – P. 72-76.]
8. Bora E. et al. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis // *Psychol Med*. – 2013. – 43(10). – P. 2017-2026. doi: 10.1017/S0033291712002085
9. Емелин К.Э. Социальное функционирование как критерий эффективности терапии больных с депрессивными расстройствами: литературный обзор // *Российский психиатрический журнал*. – 2016. – № 3. – С. 59-67. [Emelin K.E. Social functioning as a criterion for the effectiveness of therapy in patients with depressive disorders: a literary review // *Russian Psychiatric Journal*. – 2016. – No. 3. – P. 59-67.]
10. McIntyre R.S. et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions // *Depress Anxiety*. – 2013. – 30. – P. 515-527. doi: 10.1002/da.22063.
11. Gonda X. et al. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression // *Anna Gener Psychiatry*. – 2015 – 14. – P. 27. doi: 10.1186/s12991-015-0068-9.
12. *Diagnostical and statistical manual of mental disorders: DSM-5. – 5th edition, 2013.*
13. Янушко М.Г., Шаманина М.В., Иванов М.В. Показатели когнитивного функционирования у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2017. – №3. – С. 26-31. [Yanushko M.G., Shamanina M.V., Ivanov M.V. Indicators of cognitive functioning in patients with recurrent depressive disorder // *Social and Clinical Psychiatry*. – 2017. – No. 3. – P. 26-31.]
14. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 1979, 134: 382- 389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382.
15. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии: учеб. пособие для студ. учреждений высш. проф. образования, 8-е изд. – М.: Издательский центр «Академия», 2013. – 384 с. [Luria A.R. Fundamentals of neuropsychology: textbook. manual for stud. institutions of higher. prof. Education, 8th ed. – М.: Publishing Center «Academy», 2013. – 384 p.]
16. Хомская Е.Д. Нейропсихология: Хрестоматия. 3-е изд. / Под ред. Е. Д. Хомской – СПб.: Питер, 2011. – 992 с. [Khomskaya E. D. Neuropsychology: Reader. 3rd ed. / Ed. E. D. Chomskoy - SPb.: Peter, 2011. - 992 p.]
17. Sachdev P.S. et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach // *Nat. Rev. Neurol*. – 2014. – Vol. 10, N11. – P. 634-642. doi: 10.1038/nrneurol.2014.181/
18. Бодалев А.А., Столин В.В., Аванесов В.С. Общая психодиагностика. – СПб.: Изд-во «Речь», 2000. – 440 с. [Bodalev A.A., Stolin V.V., Avanesov V.S. General psychodiagnostics. - SPb.: Publishing house «Rech», 2000. - 440 p.]
19. Keller A.S. et al. Paying attention to attention in depression // *Transl Psychiatry*. – 2019. – 9(1). – P. 279. doi:10.1038/s41398-019-0616-1.
20. Амуц В.В. К вопросу об асимметрии структурной организации мозга мужчин и женщин. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия / Ред. Н.Н. Боголепов, В.Ф. Фокин. – М.: Научный мир, 2004. – С. 214-219. [Amunts V.V. On the question of the asymmetry of the structural organization of the brain of men and women. Functional interhemispheric asymmetry. Reader / Ed. N.N. Bogolepov, V.F. Fokin. - М.: Scientific world, 2004. - P. 214-219.]
21. Ильин Е.П. Дифференциальная психофизиология мужчины и женщины. – СПб.: Питер, 2007. – 544 с. [Ilyin E.P. Differential psychophysiology of men and women. - SPb.: Peter, 2007. - 544 p.]

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К КУРСОВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С НЕОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ

С.М. Крыжановский^{1*}, С.В. Петухова²

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

²ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ, Москва

ADHERENCE TO MEDICATION CYCLES IN PATIENTS WITH UNCOMPLICATED DIVERTICULAR DISEASE

S.M. Kryzhanovskiy¹, S.V. Petukhova²

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

²Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow

E-mail: smk@inbox.ru

Аннотация

Повышение приверженности пациентов к назначениям врача остается актуальной проблемой современного здравоохранения, так как напрямую влияет на эффективность фармакотерапии. В отличие от постоянного приема препаратов, курсовая терапия в отсутствие симптомов заболевания может характеризоваться еще более низкой приверженностью к терапии. Цель анализа – исследование приверженности пациентов к курсовой терапии. Данные получены в результате наблюдательного исследования приема рифаксими́на-а у 250 пациентов с неосложненным течением дивертикулярной болезни (НДБ). Выявлена диссоциация между низкой приверженностью исследуемой популяции к лечению, предварительно оцененной с помощью шкалы MMAS-4 (только 55.6% пациентов являются приверженными к назначениям врача), и высоким уровнем приверженности в ходе исследования как к возобновляемости курса терапии, так и к регулярности приема. Врачи назначили курсовой режим приема рифаксими́на-а 236 (97.52%) пациентам на первом визите и 225 (92.98%) пациентам на втором. В среднем за время шестимесячного наблюдения пациенты прошли $4,9 \pm 1,67$ курса. 169 (67.6%) пациентов прошли 6 курсов. Анализ 1169 курсов у 242 пациентов показал удовлетворительный комплаенс (более 80%) у 240 (96%) пациентов после 3 мес приема и у 226 (90.40%) пациентов после 6 мес. Из 1169 анализируемых курсов 17 (1.45%) были с комплаентностью менее 80%. На приверженность к курсовой терапии влияет как прием лекарственных препаратов, так и факт возобновления очередного курса лечения. Позитивным фактором является эффективно выстроенная коммуникация между врачом и пациентом, а также совместное согласование перспективного плана лечения, что повышает мотивацию пациентов к возобновлению очередного курса терапии.

Ключевые слова: приверженность, дивертикулярная болезнь, курсовая терапия, рифаксими́н-а, неинтервенционное исследование.

Abstract

To increase patients' adherence to physician's prescriptions remains a relevant problem in the current healthcare sphere as it directly affects the effectiveness of pharmacotherapy. In contrast to a constant preparation intake, course therapy, especially if there is no symptoms of the disease, can be characterized by even lower adherence to therapy. The purpose of the work is to assess patients' adherence to course therapy. The analyzed findings were obtained in an observational study when 250 patients took preparation Rifaximin-a for uncomplicated diverticular disease (NDD). The dissociation was revealed between low adherence to treatment in the studied population when patients were assessed previous to the study with MMAS-4 scale (only 55.6% of patients were ready to follow physician's prescriptions) and high adherence to treatment during the trial to both repeated courses and regular preparation intake. Physicians prescribed a course therapy of Rifaximin-a to 236 (97.52%) patients at their first visit and to 225 (92.98%) patients at their second one. On average, patients had 4.9 ± 1.67 courses for six-month follow-up; 169 (67.6%) patients completed 6 courses. The analysis of 1169 courses in 242 patients showed a satisfactory compliance (over 80%) in 240 (96%) patients after 3 months of treatment and in 226 (90.40%) patients after 6 months. Out of all 1169 courses analyzed, 17 (1.45%) courses had less than 80% adherence. The level of adherence to course therapy depends on both the preparation intake itself and the fact of resuming the next course of treatment. A positive factor is an effectively constructed communication between a physician and a patient as well as a joint long-term treatment planning which increases patients' motivation to resume the next course of therapy.

Key words: adherence, diverticular disease, course therapy, Rifaximin-a, non-interventional study

Ссылка для цитирования: Крыжановский С.М., Петухова С.В. Исследование приверженности к курсовой терапии у больных с неосложненным течением дивертикулярной болезни. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 3: 65-71.

Правильный диагноз и эффективное лечение большинства заболеваний имеют важное значение для состояния здоровья и качества жизни пациента. Существенным препятствием на пути эффективного лечения является несоблюдение пациентом рекомендаций лечащего врача или другого медицинского работника [1]. Был введен термин «комплаенс» приема (с англ. — «compliance»), который характеризовал степень выполнимости назначений врача. В 2003 г. ВОЗ дала более широкое определение термину «приверженность» (с англ. — «adherence»): как поведение человека, принимающего препараты, соблюдающего диету и/или изменяющего стиль жизни в соответствии с рекомендациями специалиста здравоохранения, с которыми он/она согласны [2]. По сути, приверженность — это степень соответствия поведения пациента рекомендациям врача в отношении лечения определенного заболевания, с учетом его согласия с предложенным лечением. При многих заболеваниях непривязанность к профилактическим и лечебным мероприятиям (например, лекарствам, назначениям, скринингу, физическим упражнениям и диете) составляет в среднем 25% пациентов; при некоторых заболеваниях и в некоторых условиях приверженность может достигать 50% или менее [3]. Приверженность зависит от многих факторов, в частности связанных с заболеванием, — длительности заболевания (хроническая природа заболевания оказывает негативный эффект на прием препарата), сложности режима приема препаратов (фактор, негативно влияющий на прием) [4, 5]. В группу с потенциально низкой приверженностью можно отнести всех пациентов с хроническими заболеваниями, требующими курсового лечения или периодического (нерегулярного) приема. Приверженность к терапии в большинстве случаев рассматривается через призму приема препарата как непрерывного процесса, при этом информации о приверженности к терапии в виде курсового приема недостаточно.

С целью изучения приверженности к курсовой терапии проанализированы данные, полученные в результате проведенного неинтервенционного исследования рифаксимином- α у пациентов. В исследовании изучалась эффективность и переносимость терапии рифаксимином- α у пациентов с неосложненной формой дивертикулярной болезни в условиях амбулаторной практики, а также были собраны данные о приверженности к лечению. Основные результаты исследования были опубликованы [6]. В данной публикации приводится анализ приверженности пациентов к назначенной врачами терапии.

Полученные в рамках исследования данные являются адекватной моделью для изучения приверженности к курсовой терапии. Популяция исследования и изучаемая терапия отражают типичную ситуацию, с которой встречаются врачи в клинической практике, — пациенты с хроническим заболеванием, течение с периодами обострения и ремиссий и в ряде случаев бессимптомное течение, требующие курсовой терапии. Дивертикулярная болезнь толстой кишки не является редким заболеванием, распространена в западных странах, и ее частота встречаемости увеличивается с возрастом. У подавляющего большинства пациентов (80–85%) на протяжении жизни не обнаруживаются симптомов. В симптоматических случаях у большинства пациентов выявляют дивертикулез без воспаления, а у остальных — дивертикулит с осложнениями или без них. Пациентам с неосложненным дивертикулезом рекомендуется диета, богатая фруктами и овощами. Современные терапевтические подходы к предотвращению рецидивов симптомов основаны на применении неабсорбируемых антибиотиков, мезалазина и/или пробиотиков. По мнению ряда исследователей, циклическое введение рифаксимином- α является адекватным подходом к облегчению симптомов и предотвращению острого дивертикулита у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью [8].

Материалы и методы

Проанализированы данные наблюдательного исследования 17AW02: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по оценке приверженности пациентов с клиническими проявлениями неосложненной формы дивертикулярной болезни к курсовой терапии рифаксимином- α в условиях амбулаторной практики (RONDDO). Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащий клинической и эпидемиологической практики. Все пациенты подписали информированное согласие, подготовленное в соответствии с Хельсинской декларацией. Исследование было одобрено этическим комитетом (выписка из протокола №13 заседания независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований от 21.07.2017). Сбор данных происходил с октября 2017 г. по октябрь 2018 г. Были проанализированы данные 250 пациентов, которые наблюдались в течение 6 мес и собирались на 3 визитах, с промежутком в 3 мес. В исследовании приняли участие 27 исследователей в 22 исследовательских центрах, расположенных в 15 городах Российской Федерации, которые наблюдают пациентов с НДБ. Популяцию исследования составили мужчины и женщины стар-

ше 18 лет с диагностированной неосложненной формой дивертикулярной болезни с клиническими проявлениями. Основной целью исследования была оценка приверженности врачей к назначению рифаксими́на- α в виде курсовой терапии симптомов НДБ согласно инструкции по медицинскому применению (ИМП) Альфа Нормикс®. Рифаксими́ну свойственен полиморфизм, который влияет на его фармакокинетику и фармакодинамику. Разные кристаллические формы рифаксими́на обладают разной всасываемостью в кишечнике. Альфа Нормикс® содержит рифаксими́н в полиморфной форме альфа, которая практически не всасывается при приеме внутрь, в том числе у пациентов с поврежденной слизистой оболочкой кишечника. В соответствии с утвержденной ИМП препарат Альфа Нормикс® (МНН: рифаксими́н) для лечения неосложненной формы дивертикулярной болезни может применяться по 400 мг каждые 12 ч, суточная доза составляет 800 мг. Длительность одного курса терапии не может превышать 7 дней. Повторный курс терапии может быть назначен спустя 20 – 40 дней. Во вторичные задачи исследования входила также оценка приверженности к терапии со стороны пациентов, что и позволило получить данные для анализа [9].

С целью предварительной оценки готовности пациентов к приему препаратов и выявления недостаточно мотивированных больных была использована скрининговая шкала – 4-балльная шкала Мориске (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4) [11]. Тест включает в себя 4 общих вопроса (приведены в табл. 2). На каждый вопрос предлагается выбрать положительный или отрицательный ответ (да/нет). Каждый отрицательный ответ оценивается в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными к терапии, 1-2 балла – не приверженными, 3 балла – недостаточно приверженными, с риском перехода в группу не приверженных к лечению. Для того чтобы снизить вероятность ошибки при интерпретации и повысить валидность данных, характеризующих приверженность исследуемой популяции к назначениям врача, пациентам дважды (с промежутком 3 мес) предлагалось заполнить тест.

Приверженность пациентов по результатам лечения оценивалась путем контроля пропусков приема (пациенту рекомендовали отмечать сколько было пропусков и сколько курсов было пройдено между визитами), на основании предоставленных данных проводился анализ приема препарата на соответствие рекомендациям врача, принятых доз, количества курсов, причин досрочного прекращения лечения. Показатель комплаентности рассчитывался как отношение количества принятых та-

блеток к должному количеству. Оценка проводилась для каждого курса. Удовлетворительным считался прием более 80% таблеток [2, 10].

Статистический анализ данных проводился методами описательной статистики. В исследовании был принят уровень статистической значимости 0.05 (двустороннее тестирование, все значения p были округлены до двух знаков после запятой). Замещение и восстановление пропущенных данных не было предусмотрено. Все переменные были сравнены до и по завершении определенного периода наблюдения. Для тестирования значимости различий нормально распределенных данных были использованы соответствующие разновидности дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA repeated measures). В случае иных распределений был использован тест Вилкоксона. Для тестирования значимости различий категориальных данных был использован тест хи-квадрат или точный тест Фишера.

Результаты исследования

В клинической части исследования приняли участие 250 пациентов, из них 242 (96,8%) прошли промежуточный визит (визит 2), и 240 (96,0%) прошли последний, заключительный визит (визит 3). Длительность участия пациентов составила $180,9 \pm 35,62$ [95% ДИ: 176,4-185,3 медиана 184,0, мин-макс: 0,0-252,0] дня. В табл. 1. представлены демографические, антропометрические и социальные характеристики популяции исследования.

Анализ данных, собранных с помощью шкалы MMAS-4, показал, что около 55.6% пациентов ис-

Таблица 1

Характеристика пациентов на момент включения (n = 250)

Возраст, годы	
Среднее (СО)	62.1 (10.48)
Медиана (мин.-макс.)	62.0 (26.0-86.0)
Пол	
мужской	58 (23.2%)
женский	192 (76.8%)
Вес, кг	
Среднее (СО)	75.8 (13.18)
Медиана (мин.-макс.)	75.0 (46.0-125.0)
Рост, см	
Среднее (СО)	166.0 (7.55)
Медиана (мин.-макс.)	165.5 (146.0-185.0)
ИМТ, кг/м ²	
Mean (STD.)	27.5 (4.57)
Медиана (мин.-макс.)	26.9 (18.3-41.7)

Образование		
среднее		33 (13.2%)
среднее специальное		61 (24.4%)
неоконченное высшее		5 (2.0%)
высшее		118 (47.2%)
ученая степень		5 (2.0%)
неизвестно		28 (11.2%)
Семейное положение		
не женат (не замужем)		24 (9.6%)
женат (замужем)		159 (63.6%)
вдовец (вдова)		37 (14.8%)
неизвестно		30 (12.0%)
Курение		
нет		220 (88.0%)
да		19 (7.6%)
неизвестно		11 (4.4%)
Количество выкуриваемых сигарет в день		
Среднее (СО)		14.5 (6.32)
Медиана (мин.-макс.)		15.0 (3.0-25.0)
Имеются ли у пациента сопутствующие (продолжающиеся на момент включения) заболевания?		
да		203 (81.2%)
нет		47 (18.8%)
Данные представлены: количество пациентов (доля в процентах), среднее арифметическое (стандартное отклонение).		

следуемой популяции являются приверженными к назначениям врача, остальные не приверженные или недостаточно приверженные (табл. 2). При описании данных брали меньшее значение при наличии двух и более наблюдений с целью более объективного представления результатов.

Анализ курсового режима приема показал, что врачи назначили курсовой режим приема рифаксимины-α 236 (97.52%) пациентам на первом визите и 225 (92.98%) пациентам на втором. В среднем за время шестимесячного наблюдения пациенты прошли 4.9 ± 1.67 курса. 169 (67.6%) пациентов прошли 6 курсов, 2 курса прошли 40 (16%) пациентов, 1 курс - 6 (2.4%). Остальные пациенты приняли более 2 курсов. После первых 3 мес наблюдения 241 (99.59%) пациент и к окончанию наблюдения 228 (94.21%) пациентов принимали рифаксимины-α как курсовую терапию согласно назначению врача.

Оценка регулярности приема препаратов проведена на 1169 курсах у 242 субъектов. В 1157 (98.9%) курсах назначаемая разовая доза была 400 мг, за исключением одного курса (прием 4 раза в

Таблица 2

Оценка приверженности пациента лечению по шкале MMAS-4 (n = 250)

		Все включенные субъекты (n = 250)	
Забывали ли Вы когда-либо принять препараты?			
ВИЗИТ 2. Промежуточный визит (n = 242)	забывал	63 (25.2%)	
	не забывал	178 (71.2%)	
	нет ответа	1 (0.4%)	
ВИЗИТ 3. Визит последующего наблюдения (n = 240)	забывал	58 (23.2%)	
	не забывал	174 (69.6%)	
	нет ответа	8 (3.2%)	
Относите ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?			
ВИЗИТ 2. Промежуточный визит	да	66 (26.4%)	
	нет	175 (70.0%)	
	нет ответа	1 (0.4%)	
ВИЗИТ 3. Визит последующего наблюдения	да	60 (24.0%)	
	нет	172 (68.8%)	
	нет ответа	8 (3.2%)	
Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?			
ВИЗИТ 2. Промежуточный визит	пропускаю	23 (9.2%)	
	не пропускаю	218 (87.2%)	
	нет ответа	1 (0.4%)	
ВИЗИТ 3. Визит последующего наблюдения	пропускаю	23 (9.2%)	
	не пропускаю	209 (83.6%)	
	нет ответа	8 (3.2%)	
Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?			
ВИЗИТ 2. Промежуточный визит	пропускаю	19 (7.6%)	
	не пропускаю	222 (88.8%)	
	нет ответа	1 (0.4%)	
ВИЗИТ 3. Визит последующего наблюдения	пропускаю	12 (4.8%)	
	не пропускаю	220 (88.0%)	
	нет ответа	8 (3.2%)	
		нет данных	10 (4.0%)

Оценка приверженности по MMAS-4			
ВИЗИТ 2. Промежуточный визит	не приверженные	44 (17.6%)	
	недостаточно приверженные	58 (23.2%)	
	приверженные	140 (56.0%)	
	нет данных	8 (3.2%)	
ВИЗИТ 3. Визит последующего наблюдения	не приверженные	47 (18.8%)	
	недостаточно приверженные	54 (21.6%)	
	приверженные	139 (55.6%)	
	нет данных	10 (4.0%)	

день по 200 мг), кратность приема - 2 раза в день. Оцененный на визитах комплаенс составил 98 и 97.7% на втором и на последнем визите соответственно. Комплаенс был признан как удовлетворительный (прием более 80% таблеток от должных) у 240 (96%) пациентов после 3 мес приема и у 226 (90.40%) пациентов после 6 мес. Из 1169 анализируемых курсов 17 (1.45%) были с комплаентностью менее 80%. В рамках курса пациенты пропускали в среднем от 1 до 4 таблеток. Основными причинами пропуска приема препарата пациенты указали: невнимательность или забывчивость, улучшение самочувствия.

Обсуждение

Полученные результаты исследования ограничиваются рамками наблюдательного характера исследования, а также отсутствием выдвигаемых гипотез. Тем не менее проведенное исследование терапии рифаксимин- α у пациентов с НДБ позволило получить данные в отношении приверженности пациентов к курсовой терапии в условиях реальной клинической практики и их проанализировать.

Была выявлена диссоциация между низкой приверженностью исследуемой популяции к лечению, предварительно оцененной с помощью шкалы MMAS-4 (55.6% пациентов являются приверженными к назначениям врача), и высоким уровнем комплаенса приема в ходе исследования.

Шкала MMAS-4 является скрининговой, и на основе ее была создана модифицированная шкала (MMS), состоящая из 6 вопросов [11]. В модифицированной шкале содержатся вопросы, по которым можно судить о мотивации пациента и знаниях о приверженности к терапии, они же содержатся и в шкале MMAS-4. В частности, вопросы «Забывали ли Вы когда-либо принять препараты?» и «Относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?» характеризуют мотивацию па-

циентов. Вопросы «Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?» и «Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?» позволяют понять осведомленность пациентов в отношении приема препаратов. Рассмотрение полученных данных показывает, что около четверти больных невнимательно относится к регулярному приему препаратов, при этом большинство пациентов (более 87%) осведомлены о необходимости регулярного приема препаратов. Необходимо признать ограничение в интерпретации данных и отсутствие валидации такого подхода, однако он позволил выявить проблемы с недостаточной мотивацией исследуемой популяции к приему препаратов. По итогам оценки приема препаратов был выявлен высокий уровень комплаентности. Из 1169 пройденных курсов 17 из них были с комплаентностью менее 80%. После 3 мес наблюдения 241 (99.9%) пациент и к окончанию наблюдения 228 (94.21%) пациентов принимали рифаксимин- α в виде возобновляемой курсовой терапии согласно назначению врача. Ранее проведенные исследования показали, что длительность курсового приема рифаксимины- α может составлять 12 – 24 мес (ежемесячные курсы по 7 дней) [13].

Полученные результаты можно рассмотреть через призму сложившихся знаний о факторах, влияющих на приверженность, которые условно можно сгруппировать: связанные с системой здравоохранения, с отношениями между врачом и пациентом, с заболеванием, с лечением, с характеристиками пациентов и социально-экономические факторы [2].

В проведенном исследовании количественно оценивался комплаенс регулярности приема в рамках курса, а также количество курсов. Можно выделить две составляющие, которые определяли приверженность к терапии в проведенном исследовании, - мотивация к возобновлению очередного курса и регулярность приема препаратов в рамках уже начатого курса. В данном исследовании ведущую роль в повышении мотивации к курсовому приему, по-видимому, сыграли взаимоотношения врач – пациент. Коммуникация является важным фактором, над которым врачи имеют некоторый контроль, помогая своим пациентам придерживаться назначений. Участие в исследовании и длительность наблюдения в течение 6 мес, способствовали акцентированию внимания врачей на курсовой терапии, что позволило определить план терапии пациентам как минимум на ближайшие 3 мес (ориентировочный временной промежуток между визитами) и, таким образом, мотивировать на возобновление очередного курса терапии. Выводы мо-



АЛЬФА НОРМИКС®

Рифаксимин-α 200 мг

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МЕНЯЕТ ВСЁ

 **Рифаксимин-α (альфа) —**
кристаллическая форма рифаксимины
с минимальным всасыванием¹



БОЛЕЕ
1000
ИССЛЕДОВАНИЙ,
ДОКАЗАВШИХ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ²



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АЛЬФА НОРМИКС®

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Рег. номер: ЛС-001993. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь. Рег. номер: ЛС-001994. Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 200 мг. Гранулы для приготовления суспензии для приёма внутрь в 1 флаконе (60 мл) содержат: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 1,2 г. ОПИСАНИЕ: Круглые, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые плёночной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин. Код АТХ: [A07AA11]. Альфа Нормикс®, рифаксимин в полиморфной форме альфа, антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицина, проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. ПРЕПАРАТ СНИЖАЕТ: образование бактериями аммиака и других токсических соединений; повышенную пролиферацию бактерий; присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий; антигенный стимул, который может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление кишечника; риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Развитие резистентности к рифаксимины обусловлено обратимым повреждением гена groV, который кодирует бактериальную РНК-полимеразу. Рифаксимин практически не всасывается при приёме внутрь (<1%). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой кишечника, при воспалительных заболеваниях концентрация в плазме очень низкая (<10 нг/мл). Выводится из организма в неизменённом виде кишечником (96,9% от принятой дозы). Обнаруживаемый в моче, рифаксимин составляет не более 0,025% от принятой внутрь дозы. Фармакокинетика рифаксимины у детей не изучалась. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Лечение желудочно-кишечных инфекций, диареи путешественников, синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, печёночной энцефалопатии, симптоматического неосложнённого дивертикулёзного заболевания ободочной кишки и хронического воспаления кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к рифаксимины или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата; диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом с кровью; кишечная непроходимость; тяжёлое язвенное поражение кишечника; детский возраст до 12 лет; наследственная непереносимость фруктозы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы, недостаточность сахарозы-изомальтазы. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Принимать внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приёма пищи. *Лечение диареи:* 1 таб. по 200 мг или 10 мл суспензии каждые 6 часов. *Печёночная энцефалопатия:* 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 8 часов. *Профилактика послеоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах:* 2 таблетки по 200 мг или 20 мл суспензии каждые 12 часов. Профилактику проводят за 3 дня до операции. *Синдром избыточного бактериального роста:* 2 таблетки по 200 мг каждые 8–12 часов. *Симптоматический неосложнённый дивертикулёз:* 1–2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Хронические воспалительные заболевания кишечника: 1–2 таблетки по 200 мг или от 10 до 20 мл суспензии каждые 8–12 часов. Продолжительность лечения Альфа Нормиксом не должна превышать 7 дней. Повторный курс лечения следует проводить не ранее чем через 20–40 дней. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приёма. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту. Производитель Альфасигма С.п.А., Италия, Виа Э. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия / Via E. Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. Для получения полной информации о назначении обращайтесь в ООО «Альфасигма Рус», Россия, по адресу: 125009, Москва, Тверская улица, д. 22/2, корп. 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1. Тел. +7 (495) 225-3626; эл. адрес: info.ru@alfasigma.com. Патент № RU 2270200 от 20.02.2006.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Альфа Нормикс®.
2. <https://doctorasyou.com/main/#chart>

гут подтверждаться ранее проведенными исследованиями, посвященными приверженности. Показано, что правильная коммуникация между врачом и пациентом связана с повышением приверженности пациента к терапии. Обучение врачей лучшему общению с пациентами, а также хорошо структурированный план лечения повышает приверженность к терапии [14,15].

Заключение

Курсовое лечение в условиях амбулаторной практики является в ряде случаев необходимым элементом терапии пациентов с хроническими заболеваниями.

Для исследования приверженности к курсовой терапии был выбран контингент пациентов с дивертикулярной болезнью, требующей ежемесячного возобновления приема в течение 7 дней независимо от симптоматики заболевания. Выполнение таких рекомендаций врача сопряжено с определенными трудностями для пациентов, поскольку единственной их мотивацией в такой ситуации остается лояльность к своему лечащему врачу, а не такие стимулы, как потребность в улучшении самочувствия или обострение болезни. Имеет важное значение сохранение мотивации пациента к возобновлению очередного курса терапии. Это можно сделать путем вовлеченности врача и пациента в перспективный план терапии, что приведет к повышению приверженности к курсовой терапии.

Благодарности

Благодарность за предоставленные данные компании ООО «Альфасигма».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Martin L. R. et al. The challenge of patient adherence // *Therapeutics and clinical risk management*. – 2005. – V. 1. – №. 3. – P. 189.
2. Sabaté E. et al. Adherence to long-term therapies: evidence for action. – *World Health Organization*, 2003.
3. Urquhart J. Pharmionics: research on what patients do with prescription drugs // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. – 2004. – V. 13. – №. 9. – P. 587-590. doi.org/10.1002/pds.1004
4. DiMatteo M. R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research // *Medical care*. – 2004. – P. 200-209.

5. Julius R. J., Novitsky Jr M. A., Dubin W. R. Medication adherence: a review of the literature and implications for clinical practice // *Journal of Psychiatric Practice*. – 2009. – V. 15. – №. 1. – P. 34-44. 10.1097/01.pra.0000344917.43780.77

6. Шифрин О. С. и др. Российское неинтервенционное исследование эффективности и переносимости терапии рифаксимином-а у пациентов с неосложненной формой дивертикулярной болезни в условиях амбулаторной практики // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2020. – Т. 30. – №. 1. – С. 14-25. [Shifrin O.S. et al. Russian non-interventional study of the efficacy and tolerability of rifaximin-therapy in patients with uncomplicated diverticular disease in an outpatient practice // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. – 2020. – V. 30. – №. 1. – P. 14-25. In Russian]. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-14-25.

7. Hodari K. T. et al. Adherence in dermatology: a review of the last 20 years // *Journal of dermatological treatment*. – 2006. – V. 17. – №. 3. – P. 136-142. doi.org/10.1080/09546630600688515

8. Sopena F., Lanas A. Management of colonic diverticular disease with poorly absorbed antibiotics and other therapies // *Therapeutic advances in gastroenterology*. – 2011. – V. 4. – №. 6. – P. 365-374. HYPERLINK "https://doi.org/10.1177%2F1756283X11412820" doi.org/10.1177/1756283X11412820

9. Инструкция по медицинскому применению АЛЬФА НОРМИКС® (ALFA NORMIX®). Справочник Видаль; 2020. [Instructions for medical use ALFA NORMIX® (ALFA NORMIX®). Vidal Handbook; 2020. In Russian]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c8e4ed71-1368-4933-ba30-663bb708c3fa&t=.

10. Briesacher B. A. et al. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 2008. – V. 28. – №. 4. – P. 437-443. doi.org/10.1592/phco.28.4.437

11. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence // *Medical care*. – 1986. – P. 67-74.

12. Guidelines from the Case Management Society of America for improving patient adherence to medication therapies. 2006. Электронный ресурс HYPERLINK "http://www.miccsi.org/wp-content/uploads/2016/01/CMAG2.pdf%20.%20Дата%20входа%2009.03.20" <http://www.miccsi.org/wp-content/uploads/2016/01/CMAG2.pdf>. Дата входа 09.03.20

13. Bianchi M. et al. Meta analysis: long term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2011. – V. 33. – №. 8. – P. 902-910 HYPERLINK "https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x" doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04606.x

14. Zolnierok K. B. H., DiMatteo M. R. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis // *Medical care*. – 2009. – V. 47. – №. 8. – P. 826 HYPERLINK "https://dx.doi.org/10.1097%2FMLR.0b013e31819a5acc" 10.1097/MLR.0b013e31819a5acc

15. Oehl M., Hummer M., Fleischhacker W. W. Compliance with antipsychotic treatment // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2000. – V. 102. – P. 83-86. HYPERLINK "https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.00016.x" doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.00016.x

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ КАК ПРЕДИКТОР ЭФФЕКТИВНОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ VR И AR В ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ В ПРОЦЕССЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

А.В. Котельникова*¹, А.А. Кукшина¹, А.С. Тихонова¹, Г.А. Ткаченко²

¹ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины», Москва,

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

ADHERENCE TO TREATMENT AS A PREDICTOR OF THE EFFECTIVENESS OF INCLUDING VR AND AR TECHNOLOGIES IN THE PSYCHOLOGICAL SUPPORT OF PATIENTS WITH MOVEMENT DISORDERS IN MEDICAL REHABILITATION

A.V. Kotelnikova*¹, A.A. Kukshina¹, A.S. Tihonova¹, G.A. Tkachenko²

¹Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow,

²Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow

E-mail: pav.kotelnikov@ya.ru

Аннотация

В статье приведены данные обследования пациентов (n=121) с двигательными расстройствами [74 после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и 47 с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями крупных суставов и позвоночника], получавших курс медицинской реабилитации с применением высокотехнологичных средств VR и AR. Были исследованы социальная, эмоциональная и поведенческая комплаентность; эмоциональное состояние; интенсивность болевого синдрома; состояние высших психических функций (ВПФ). В группе пациентов, перенесших ОНМК, проводилось восстановительное обучение с использованием компьютерной программы «Визуальная медицина», предназначенной для тренировок движения кисти методом, основанным на выполнении стандартных нейропроб с помощью алгоритмов компьютерного зрения. Коррекция эмоционального состояния и болевого синдрома производилась с использованием программно-аппаратного комплекса резонансно-акустических колебаний программно-аппаратного резонансно-акустического реабилитационного комплекса (ПРАК). Психокоррекционные мероприятия в отношении болевого синдрома у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями проводились с использованием «Шлема виртуальной реальности Vive Focus Plus EEA». В результате проведенной работы была показана целесообразность превентивной диагностики приверженности к лечению при включении в программы психологической реабилитации высокотехнологичных средств виртуальной (VR – Virtual Reality) и дополненной (AR – Augmented Reality) реальности. Оптимальным для достижения максимальной эффективности реабилитационных мероприятий является средний уровень выраженности социальной комплаентности при коррекции состояния ВПФ у пациентов после ОНМК и средний уровень эмоциональной комплаентности при коррекции эмоционального состояния у пациентов с ОНМК или болевого синдрома у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов и позвоночника.

Ключевые слова: двигательные расстройства, VR/AR-технологии, боль, медицинская реабилитация, психологическое сопровождение.

Abstract

The article presents data on the examination of 121 patients with movement disorders (74 after stroke and 47 with degenerative diseases of large joints and spine) who received a course of medical rehabilitation using high-tech VR (Virtual Reality) and AR (Augmented Reality) tools. We studied social, emotional and behavioral compliance, emotional state, intensity of pain syndrome, state of higher mental functions (HMF). In a group of patients after stroke, restorative training was conducted with the computer program «Visual medicine», designed to train the movement of the hand by a method based on the performance of standard neuroprobes using computer vision algorithms. Correction of the emotional state and pain syndrome was performed with the software and hardware complex of resonant acoustic vibrations of the hardware-software resonance-acoustic rehabilitation complex. Psycho-correction measures in relation to pain in patients with degenerative-dystrophic diseases were carried out with the «Virtual reality Helmet Vive Focus Plus EEA». As a result of the study, the feasibility of preventive diagnostics of treatment adherence was shown when high-tech VR and AR tools were included in psychological rehabilitation programs. Optimal for achieving maximum effectiveness of rehabilitation measures is the average level of severity of social compliance in the correction of the state of HMF in patients after stroke and the average level of emotional compliance in the correction of the emotional state in patients with stroke or pain syndrome in patients with degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine.

Key words: movement disorders, VR/AR tools, pain, medical rehabilitation, psychological support.

Ссылка для цитирования: Котельникова А.В., Кукушина А.А., Тихонова А.С., Ткаченко Г.А. Приверженность к лечению как предиктор эффективности включения технологий vr и ar в психологическое сопровождение пациентов с нарушением двигательных функций в процессе медицинской реабилитации. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2020; 3: 72-81.

Приверженность к лечению, понимаемая как степень соответствия поведения пациента рекомендациям, полученным от врача в связи с заболеванием [1], – интегративное понятие, объединяющее всех фигурантов лечебного процесса: болезнь, больного, врача. Число научных работ, посвященных данной теме, растет из года в год [2].

Актуальность изучения приверженности к лечению у пациентов с двигательными расстройствами обусловлена высокой их распространенностью в популяции, частой обращаемостью за медицинской помощью и высоким риском инвалидизации. Полное или частичное восстановление утраченных в результате заболевания двигательных функций во многом зависит от величины прилагаемых самим человеком усилий по организации ежедневных тренировок [3]. Используемые в настоящее время технологии предоставляют возможность дистанционного сопровождения пациента на реабилитационном маршруте после завершения стационарного этапа, однако требуют детального изучения психологических переменных, определяющих активную осознанную включенность человека в процесс выздоровления.

Оставшись один на один с компьютером, пациент, соматическое страдание которого зачастую сочетается с возрастными изменениями нервной системы, влияющими на освоение новых навыков, оказывается в затруднительной ситуации. Декларируемое намерение использовать средства VR и AR в самостоятельных занятиях после выхода из стационара не гарантирует устойчивость приверженности к реабилитационным мероприятиям, поскольку зачастую является труднодоступной задачей, не соответствующей привычным составляющим их жизненного опыта [4]. Выход из создавшейся ситуации видится не только в методической плоскости введения в план реабилитационных мероприятий еще на стационарном этапе краткого обучающего курса по использованию компьютерных программ телемедицины для организации домашних тренировок, но и прежде всего в такой организации занятий, при которой будут созданы условия для формирования у пациентов положительной психологической реакции на включение технологий VR и AR в реабилитационный процесс. Первый опыт должен быть удачным, человеку необходимо почувствовать свою эффективность и компетентность в новом деле – только тогда мотивация к дальнейшей работе мо-

жет иметь шанс стать внутренней, а соответствующая деятельность – продолжаться достаточно долго при отсутствии внешнего подкрепления [5-7]. В свете вышеизложенного приверженность к лечению является наиболее эргономичной точкой приложения совместных усилий специалистов мультидисциплинарной бригады, позволяющей сформировать у пациентов «мотивацию через чувство эффективности» [8].

Целью настоящей работы явилось исследование личностных аспектов приверженности к лечению у пациентов с нарушением двигательных функций на стационарном этапе медицинской реабилитации в контексте достижения максимальной эффективности включения в программы психологической коррекции высокотехнологичных средств VR и AR.

Материалы и методы

В исследование был включен 121 пациент после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения – ОНМК ($n=74$) с хронически протекающими дегенеративно-дистрофическими заболеваниями (ДДЗ) крупных суставов и позвоночника ($n=47$) из числа проходящих стандартный курс медицинской реабилитации в условиях стационара (филиал №3 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ) в связи с имеющимися нарушениями функции опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы, определяемыми в соответствии с МКФ. В реабилитационный план всех обследованных пациентов лечащим врачом на основании разработанного алгоритма [9] была внесена консультация медицинского психолога. Критериями включения в исследование являлись также: доступность продуктивному речевому контакту, отсутствие выраженных когнитивных нарушений, добровольность участия, наличие информированного согласия, отсутствие указаний на наличие эпизода в анамнезе и признаков судорожной готовности в постинсультном периоде. Гомогенность выборки обеспечивалась применением адекватных инструментов отбора: пациентов с последствиями инсульта включали в исследование при оценке от 1 до 3 баллов по шкале Рэнкин; пациентов с двигательными нарушениями на фоне ДДЗ крупных суставов и позвоночника включали в исследование при наличии болевого синдрома как специфической точки приложения психокоррекционных усилий.

Экспериментальная часть исследования была реализована в три этапа: констатирующий, формирующий и контрольный. На констатирующем этапе проводилась психодиагностика приверженности к лечению с помощью опросника «Уровень комплаентности» [10], предполагающего трехфакторную структуру исследуемого феномена: социальная комплаентность (обусловленная ориентацией на социальное одобрение), эмоциональная комплаентность (формирующаяся ввиду повышенной впечатлительности и чувствительности) и поведенческая комплаентность (направленная на преодоление болезни, воспринимаемой как препятствие). Исследуемые параметры, подлежащие динамическому наблюдению (эмоциональное состояние, интенсивность болевого синдрома, состояние высших психических функций) и отражающие эффективность психокоррекционного сопровождения, были измерены дважды: до и после экспериментального воздействия, т.е. в начале пребывания в стационаре и непосредственно перед выпиской - на констатирующем и контрольном этапе.

Эмоциональное состояние оценивалось с использованием визуальной аналоговой шкалы оценки самочувствия (ВАШ) [11], шкалы соматизации психодиагностического опросника SCL-90-R, измеряющей дистресс, возникающий из ощущения телесной дисфункции как соматического эквивалента тревожности [12], психодиагностического опросника «Шкала Тампа», предназначенного для оценки выраженности различных составляющих кинезиофобии [13]; интенсивность болевого синдрома измерялась эвалюативной шкалой «Опросника боли Мак-Гилла» [14] и «Лицевой шкалой боли» [15]; состояние высших психических функций (ВПФ) – путем нейропсихологического обследования, включавшего пробы на симультанный и оптико-пространственный гнозис, кинестетический, динамический, пространственный и конструктивный праксис [16].

На формирующем этапе с испытуемыми проводились психокоррекционные занятия с использованием технологий VR и AR:

Группа I: проводилось восстановительное обучение, способствующее реорганизации моторных отделов головного мозга, пострадавших в результате перенесенного ОНМК (n=41), использовалась компьютерная программа «Визуальная медицина», предназначенная для тренировок движения кисти методом, основанным на выполнении стандартных нейропроб с помощью алгоритмов компьютерного зрения [17]; в состав группы вошли 30 (63.8%) мужчин и 17 (36.2%) женщин, средний возраст 60.0 ± 11.1 года; занятия включали в себя набор

упражнений на повторение последовательности жестов рук, которые фиксировались с помощью видеокамеры, осуществляющей «захват» движений с анализом точности и скорости повторения жеста; цикл для каждого пациента состоял из 14 ежедневных занятий длительностью 20 – 25 мин.

Группа II: коррекция эмоционального состояния и болевого синдрома в группе пациентов с нарушением двигательных функций в результате ОНМК и на фоне ДДЗ крупных суставов и позвоночника (n=56) производилась с использованием программно-аппаратного комплекса резонансно-акустических колебаний ПРАК [18]; режим работы прибора устанавливался на расслабляющий вариант по программе «релаксация» [19]; процедура проводилась в затемненной комнате, без посторонних шумов, предварительно осуществлялся разъясняющий инструктаж с подбором удобной позы и переносимого уровня громкости звуковоспроизводящих устройств; за время пребывания в стационаре каждый пациент получил не менее восьми процедур с использованием ПРАК длительностью 30 мин каждая, кратность назначений – ежедневно, при этом первые три процедуры, приходящиеся на адаптационный период, проводились ежедневно, 3 дня подряд; в состав группы вошли 34 (60.7%) женщины и 22 (39.3%) мужчины, средний возраст 59.8 ± 10.8 года, при этом 33 человека (58.9%) имели двигательные нарушения в результате перенесенного ОНМК, 23 (41.1%) – двигательные нарушения на фоне ДДЗ крупных суставов и позвоночника.

Группа III: психокоррекционные мероприятия в отношении болевого синдрома у пациентов с ДДЗ крупных суставов и позвоночника (n=24) проводились с использованием «Шлема виртуальной реальности Vive Focus Plus EEA», сертифицированного в качестве медицинского изделия в составе аппаратно-программного комплекса «Реабилитационный комплекс Девирта - точность» [20]; с каждым пациентом проводился цикл ежедневных занятий длительностью 15-20 мин, кратностью дважды в день, в общей сложности не менее 10 процедур; в качестве содержательного наполнения виртуального контента моделировались ситуации, несовместимые с болью, причем, начиная уже со второй процедуры, испытуемым предоставлялась возможность самостоятельно выбрать содержание контента; в состав группы вошли 9 (37.5%) мужчин и 15 (62.5 %) женщин, средний возраст 52.6 ± 17.0 года.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программном пакете «Statistica 10.0» и включала в себя анализ данных описательной статистики, анализ достоверности сдвига, кла-

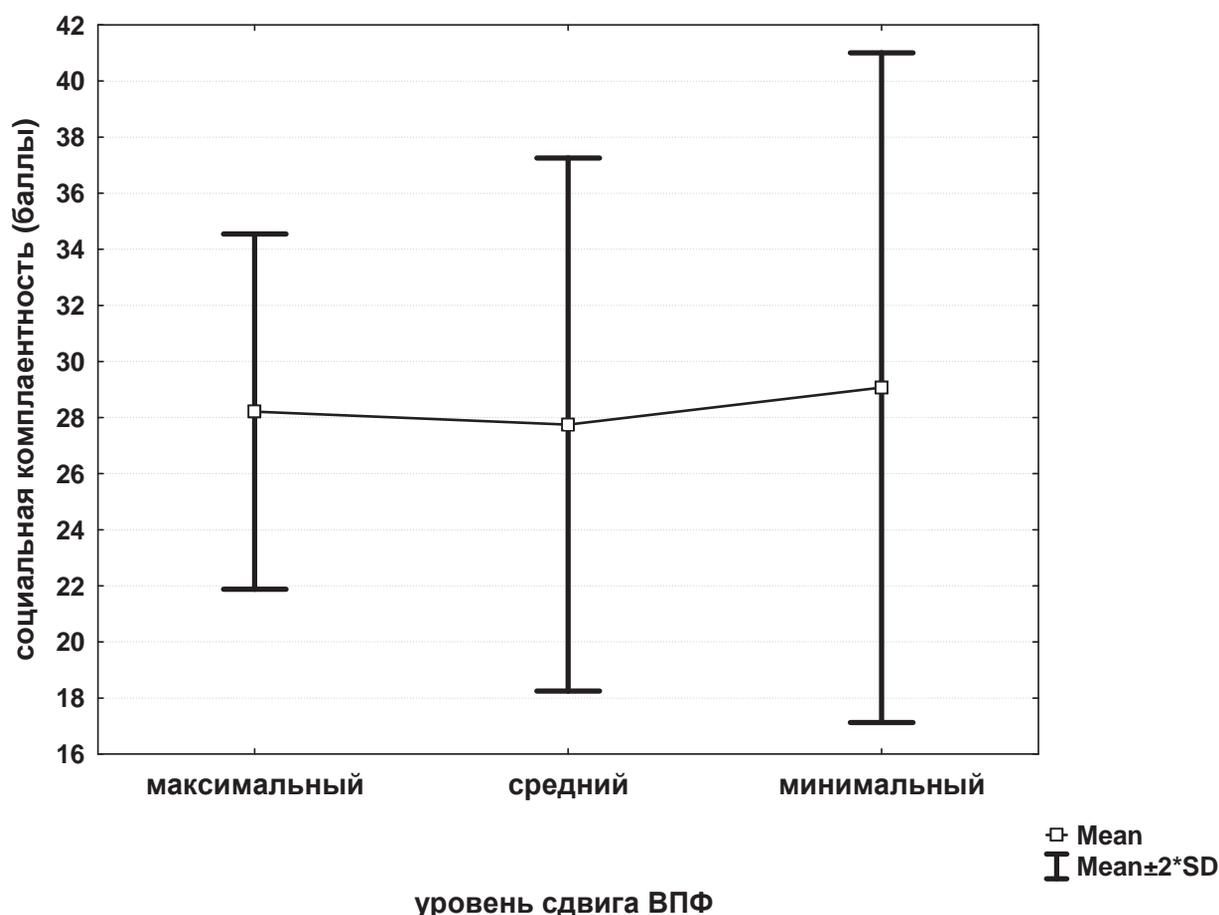


Рис. 1. Средние значения социальной комплаентности в группах с различной эффективностью реабилитационных мероприятий.

стерный анализ по методу К-средних, анализ пропорциональной представленности бинарного признака в несвязанных выборках по критерию Фишера, в связанных — по критерию Мак-Немара, анализ значимости различий в уровне выраженности количественного признака по критериям Манна — Уитни и Крускала — Уоллиса, дисперсионный анализ. Выявленные различия считались достоверными при достижении уровня статистической значимости $p \leq 0.05$.

Результаты и обсуждение

В рамках исследования предикторных характеристик приверженности к лечению проверялось предположение о том, что максимальная эффективность психокоррекционных мероприятий с использованием VR и AR будет соотноситься с определенными параметрами личностной комплаентности. Анализ полученных данных проводился в несколько этапов.

На первом этапе в качестве критерия эффективности реабилитационных мероприятий была введена дополнительная переменная, отражающая «уровень сдвига» динамических параметров, который рассчитывался как разница между результата-

ми психодиагностического обследования до начала реабилитации и перед выпиской из стационара. Для группы I это был уровень сдвига в состоянии ВПФ, для групп II и III — в эмоциональном состоянии и выраженности болевого синдрома. Далее с учетом моно- или многофакторной структуры полученных данных использовался метод контрастных групп для выделения испытуемых с минимальной и максимальной степенью выраженности упомянутого сдвига показателей.

На втором этапе проводился сравнительный анализ структуры приверженности к лечению в группах с максимальной и минимальной эффективностью психокоррекционных мероприятий с использованием VR и AR.

В группе I ($n=41$), в которой проводились занятия с использованием компьютерной программы «Визуальная медицина», выделение контрастных групп производилось с помощью кластеризации по методу К-средних, с разделением на три кластера: максимальный, средний и минимальный уровень сдвига в состоянии ВПФ. По результатам кластеризации максимальная эффективность психокоррекции отмечалась у 14 пациентов (34.1% случаев), средняя — у 12 (29.3% случаев), минимальная — у

15 (36.6% случаев). Анализ значимости различий в уровне составляющих приверженности к лечению в сопоставлении с эффективностью психокоррекции по критерию Манна – Уитни позволил выявить, что эмоциональная и поведенческая комплаентность среди испытуемых, продемонстрировавших минимальный и максимальный сдвиг в состоянии ВПФ, достоверно не отличаются ($p>0.05$), а социальная комплаентность в указанных подгруппах различна ($p=0.007$). Привлечение данных описательной статистики (среднее, стандартное отклонение) позволило выявить тенденцию, графически отображенную на рис. 1.

На рис. 1 видно, что по мере продвижения от минимального уровня сдвига в состоянии ВПФ в результате использования программы «Визуальная медицина» в реабилитационных мероприятиях, к максимальному, т.е. по мере увеличения эффективности, разброс средних значений социальной комплаентности испытуемых ($M\pm 2 SD$), отражающий около 95.0% наблюдений, имеет тенденцию к сужению. В группе с максимальной выраженностью сдвига в ВПФ разброс составляет 28.8 ± 6.4 балла, в группе с минимальным сдвигом – 29.1 ± 12.0 балла, т.е. в группе с максимальным сдвигом отсутствуют крайне низкие и крайне высокие показатели по шкале «Социальной комплаентности». Описанный результат позволяет заключить, что предиктором достижения максимальной эффективности использования программы «Визуальная медицина» является средневыраженный уровень социальной комплаентности пациентов, перенесших ОНМК.

Согласно рекомендациям разработчиков опросника «Уровень комплаентности», показатели выше 30 баллов по внутренним шкалам должны быть истолкованы как высокий уровень комплаентного поведения, что применительно к социальной составляющей означает стремление пациентов вступать в тесные доверительные отношения с врачом, опираться на его мнение, быть зависимым от него, беспрекословно выполнять рекомендации [10]. Необходимо отметить, что такое поведение пациентов, перенесших инсульт, хорошо известно клиницистам и имеет объективные предпосылки. Дело в том, что, хотя патогенетически острое нарушение мозгового кровообращения является вполне предсказуемым следствием патологии сосудов, субъективно событие «инсульт» воспринимается человеком как внезапное, сопровождается, помимо всего прочего, интенсивными чувствами страха, ужаса, паники и переживается, как психологическая травма, вызывающая ощущение беспомощности и вынуждающая к поиску опоры в лице так называемых значи-

мых других (медицинского персонала, ухаживающих родственников). В данной ситуации человек нуждается прежде всего в поддержке, в связи с чем в психологическое сопровождение таких пациентов, помимо собственно реабилитационных мероприятий, направленных на преодоление психофизиологических последствий инсульта, необходимо включать работу по нивелированию разрушительного воздействия на различные сферы личности переживаний, связанных с произошедшей мозговой катастрофой.

Низкий уровень социальной комплаентности свидетельствует о том, что пациент склонен ориентироваться исключительно на собственные решения и вряд ли станет советоваться с врачом по поводу каких-то изменений или перспектив лечения. В любой ситуации такой человек стремится иметь собственное мнение, часто не соглашаясь со сторонним, а иногда склонен вступать в открытые конфронтации, доказывая свою точку зрения. В литературе есть данные о психологических особенностях личности больных с ОНМК в анамнезе. Так, известно, что к преморбидным характеристикам личности больных, перенесших инсульт, относятся высокий уровень контроля своего поведения, высокую степень интернальности, то есть потребности и готовности брать на себя ответственность за происходящие в жизни события, в сочетании с высокой тревожностью и неуверенностью в себе [21–23]. Можно предположить, что такая амбивалентность может формировать у части пациентов, характеризующихся невысоким уровнем комплаентности, неоднозначное отношение к врачебным рекомендациям и, следовательно, определяет необходимость психокоррекционного вмешательства с целью повышения уровня социальной комплаентности путем формирования содружественной позиции по отношению к реабилитационному плану, укрепления авторитета врача, обозначения положительной перспективы и образа желаемого будущего.

В группе II ($n=56$), в которой проводилась коррекция эмоционального состояния и болевого синдрома с использованием программно-аппаратного комплекса резонансно-акустических колебаний ПРАК, для анализа эффективности реабилитационных мероприятий также использовалась кластеризация данных по методу К-средних. В качестве исследуемых переменных определялись параметры эмоционального состояния (соматизация, кинезиофобия, субъективное ощущение самочувствия по ВАШ). Характеристики болевого синдрома из анализа были исключены из следующих соображений: анализ значимости различий в уровне выраженности болевого синдрома по критерию Манна – Уит-

Частота встречаемости характеристик личностной комплаентности в группах с различной эффективностью реабилитационных мероприятий

Характеристики комплаентности абс. (%)		Эффективность реабилитационных мероприятий		p*
		низкая (n=15)	высокая (n=15)	
Социальная	высокий уровень	7 (46.7%)	4 (26.7%)	0.23
	средний уровень	8 (54.3%)	11 (73.3%)	
Эмоциональная	высокий уровень	10 (66.7%)	4 (26.7%)	0.03
	средний уровень	5 (33.3%)	11 (73.3%)	
Поведенческая	высокий уровень	9 (60.0%)	4 (26.7%)	0.07
	средний уровень	6 (40.0%)	11 (73.3%)	

Примечание: p* - уровень статистической достоверности критерия Фишера.

ни для обследованной когорты пациентов подтвердил нозологическую специфичность болевого синдрома для пациентов с ДДЗ по сравнению с ОНМК ($p=0.04$), при этом наибольшая динамика в результате использования психокоррекции с ПРАК по критерию χ^2 Мак-Немара была зафиксирована только в отношении боли высокой интенсивности, которую пациенты описывают, как «нестерпимую» ($p=0.0001$), что встречается в незначительном количестве случаев (7.1%).

В результате кластерного анализа данных об эффективности реабилитационных мероприятий в отношении коррекции эмоционального состояния были выделены три группы: с минимальной, средней и максимальной степенью выраженности «уровня сдвига». Дисперсионный анализ, отражающий достоверность выполненной классификации, показал, что в образовании кластеров ведущую роль играют данные, полученные по методике ВАШ (значение статистики F для этой переменной значимо на уровне $p=0.0000$ в противоположность остальным переменным, вошедшим в анализ, для которых уровень статистической достоверности $p>0.05$). Таким образом, описанный результат позволяет рассматривать в качестве критерия эффективности реабилитационных мероприятий в группе II ($n=56$) только данные, отражающие субъективную оценку самочувствия (ВАШ). В связи с этим далее было произведено ранжирование указанных данных и выделение контрастных групп с высокой и низкой эффективностью реабилитационных мероприятий ($n=15$, что составляет по 27.5% общей выборки).

Дальнейшее исследование предикторных характеристик приверженности к лечению проводилось путем анализа частоты встречаемости различного уровня структурных составляющих комплаентности, по данным опросника «Уровень комплаентности», в подгруппах с высокой ($n=15$) и низ-

кой ($n=15$) эффективностью психокоррекции с использованием ПРАК.

Необходимо отметить, что в целом обследованная выборка может быть охарактеризована как высококомплаентная. Анализ значимости различий в уровне выраженности различных составляющих приверженности к лечению, по данным психодиагностического опросника «Уровень комплаентности», в сопоставлении с нозологией двигательных нарушений достоверных различий не зафиксировал ($p>0.05$), при этом высокий уровень интегрального показателя комплаентности у обследованных пациентов зарегистрирован в 68.0% случаев, средний – в 32.0%, низкий уровень зафиксирован не был. Следует отметить, что преобладающие в большинстве случаев у обследованной когорты пациентов высокие показатели комплаентности свидетельствуют в целом о положительной мотивационной включенности, готовности и заинтересованности в лечении, однако в ряде случаев специалисты мультидисциплинарной реабилитационной бригады могут столкнуться со специфическим поведением пациента, обусловленным его чрезмерной мотивированностью, ориентацией на немедленный результат, тревожностью, дезорганизующей поведением [10].

Распределение частоты встречаемости высокого и среднего уровня структурных составляющих приверженности к лечению в группах с различной эффективностью реабилитационных мероприятий представлено в таблице.

Анализ пропорциональной представленности частоты встречаемости высокого и среднего уровня различных составляющих комплаентности в группах с высокой и низкой эффективностью реабилитационных мероприятий по критерию Фишера выявил, что в группе с низкой эффективностью достоверно ($p=0.03$) чаще встречается высокий уровень эмоциональной комплаентности. По-

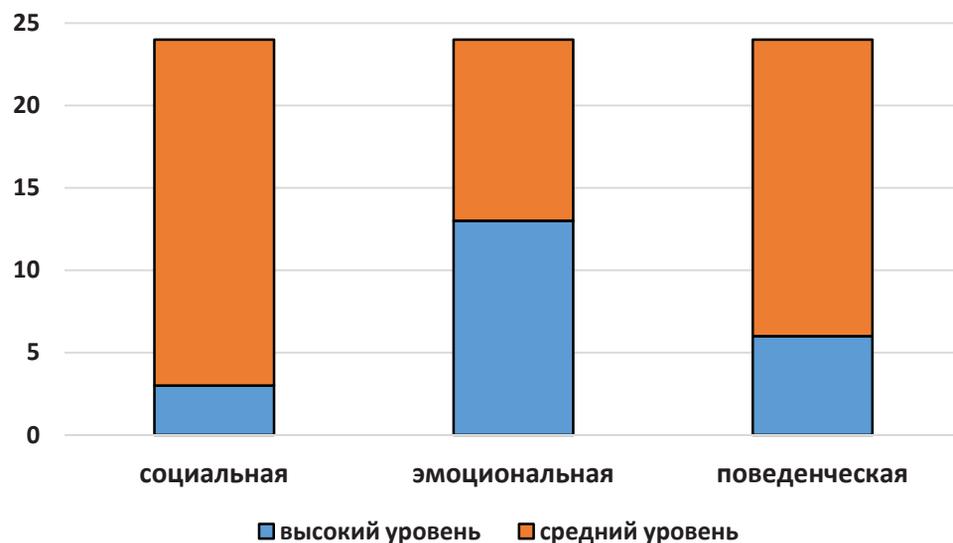


Рис. 2. Структура приверженности к лечению в группе III (n=24)

лученный результат подтверждает изложенные выше соображения о целесообразности ориентации на средний уровень личностной комплаентности при составлении индивидуальных реабилитационных программ, поскольку свидетельствует, по-видимому, о перемотивированности пациентов, чья эффективность реабилитации была низкой, их чрезмерной тревожности и озабоченности состоянием здоровья. Описанный результат может быть объяснен внутренней структурой исследуемого феномена: анализ значимости различий в уровне выраженности шкал опросника «Уровень комплаентности» с использованием Н-критерия Крускала – Уоллиса выявил достоверные различия между социальной, эмоциональной и поведенческой составляющей ($p=0.01$). Дальнейший попарный анализ с использованием критерия Манна-Уитни показал, что основной вклад в указанные различия вносит эмоциональная составляющая комплаентности, средне-групповые показатели по которой достоверно ($p=0.003$ и $p=0.02$) превышают социальную и поведенческую составляющие (30.5 ± 4.4 по сравнению с 28.2 ± 4.9 и 28.7 ± 5.0 – соответственно), т.е. обследованные пациенты комплаентны прежде всего ввиду своей чрезмерной впечатлительности, чувствительности, тревожности, что также может служить мишенью психокоррекционного воздействия.

Эффективность психокоррекционных мероприятий с использованием VR-технологии в отношении болевого синдрома у пациентов с ДДЗ крупных суставов и позвоночника оценивалась в группе III ($n=24$) как разница между субъективной оценкой интенсивности боли по данным «Опросника боли Мак-Гилла» до начала и после окончания курса реабилитации. Оказалось, что у 13 пациентов (54.2%) была зафиксирована поло-

жительная динамика, у 11 пациентов (45.8%) динамика отсутствовала.

Наблюдения за пациентами, а также анализ структуры приверженности к лечению по данным первичного психодиагностического обследования с помощью опросника «Уровень комплаентности» выявили достоверное, по критерию Фишера ($p \leq 0.05$), преобладание высокого уровня эмоционального компонента в структуре приверженности обследованных пациентов – это означает, что, так же, как и в случае с пациентами группы II, они стремятся соблюдать рекомендации лечащего врача ввиду повышенной впечатлительности и чувствительности. Графическая иллюстрация описанного результата представлена на рис. 2.

Вероятнее всего, в основе эмоциональной комплаентности лежит склонность к тревожно-мнительному реагированию в ситуации соматического заболевания. Высокий уровень тревоги, как известно, дезорганизует поведение [24]. Высокий уровень эмоциональной комплаентности, преобладающий, как видно на рис. 2, среди обследованных пациентов, свидетельствует о повышенной впечатлительности, импульсивности, чувствительности, склонности к частым переменам настроения. Картина мира для них представлена таким образом, что если дело доходит до врача, то «это уже серьезно!» Они всячески готовы способствовать процессу лечения, стремятся к точному и беспрекословному выполнению всех рекомендаций врача, пытаясь при этом переложить на него всю ответственность за принятие решений, себе оставляя роль «исполнителя». Приверженность к лечению у таких пациентов базируется не на осознанной активной включенности в процесс выздоровления, а, скорее, носит внешний характер и может стать

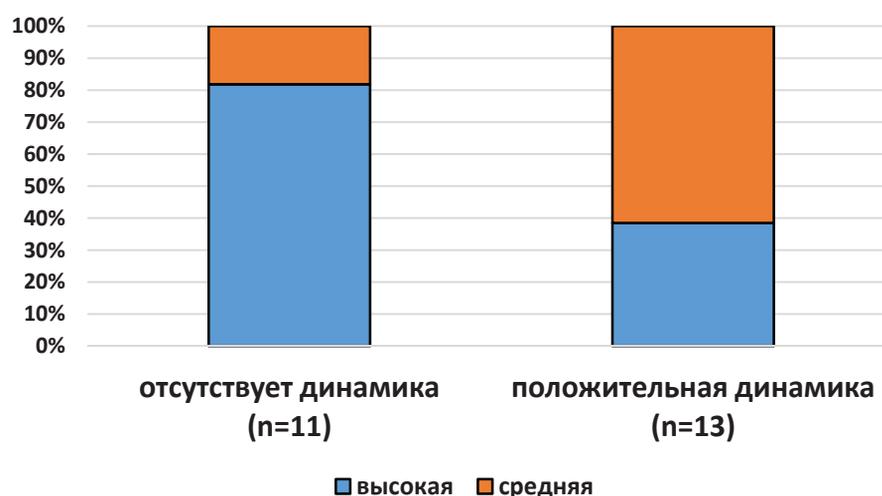


Рис. 3. Представленность высокого и среднего уровней эмоциональной комплаентности в группах с различной динамикой боли в процессе реабилитации.

препятствием в формировании комплаентного поведения.

Для проверки высказанного предположения был проведен анализ значимости различий в пропорциональной представленности количества пациентов с высоким и средним уровнем эмоциональной комплаентности (низкого уровня эмоциональной комплаентности по данным опросника «Уровень комплаентности» среди пациентов экспериментальной группы не было выявлено) в группах с положительной динамикой интенсивности боли ($n=13$) и с отсутствием динамики ($n=11$) по критерию Фишера. Было обнаружено достоверное ($p=0.04$) преобладание лиц с высоким уровнем эмоциональной комплаентности в группе с отсутствием положительной динамики боли в результате реабилитации: 9 из 11 человек, что составляет 81.8% случаев, по сравнению с 5 (38.5% случаев) из 13 человек в группе с положительной динамикой. Графическая иллюстрация описанного результата представлена на рис. 3.

Описанные результаты позволяют обозначить эмоциональную комплаентность в качестве психологического предиктора достижения максимальной эффективности включения высокотехнологичного средства VR «Шлем виртуальной реальности» в психологическую коррекцию болевого синдрома. Поскольку, согласно данным валидации опросника «Уровень комплаентности», при достижении выраженности числовых показателей от 30 по любой из шкал следует говорить о высоком уровне комплаентности, можно сделать вывод о том, что превентивно диагностируемый высокий уровень (показатели выше 30 по шкале эмоциональной комплаентности опросника «Уровень комплаентности») является показанием для проведения психокоррекционных мероприятий по сни-

жению уровня тревожности, предваряющих включение работы со «Шлемом виртуальной реальности» в план психологической реабилитации пациентов с болевым синдромом на фоне хронически протекающих дегенеративно-дистрофических заболеваний крупных суставов и позвоночника.

Заключение

Представленные результаты позволяют сделать вывод о целесообразности превентивной диагностики приверженности к лечению при включении в программы психологической реабилитации пациентов с нарушением двигательных функций, возникших в результате перенесенного ОНМК или на фоне хронически протекающих ДДЗ крупных суставов и позвоночника, высокотехнологичных средств VR и AR. Оптимальным для достижения максимальной эффективности реабилитационных мероприятий при этом является средний уровень выраженности социальной составляющей комплаентности при коррекции состояния ВПФ у пациентов после ОНМК, средний уровень эмоциональной составляющей комплаентности — в случае выбора в качестве мишеней психокоррекционного воздействия эмоционального состояния у пациентов после ОНМК или болевого синдрома у пациентов с ДДЗ крупных суставов и позвоночника.

Литература

1. Мачильская О.В. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных артериальной гипертензией (обзор литературы) // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. — 2016. — № 3. — С. 56-65 [Machil'skaya O.V. Factors determining adherence to treatment in patients with arterial hypertension (literature review) // Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya (Cardiology and cardiovascular surgery). — 2016. — № 3. — P. 56-65. In Russian]. doi: 10.17116/kardio20169355-65.
2. Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Приверженность лечению: современный взгляд на знакомую про-

- блему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2017. — № 16(1). — С. 91-95 [Lukina Y.V., Kutishenko N.P., Martsevich S.Y. Treatment adherence: modern view on a well known issue // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika (Cardiovascular Therapy and Prevention)*. — 2017. — № 16(1). — P. 91-95. In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2017-1-91-95
3. Разумов А. Н. и др. Избранные лекции по медицинской реабилитации. — 2016. — С. 278. Razumov A.N. et al. Selected lectures on medical rehabilitation. — 2016. — P. 278. In Russian].
4. Тихонова А.С., Самохвалов Р.И. Мотивационные аспекты использования средств телемедицины в катамнестическом сопровождении больных, перенесших инсульт // Педагогика и психология в медицине: проблемы, инновации, достижения: сборник материалов всероссийской научно-практической конференции с международным участием 3-4 июня 2019 года / Под редакцией Ванчаковой Н.П. — СПб.: Изд-во: «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова», 2019 [Tikhonova A.S., Samokhvalov R.I. Motivational aspects of the use of telemedicine means in follow-up support of stroke patients // *PEDAGOGY AND PSYCHOLOGY IN MEDICINE: PROBLEMS, INNOVATIONS, ACHIEVEMENTS: collection of materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation on June 3-4, 2019 / Edited by N.P. Vanchakova. - Spb.: PSPbGMU im. I.P. Pavlova, 2019. In Russian]*.
5. Harlow H.F. Learning and satiation of response in intrinsically motivated complex puzzle performance by monkeys // *J. Compar. and Physiol. Psychol.* — 1950. — V. 43. — P. 289-294.
6. Reeve J. Understanding motivation and emotion. Orlando, FL: Harcourt Brace College Publ. — 1992.
7. White R.W. Motivation reconsidered: The concept of competence // *Psychol. Rev.* — 1959. — V. 66. — P. 297-333.
8. Deci E.L., Ryan R.M. Selfdetermination and intrinsic motivation in human behavior // *Creative Education*. — 1985. — V. 8. — № 9. doi: 0.1007/978-1-4899-2271-7.
9. Кукушина А.А. и др. Методика организации психокоррекционных мероприятий в процессе медицинской реабилитации и восстановительного лечения. — 2017. — P. 18 [Kukshina A.A. et al. Methodology of organization of psycho-correction measures in the process of medical rehabilitation and rehabilitation treatment. — 2017. — P. 8. In Russian].
10. Кадыров Р. В., Асриян О. Б., Ковальчук С. А. Опросник "Уровень комплаентности". — 2014. [Questionnaire "level of competence". — 2014. In Russian].
11. Cheung K. et al. User Guide. Basic information on how to use EQ-5D. EuroQol Group; 2009. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/User_Guide_v2_March_2009.pdf.
12. Тарабрина Н. В. и др. Практическое руководство по психологии посттравматического стресса. Ч.1. Теория и методы. М.: Когито-Центр. — 2007 [Tarabrina N. V. et al. Practical guide to post-traumatic stress psychology. V.1. Theory and methods. Moscow. — 2007. In Russian].
13. Котельникова А. В., Кукушина А. А. Апробация методики измерения кинезиофобии у больных с нарушением двигательных функций // Экспериментальная психология. — 2018. — Т. 11. — № 2. — С. 50-62 [Kotelnikova A. V., Kukshina A. A. Testing the method of measuring kinesiophobia in patients with motor function impairment. *Jeksperimentalnaja psihologija (Experimental psychology)*. — 2018. — Vol. 11. — № 2. — P. 50-62. In Russian].
14. Кастыро И. В. и др. Опросник боли Мак-Гилла как метод определения уровня болевого синдрома у пациентов после риносептопластики и полипотомии носа. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 4(86). — Т.2. — С. 68-71. [Kastyro I. V. et al. McGill pain questionnaire as a method for determining the level of pain in patients after rhinoseptoplasty and nasal polypotomy. *Byulleten' VSNC SO RAMN*. — 2012. — № 4(86). — V.2. — P. 68-71. In Russian]
15. Bieri D. et al. The faces pain scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: Development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties // *Pain*. — 1990. — № 41. — P. 139-150.
16. Вассерман Л. И. и др. Методы нейропсихологической диагностики. СПб.: Стройлеспечат. — 1997. — С. 304. [Vasserman L. I. et al. Methods of neuropsychological diagnosis. St. Petersburg: Stroilespechat. — 1997. — P. 304. In Russian].
17. Свидетельство 2017619968 Российская Федерация. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ. Программа по проведению когнитивных тренингов «Визуальная медицина» / В.Б. Никишина, Е.И. Никишина, И.И. Никишин; заявитель и правообладатель ООО «Визми» (RU). — заявл. 18.07.17; опубл. 12.09.17, Реестр программ для ЭВМ. — 1 с. [Svidetel'stvo Svid. 2017619968 Rossijskaya Federaciya. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlya EVM. Programma po provedeniyu kognitivnyh treningov «Vizual'naya medicina» / V.B. Nikishina, E.I. Nikishina, I.I. Nikishin; zayavitel' i pravoobladatel' OOO «Vizmi» (RU). — zayavl. 18.07.17; opubl. 12.09.17, Reestr programm dlya EVM. — 1 s. In Russian].
18. Уникальный номер реестровой записи 39758, Регистрационный номер медицинского изделия № ФСП 2012/14162, дата государственной регистрации медицинского изделия 06.12.2019, Комплекс аппаратно-программный для коррекции психосоматического состояния человека с помощью запрограммированных резонансно-акустических колебаний сигналов ЭКГ и/или ЭЭГ здорового человека Кап КПС-«ЭКРАН» по ТУ 9444-722-05834388-2002. [Unikal'nyj nomer reestrovoy zapisi 39758, Registracionnyj nomer medicinskogo izdeliya № FSR 2012/14162, data gosudarstvennoj registracii medicinskogo izdeliya 06.12.2019, Kompleks apparatno-programmnyj dlya korrekcii psihosomaticheskogo sostoyaniya cheloveka s pomoshch'yu zaprogrammirovannyh rezonansno-akusticheskikh kolebanij signalov EKG i/ili EEG zdorovogo cheloveka Kap KPS-«EKРАН» по ТУ 9444-722-05834388-2002. In Russian].
19. Машков О. А. и др. «Восстановление психосоматического состояния человека методом воздействия программами резонансно-акустических колебаний (ПРАК). Пособие для врачей и пользователей» — Москва, 2017. [Mashkov OA et al. "Restoration of the psychosomatic state of a person by the method of exposure to programs of resonant-acoustic vibrations (PRAK). A guide for doctors and users" — Moscow, 2017. In Russian].
20. Комплекс аппаратно-программный мультимедийный для дистанционно-контролируемой реабилитации пациентов с использованием технологий виртуальной реальности «Девирта» // Уникальный номер реестровой записи 37264, Регистрационный номер медицинского изделия № РЗН 2019/9218, дата государственной регистрации медицинского изделия 13.11.2019. Комплекс аппаратно-программный мультимедийный для дистанционно-контролируемой реабилитации пациентов с использованием технологий виртуальной реальности «Девирта» по ТУ 32.50.50-001-22483677-2018 с принадлежностями. Kompleks apparatno-programmnyj mul'timedijnyj dlya distancionno-kontroliruej reabilitacii pacientov s ispol'zovaniem tekhnologij virtual'noj real'nosti «Devirta» // Unikal'nyj nomer reestrovoy zapisi 37264, Registracionnyj nomer medicinskogo izdeliya № RZN 2019/9218, data gosudarstvennoj registracii medicinskogo izdeliya 13.11.2019. Kompleks apparatno-programmnyj mul'timedijnyj dlya distancionno-kontroliruej reabilitacii pacientov s ispol'zovaniem tekhnologij virtual'noj real'nosti «Devirta» по ТУ 32.50.50-001-22483677-2018 s prinaldezhnostyami. In Russian].
21. Суржко Г.В. и др. Психокоррекция тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с инсультом в раннем восстановительном периоде. Воронеж: Общество с ограниченной ответственностью «Издательство Ритм». — 2017. — С. 170. [Surzhko G.V. et al. Psychological correction of anxiety-depressive disorders in patients with stroke in the early recovery period. *Voronezh: Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'yu «Izdatel'stvo Ritm»*. — 2017. — P. 170. In Russian].

22. Зверева З.Ф., Ванчакова Н.П. Психофизиологические, психологические и нейрофизиологические показатели у лиц с начальной стадией гипертонической болезни // Вестник СПбГУ. Сер. 11. — 2013. — № 4. — С. 23-33 [Zyereva Z.F., Vanchakova N.P. Psychophysiological, psychological and neurophysiological indicators in persons with the initial stage of hypertension. St. Petersburg: Vestnik SPbGU. Ser 11. — 2013. — № 4. — P. 23-33. In Russian].

23. Ермакова Н.Г. Изучение особенностей личности больных с последствиями инсульта, влияющих на психологическую реабилитацию. Комплексная психологическая помощь в образовании и здравоохранении: сб. тез. докл. 8-й научно-практической

конференции, Изд-во РГПУ им. А.И.Герцена. — 2018. — С. 41-45 [Ermakova N.G. Study of personality traits of patients with stroke consequences affecting psychological rehabilitation. Kompleksnaya psikhologicheskaya pomoshch' v obrazovanii i zdravookhranении: sb. tez. dokl. 8-i nauchno-prakticheskoi konferentsii, Izd-vo RGPU im. A.I.Gertsena. — 2018. — P. 41-45. In Russian].

24. Yerkes R., Dodson J. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation // J. Comp. Neurol. Psychol. — 1908. — № 18. — P. 459-482.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТА РЕНАЛОФ У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Т.А. Мударисов^{1*}, Н.В. Зайцев^{1,2}, А.Е. Мацко¹, Д.В. Сачков¹

¹ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента РФ, Москва,

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

CLINICAL ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF PREPARATION RENALOF IN PATIENTS WITH UROLITHIASIS

T.A. Mudarisov^{1*}, N.V. Zaycev^{1,2}, A.E. Matsko¹, D.V. Sachkov¹

¹Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow,

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

E-mail: mailtoim@ya.ru

Аннотация

Цель исследования - оценка эффективности препарата Реналоф при лечении мочекаменной болезни. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты клинико-лабораторных, инструментальных исследований пациентов с верифицированными камнями почек, размером больше 3 мм, плотностью выше 800 Hu. **Результаты исследования.** В исследование было включено 55 пациентов, из них мужчины — 32 (58.2%), средний возраст 44.7 ± 8.2 года, женщин — 23 (41.8%), средний возраст 48.3 ± 7.5 года. Средний размер конкремента составил $4 \text{ мм} \pm 0.7 \text{ мм}$, средняя плотность конкремента 862 Hu. Пациенты, принявшие участие в исследовании, были разделены на 2 группы: 1-я группа (36 пациентов) получала курс классической спазмолитической (Дротаверин 100 мг 3 раза/сут), анальгезирующей (10 мг 2 раза/сут), антибактериальной терапии совместно с препаратом реналоф; 2-я группа (19 пациентов) — аналогичную терапию без препарата Реналоф. В 1-ой группе у 15 пациентов к окончанию первого месяца приема препарата Реналоф отмечено купирование болевого синдрома в поясничной области, дизурия купирована к 14-му дню приема у 20 пациентов. В 1-ой группе уменьшился размер конкремента у 20 пациентов (55.6%), отхождение фрагментов конкрементов отмечено у 9 пациентов (28.1%), отхождение в виде песка - у 16 пациентов (44.6%). В контрольной группе уменьшение размеров конкремента достигнуто у 5 пациентов (26.3%), отхождение песка - у 7 пациентов (21.1%). При лабораторном исследовании улучшение показателей общего анализа мочи наблюдалось у исследуемой группы. **Вывод.** На основании полученных предварительных данных применения препарата Реналоф отмечены высокая эффективность лечения нефролитиаза в комбинации с данным средством, значительное уменьшение выраженности болевого синдрома и дизурических явлений.

Ключевые слова: Реналоф, мочекаменная болезнь, нефролитиаз

Abstract

Purpose: To assess the effectiveness of Renalof therapy for treating kidney stone disease. **Material and methods:** Findings of clinical, laboratory and instrumental examinations of patients with verified kidney stones were analyzed. Patients had concretions in kidneys with size greater than 3 mm, stone density higher than 800 Hu. **Results:** 55 patients were included into the study: 32 males (58.2%) with average age 44.7 ± 8.2 and 23 females (41.8%) with average age 48.3 ± 7.5 . The average stone size was $4 \text{ mm} (\pm 0.7 \text{ mm})$. The average stone density was 862 Hu. Enrolled patients were divided into 2 groups: Group 1 (36 patients) were prescribed a conventional course of spasmolytic therapy (Drotaverine 100 mg 3 times a day), analgesics (10 mg 2 times a day) and antibacterial therapy in combination with Renalof; Group 2 (19 patients) - a similar therapy without Renalof. In Group 1, 15 patients had relief of pain in the lumbar region by the end of the first month of Renalof intake; dysuria was eradicated by Day 14 in 20 patients. In Group 1, concrement dimensions were significantly reduced in 20 patients (55.6%) ($p < 0.05$); discharge of concrement fragments was seen in 9 patients (28.1%), discharge in the form of sand - in 16 patients (44.6%). In the control group, less concrement dimensions were seen in 5 patients (26.3%); sand discharge - in 7 patients (21.1%). Laboratory testings showed better indexes in the general urine analysis in the studied group. **Conclusion:** The obtained preliminary findings on administration of Renalof preparation in the complex therapy have shown its high efficiency in treating nephrolithiasis as well as in relief of pain and dysuric symptoms.

Key words: Renalof, urolithiasis, kidney stone disease

Ссылка для цитирования: Мударисов Т.А., Зайцев Н.В., Мацко А.Е., Сачков Д.В. Результаты клинического исследования препарата реналоф у пациентов с мочекаменной болезнью. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 82-86.

Мочекаменная болезнь — хроническое заболевание, связанное с нарушением обмена веществ, вызывающее отложение минеральных веществ в почечных лоханках и мочевых путях. В развитых

странах распространенность данного заболевания доходит до 5% от общей численности населения, в России - до 38,2% случаев от всех урологических заболеваний. Вероятность рецидива мочекаменной болезни достигает 60% [1]. В настоящее время выяснение причин и механизмов возникновения мочекаменной болезни (МКБ) по-прежнему остается актуальным, так как проблема не решена по сей день. Большое количество теорий объясняют лишь некоторые звенья в цепи факторов, приводящих к образованию конкрементов в мочевых путях. В настоящий момент существует 5 теорий камнеобразования:

1. Матричная теория, согласно которой ядро конкремента образуется вследствие хронической инфекции мочевыделительной системы, десквамации эпителия.

2. Коллоидная теория, согласно которой коллоиды создают условия для кристаллизации путем перехода из лиофильного состояния в лиофобное.

3. Ионная теория заключается в том, что к образованию камней приводит недостаточный гидролиз белков, изменение кислотности мочи.

4. Теория преципитации и кристаллизации, согласно которой конкременты формируются в моче при высокой концентрации солей, сопровождающейся усиленным процессом кристаллизации.

5. Ингибиторная теория — камнеобразование обусловлено изменением в моче баланса ингибиторов и промоторов, нарушающим метастабильность состава мочи [2]. Мочекаменная болезнь может протекать бессимптомно [3]. Уролиты зачастую определяют как случайную находку в ходе выполнения диагностических методов (УЗИ, КТ). При obturации мочеточника конкрементом возникает нарушение уродинамики верхних мочевых путей со стороны отхождения камня, что в свою очередь приводит к возникновению почечной колики, это зачастую является поводом для экстренной госпитализации в стационар. Для постановки диагноза проводятся физикальное обследование, общий анализ мочи с оценкой количества эритроцитов, ультразвуковое исследование, рентгенологические методы. Наиболее специфичным методом обследования является проведение мультиспиральной компьютерной томографии без внутривенного контрастирования, точность которой доходит до 98% и позволяет определить даже самые маленькие конкременты - от 1 мм.

Консервативная терапия зависит от размеров, локализации конкремента. При конкрементах менее 5 мм, локализованных в нижней трети мочеточника, без значимой обструкции, с купированным болевым синдромом предпочтительнее дина-

мическое наблюдение, проведение консервативной терапии в надежде на самостоятельное отхождение конкремента из мочеточника в мочевой пузырь, а потом через мочеиспускательный канал.

При некупируемой почечной колике и задержке мочи показано стентирование мочеточника внутренним стентом с целью обеспечения адекватного дренирования верхних мочевых путей [4,5]. В случае невозможности или противопоказаний к внутреннему дренированию рекомендуется проведение перкутанной нефростомии со стороны поражения. После восстановления уродинамики пациенту показано плановое оперативное лечение (экстракорпоральная ударно-волновая терапия, эндоскопическое удаление конкрементов, перкутанная нефролитолапаксия, открытые операции).

Фармакологическая характеристика препарата

В состав препарата входит активированный экстракт травы Пырей ползучий (*Agropyron gerens*) иманнитол. Экстракт обладает мочегонным, литокинетическим эффектом благодаря стимулированию уродинамики мочевых путей, оказывает уросептическое и противовоспалительное действие, в связи с чем он широко применяется в лечении инфекций мочевых путей. Маннитол увеличивает диурез и выведение ионов калия, магния, кальция, хлора и водорода. Согласно клиническим исследованиям препарат оказывает выраженное противовоспалительное, спазмолитическое и литолитическое действие у пациентов с мочекаменной болезнью и обеспечивает полное выведение микролитов, не вызывая выраженного болевого синдрома.

Препарат широко применяется в комплексном лечении пациентов с воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы, с мочекаменной болезнью, при невозможности применения хирургического лечения, а также в качестве профилактики повторного камнеобразования в почках как вспомогательная фитотерапия.

Материалы и методы

Исследование основано на анализе результатов клиничко-лабораторных, инструментальных исследований 55 пациентов с верифицированными камнями почек. При поступлении пациенты предъявляли жалобы на боли и дискомфорт в поясничной области, дизурические явления, появление примеси крови в моче, повышение температуры тела 37.5 °С и выше.

В исследовании участвовало 55 пациентов, среди которых мужчин — 32 (58.2%), средний возраст 44.7 ± 8.2 года, женщин — 23 (41.8%), средний возраст 48.3 ± 7.5 года.

Основные характеристики показателей исследуемых групп

Показатель	Исследуемая группа (n=36)	Контрольная группа (n=19)
Возраст, годы	45.1 ± 6.3	48.1 ± 7.1
Локализация камней	почки	почки
Размер конкрементов, мм	3.2 ± 0.4	3,6 ± 0.8
Плотность конкрементов, Ну	854 ± 15.1	831 ± 14.5

Примечание. Данные представлены средним арифметическим и стандартным отклонением.

Оценка эффективности лечения препаратом Реналоф

Признак	1-я группа (исследуемая), n=36		2-я группа (контрольная), n=19	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Уменьшение конкремента, мм	3.2 ± 0.4	2.6 ± 0.5	3.6 ± 0.8	3.5 ± 0.6
pH мочи	5.1 ± 0.3	6.62 ± 0.15	5.4 ± 0.4	5.4 ± 0.6
Соли в моче	++++	отриц.	++++	++
Плотность конкремента	854 ± 15.1	796 ± 16.8	831 ± 14.5	819 ± 13.1

Примечание. Данные представлены средним арифметическим и стандартным отклонением.

Всем пациентам обязательно проводили клиничко-лабораторные исследования с целью выявления воспалительных изменений (общий анализ крови, мочи), оценку функции почек (уровень креатинина крови, СКФ), ультразвуковое исследование почек, КТ мочевыделительной системы. Оценка эффективности лечения проводилась по результатам компьютерной томографии как золотого стандарта исследования (мультиспиральный КТ Ingenuity CT Elite, Phillips).

В исследование отбирали пациентов с локализацией конкремента в почках размером больше 3 мм, плотностью выше 800 Ну. Средний размер конкремента составил 4±0.7 мм, средняя плотность конкремента - 862 Ну.

Пациенты, принявшие участие в исследовании, разделены на 2 группы: 1-я группа (36 пациентов) получала курс классической спазмолитической (Дротаверин 100 мг 3 раза/сут), анальгезирующей (10 мг 2 раза/сут), антибактериальной терапии совместно с препаратом Реналоф, 2-я группа (19 пациентов) — аналогичную терапию без препарата Реналоф (табл.1).

Пациенты из 1-ой группы получали препарат Реналоф по 2 капсулы 2 раза в сутки на протяжении 2 мес.

Результаты

Оценка действия препарата Реналоф проводилась по следующим признакам: изменение в размере конкремента по результатам мультиспиральной КТ, изменение кислотности мочи, наличие со-

лей в моче, а также изменение клинических симптомов, таких как боль в поясничной области, дизурия, наличие эпизодов отхождения конкрементов либо песка (табл.2).

В 1-ой группе у 15 пациентов к окончанию первого месяца приема препарата Реналоф отмечено купирование болевого синдрома в поясничной области, дизурия купирована к 14-му дню приема у 20 пациентов. В 1-ой группе уменьшился размер конкремента у 20 пациентов (55.6%), отхождение фрагментов конкрементов отмечено у 9 пациентов (28.1%), отхождение в виде песка у 16 пациентов (44.6%). В контрольной группе уменьшение размеров конкремента достигнуто у 5 пациентов (26.3%), отхождение песка — у 7 пациентов (21.1%). При лабораторном исследовании улучшение показателей общего анализа мочи наблюдалось в исследуемой группе.

Заключение

На основании полученных предварительных данных применения препарата Реналоф отмечены высокая эффективность лечения нефролитиаза в комбинации с данным средством, значительное уменьшение выраженности болевого синдрома и дизурических явлений. Благодаря использованию препарата достоверное уменьшение размеров конкрементов в почках и улучшение кислотности мочи, что улучшает литолиз. В комбинации с классической терапией данный препарат эффективен при проведении консервативной литолитической терапии.



РЕНАЛОФ

Время избавляться от камней



Натуральный препарат
с комплексным действием
для избавления от оксалатов
и других камней
мочевыводящей системы

Способствует уменьшению
в размерах, растворению
и выведению оксалатов
из мочевыделительной
системы

Содержит комбинацию
натуральных компонентов
и магния, эффективность
которых усилена в ходе
молекулярной активации

Подходит
как для терапии,
так и для профилактики
рецидивов мочекаменной
болезни

Производитель:
Catalysis, S.L., Macarena 14,
Madrid, SPAIN

Организация, принимающая претензии: ООО «Фармалайн»,
Россия, 127411, г. Москва, Дмитровское ш., д. 157, стр. 7
Тел. +7 (499) 372-15-06
www.farmalain.ru

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Рекомендации

Препарат Реналоф следует назначать пациентам с нефролитиазом небольших конкрементов до 10 мм в качестве литолитической терапии. Курс терапии составляет от 2 мес по 2 капсулы 2 раза в день. Применение препарата рекомендуется перед плановыми оперативными методами лечения мочекаменной болезни с целью уменьшения размеров конкремента.

Литература

1. Trinchieri A. C. G. et al. *Epidemiology. Stone disease* //Eds J. Segura, P. Conort, S. Khoury. – 2003. – P. 13.

2. *Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. - М.: ГЭОТАР- Медиа, 2014. - 808 с*

3. Wimpissinger F. et al. *The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi* //The Journal of urology. – 2007. – Т. 178. – №. 4. – P. 1341-1344.

4. Pearle M. S. et al. *Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi* //The Journal of urology. – 1998. – Т. 160. – №. 4. – P. 1260-1264.

5. Yoshimura K. et al. *Emergency drainage for urosepsis associated with upper urinary tract calculi* //The Journal of urology. – 2005. – Т. 173. – №. 2. – С. 458-462. doi: 10.1097/01.ju.0000150512.40102.bb.

ПРЕДИКТОРЫ ПРОГНОЗА ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

И.К. Иосава^{1*}, Н.Н. Суворова², Н.М. Савина¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва
²ГБУЗ «ГП № 62 ДЗМ»

PREDICTORS OF PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY OUTCOMES: STATE- OF-ART OF THE PROBLEM

I.K. Iosava^{1*}, N.N. Suvorova², N.M. Savina¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia
²Polyclinic № 62, Moscow, Russia

E-mail: iosava@cgma.su

Аннотация

В обзоре обсуждаются определение перипартальной кардиомиопатии (ПКМП), распространенность заболевания в разных странах и регионах, современные патогенетические механизмы ПКМП. Описываются независимые предикторы неблагоприятного исхода ПКМП, роль артериальной гипертензии / преэклампсии в развитии заболевания, генетические аспекты и биомаркеры ПКМП. Также выделяются факторы риска, полученные в последних регистровых и проспективных исследованиях ПКМП.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, перипартальная кардиомиопатия, беременность, предикторы прогноза, биомаркеры.

Abstract

The review discusses peripartum cardiomyopathy (PCMP) definition, its incidence in various countries and regions, modern pathogenic mechanisms of the disease. The authors also describe independent predictors of poor outcomes in PCMP, the role of arterial hypertension / preeclampsia in the disease course as well as genetic aspects and PPCM biomarkers. One can find risk factors obtained in the latest register and prospective studies on PCMP too.

Key words: heart failure; peripartum cardiomyopathy; pregnancy, predictors of outcome, biomarkers

Ссылка для цитирования: Иосава И.К., Суворова Н.Н., Савина Н.М. Предикторы прогноза перипартальной кардиомиопатии: современное состояние проблемы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 87-97.

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) - редкое, но жизнеопасное идиопатическое заболевание миокарда, проявляющееся сердечной недостаточностью (СН) вследствие систолической левожелудочковой дисфункции. Является осложнением беременности, развивается к концу беременности или в течение нескольких месяцев после родов. ПКМП, часто манифестирует тяжелой острой СН, в 85 % случаев СН сохраняется в течение 1 мес после установления диагноза и сопровождается высоким числом эмболических событий (6.8%). Материнская летальность в первый месяц составляет 2.4%, неонатальная - 3.1% [1]. Имплантация механических устройств вспомогательного крово-

обращения (МУВК) или трансплантация сердца выполняется у 2–7% больных ПКМП [2].

Основное отличие ПКМП от дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) - это восстановление левожелудочковой функции у большей части больных (около 70 %) через 3-12 мес после родов. С накоплением данных по долгосрочному наблюдению за женщинами с ПКМП мы видим, что улучшение и выздоровление могут наступать и позднее - в течение нескольких лет. У остальных заболевание протекает, как и ДКМП, с прогрессированием СН и заканчивается имплантацией МУВК/ трансплантацией сердца [3,4]. Пациентки с ПКМП имеют более высокий уровень отторжения трансплан-

тата и смерти по сравнению с другими больными СН. Известно, что беременность обладает выраженным сенсibiliзирующим эффектом в отношении выработки антител, что способствует отторжению трансплантата. Поскольку выздоровление больных ПКМП возможно и в более поздние сроки, то желательно максимально отдалить трансплантацию сердца [2]. Необходимо выявить и оценить все прогностические факторы, чтобы выбрать правильную тактику лечения.

Диагноз

С момента выделения ПКМП в отдельную нозологическую форму точное ее определение является предметом обсуждения. На практике в основном используются критерии, предложенные в 2010 г. рабочей группой по изучению ПКМП Европейского общества кардиологов [5].

1. СН вследствие систолической дисфункции ЛЖ при ФВЛЖ < 45%.
2. Развивается к концу беременности или в течение нескольких месяцев после родов (преимущественно в течение первого месяца).
3. Отсутствие другой причины для возникновения СН.

Принимая во внимание то, что есть некоторые пациенты с типичными проявлениями ПКМП и значительным (по сравнению с исходным до беременности) снижением ФВЛЖ, иногда диагноз ПКМП может быть поставлен при значении ФВЛЖ между 45 и 50%.

Иногда при диагностике ПКМП используются первоначально предложенные J. Demakis в 1971 г. сроки: от последнего месяца беременности и в течение первых 5 мес послеродового периода.

Существует мнение, что временной интервал развития ПКМП указан некорректно и требует уточнения, т.к. сердечная дисфункция, которая манифестировала до 36-й нед беременности или в первый год после родов, выделяется в отдельный вид КМП: беременность-ассоциированную кардиомиопатию (БАКМП). Однако, возможно, оба заболевания «представляют различные части одного и того же состояния». Такое заключение сделали авторы сравнительного изучения БАКМП и ПКМП на основании того, что не выявили различий в возрасте, расе, коморбидных состояниях, величине ФВЛЖ при постановке диагноза, а также в прогнозе заболевания между этими двумя группами больных [6]. Возможно, данный подход обеспечивает более своевременную диагностику и правильную тактику ведения женщин с ПКМП.

ПКМП является диагнозом исключения, и необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями. Обострение или

возникновение другого заболевания сердца, связанное с гемодинамическими изменениями при беременности, следует дифференцировать от ПКМП. В частности, сообщения о случаях развития в течение последнего триместра беременности или сразу после кесарева сечения или скоротечных родов острого синдрома Такоубо диктуют необходимость тщательной дифференциации последнего от ПКМП [2, 7].

Эпидемиология

Заболеваемость ПКМП заметно варьирует среди стран, регионов и рас. Самая высокая частота в Африке, в Северо-Западном районе Нигерии составила 1: 96 беременностей, самая низкая в Японии (1: 15 553/20 000). Больше всего исследований было проведено в США и африканских странах. Частота ПКМП в США составляет от 1:1141 до 1: 4350 (в среднем 1 на 3186 беременностей). В странах Африканского континента частота ПКМП колеблется от 1: 96 в Нигерии до 1:1000 в ЮАР. В Европе заболеваемость варьируется от 1: 1500 в Германии до 1: 10 000 в Дании. В азиатских странах распространенность заболевания также неоднородна - 1: 837 в Пакистане, 1:912 в Китае, 1: 15553/ 20000 в Японии, 1: 1741 в Южной Корее, 1: 3790 в Тайване. На Среднем Востоке - в Израиле 1: 3239 [8-10].

Эпидемиологические данные следует интерпретировать с осторожностью из-за различий в диагностических критериях и в методологии исследований. В основном это ретроспективные и одноцентровые исследования, большинство выполнено в 1990 - 2000 гг., меньше - после 2010 г. [9]. В национальном эпидемиологическом исследовании в Южной Корее частота ПКМП определена как 1:1741 [11]. Регистровое многоцентровое исследование ПКМП в Нигерии (PEACE) выявило выраженные различия в частоте заболевания в 7 районах Нигерии: от 1:96 в Северо-Западном районе до 1:1350 в Южном районе. Продолжающееся по всему миру исследование ПКМП в EURObservational Program (EORP) позволит получить более точные эпидемиологические данные из разных регионов и стран [1].

Современная сосудисто-гормональная теория патогенеза ПКМП

Этиология ПКМП неизвестна, однако считается, что это сосудистое заболевание, пусковым механизмом которого является секреция гипофизом и плацентой сильнодействующих антиангиогенных веществ на поздних сроках беременности и в раннем послеродовом периоде. Сосудистые изменения индуцируют кардиомиопатию у женщин с исходной предрасположенностью к ПКМП, в том

числе генетической. Эта гипотеза описывается, как комбинированная модель «двух ударов» (two hit) – сочетание ангиогенного дисбаланса и предрасположенности [12,13]. Ранее изученные возможные патогенетические механизмы – вирусные инфекции, воспаление, аутоиммунная реакция, патологические реакция на гемодинамический стресс, низкий уровень селена – не проясняли сроков развития ПКМП и причины восстановления сердечной функции у большинства больных, но они так же, как и генетический фактор, могут участвовать в развитии ПКМП.

В конце беременности и в раннем послеродовом периоде передней долей гипофиза секретруется гормон пролактин массой 23 кДа, участвующий в ангиогенезе и обладающий как прямым (стимулирование пролиферации клеток эндотелия), так и опосредованным действием, влияя на выработку фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

При беременности снижается антиоксидантная защита, и усиленный окислительный стресс стимулирует выделение лизосомального фермента катепсина D, который расщепляет полноразмерный пролактин на фрагмент с массой 16 кДа, обладающий противоположным пролактину действием. Он вызывает повреждение эндотелия, а также опосредованно через микроРНК-146a¹ приводит к нарушению обмена веществ в кардиомиоците и его апоптозу. У женщин с ПКМП отмечается значительное повышение микроРНК-146a, а также повышение концентрации активированного катепсина D, пролактина и его субфрагмента. То есть каскад «пролактин-катепсин D-субфрагмент пролактин 16 кДа-микроРНК-146a» запускает развитие потенциально обратимой сердечной дисфункции. На этом основано успешное специфическое лечение больных ПКМП бромокриптином – препаратом, который блокирует выделение пролактина гипофизом и тем самым предотвращает запуск данного каскада, т. о. функция миокарда может быть восстановлена [2, 15, 16].

Второй сильный антиангиогенный фактор – растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1) секретруется плацентой на поздних сроках беременности. sFlt-1 является ингибитором VEGF и плацентарного фактора роста (PlGF) и ассоциируется с системным ангиогенным дисбалансом и преэклампсией (ПЭ). Доказано, что sFlt-1 играет важную роль в развитии ПЭ.

¹Пролактин 16 кДа индуцирует эндотелиальные клетки для «упаковки» микроРНК-146a в экзосомы – инкапсулированные липидные микрочастицы, которые секретируются в кровоток и затем поглощаются кардиомиоцитом, там микроРНК-146a подавляет путь нейрегулина/ErbB, что способствует апоптозу кардиомиоцита.

У женщин с ПКМП обнаружено значительное повышение уровня sFlt-1, который коррелирует с тяжестью СН по NYHA, а также с многоплодной беременностью и ПЭ, являющимися факторами риска развития ПКМП. A. Mebazaa et al. в исследовании 83 больных ПКМП в сравнении со здоровыми роженицами и сопоставимыми по возрасту больными с острой СН определяли концентрации sFlt-1, PlGF, релаксина-2² в плазме, а также в биопсийном материале миокарда и подтвердили роль ангиогенного дисбаланса в развитии ПКМП. Продемонстрировано структурное ремоделирование миокардиальных капилляров при ПКМП, что предполагает повреждение эндотелия и нарушения микроциркуляции.

Таким образом, роль ангиогенного дисбаланса в развитии ПКМП не вызывает сомнений [17].

В эксперименте на мышах с моделью ПКМП обнаружена сосудистая дисфункция, вызванная активацией sFlt-1, что приводит к ПКМП с тяжелым нарушением сердечной функции. При этом проангиогенная монотерапия как рекомбинантным VEGF, так и бромокриптином была малоэффективна, но их комбинация способствовала выздоровлению [18].

Генетическая предрасположенность

В последние годы появилось много сообщений, свидетельствующих о роли генетической предрасположенности к ПКМП. Тот факт, что болезнь наиболее часто встречается в определенных регионах мира, например на Гаити, в Нигерии, предполагает генетический вклад в ее этиологию. Возможное объяснение большей частоты ПКМП в этих районах средовыми особенностями, в том числе экономическими, неубедительно, поскольку высокая частота ПКМП сохраняется и у афроамериканок. В двух сравнительно недавно проведенных в США исследованиях ПКМП половину случаев болезни составили афроамериканки, хотя их доля в общей популяции всего 15 %, оказалось, что частота ПКМП у них в 3-4 раза выше по сравнению с таковой у белых женщин, самая низкая заболеваемость ПКМП была выявлена у латиноамериканок. Относительный риск развития ПКМП у афроамериканок приблизительно в 16 раз выше, чем у представительных других рас. Напротив, частота ПКМП у латиноамериканок, азиатов, жителей тихоокеанских островов значительно ниже, чем не только у афроамериканок, но и белых женщин в США [19, 20].

²Релаксин-2 – белок, который первоначально расценивался как репродуктивный гормон, участвует в почечной регуляции и материнской гемодинамике. Хорошо известен его аналог препарат Serelaxin, используемый для лечения ОСН.



Рисунок. Факторы риска перипартальной кардиомиопатии.

Причины различия в заболеваемости, особенно внутри регионов, остаются неизвестными, но, вероятно, связаны со средовыми и генетическими факторами [21]. Так, в настоящее время на основании полногеномного анализа (GWAS) установлено, что предки современных афроамериканцев являются выходцами из Западной и Центральной Африки (современная Нигерия, ЦАР), для чернокожих жителей Латинской Америки характерны южно-африканские и восточно-африканские корни (современная ЮАР) [22].

Кроме того, во многих исследованиях продемонстрирован семейный характер болезни [23, 24], а также сочетание в одной семье случаев ПКМП и ДКМП [23].

А. Morales и соавт. провели систематический поиск в генетической базе данных ДКМП: из 4110 женщин (520 семей) 45 соответствовали диагностическим критериям ПКМП или БАКМП [25]. Около 15 - 20% больных ПКМП являются носителями мутаций в генах, ассоциированных с КМП: *TTN*, *MYH7*, *MYBPC3*, *LMNA*, *SCN5A*. Рассматривается вопрос о проведении при ПКМП генетического тестирования, особенно у пациенток с семейным анамнезом КМП [2].

Факторы риска ПКМП

Документированы вносящие вклад в развитие СН традиционные факторы риска (ФР) – артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, ожирение, а также специфические, связанные с беременностью, главными из которых являются

гестационная гипертензия и ПЭ [11, 26 - 30]. Возраст беременных старше 30 лет увеличивает риск развития ПКМП [19]. В общенациональном популяционном исследовании заболеваемости и исходов ПКМП в США (34 219 случаев ПКМП по анализу стационарных историй болезни женщин в возрасте от 15 до 54 лет за 2004 - 2011 гг.) частота ПКМП среди женщин в возрасте 20-29 лет составила 1:1200 новорожденных, 1:790 среди женщин в возрасте 30-39 лет и 1:270 в возрастной группе 40-54 г. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были анемия (30.5%), хроническая гипертензия (30.3%), водно-электролитные расстройства (21.3%), ожирение (13.9%), хронические заболевания легких (11.6%), ПЭ (11.3%) и сахарный диабет (7.9%). Повторнородящими были только 0.3% женщин [19]. Также к ФР относятся многоплодная беременность, повторные беременности, искусственное оплодотворение, длительное использование токолитических препаратов (бета-адреномиметиков) с целью сохранения беременности, дефицит питания, африканское происхождение [1, 15]. Женщины африканского происхождения заболевают в более молодом возрасте, течение болезни и прогноз у них хуже, чем у белых, латиноамериканок или азиаток [31,32].

Наиболее доказанные факторы риска представлены на рис. 1. В недавно завершившемся многоцентровом контролируемом регистровом исследовании PEACE в Нигерии, в которое были включены 406 больных ПКМП и 99 здоровых женщин, при многофакторном анализе были выявле-

ны независимые ФР ПКМП: ПЭ, дефицит питания (ИМТ <18.5 кг/м²), недостаток общего образования, безработица, возраст моложе 20 лет. В ряде работ, повторные беременности (многорожавшие) рассматривались как ФР ПКМП, однако это заключение не подтвердилось [30], что совпадает с данными американского [19] и южно-корейского популяционных исследований [11], а также с данными небольшого ретроспективного израильского исследования [33]. В двух последних первая беременность выступала ФР ПКМП, как и многоплодная беременность. Описанные ранее ФР – дефицит селена, употребление озерной каменной соли и нагревание тела с положением на глиняные ложи с подогревом снизу огнем для усиления образования грудного молока [31] – в исследовании PEACE не подтвердились.

Предикторы неблагоприятного исхода

Особенностью и основным отличием ПКМП от других КМП является, помимо ее связи с беременностью, два варианта течения болезни. Первый – злокачественный, более редкий (встречается менее чем у 25% больных), протекает, как и ДКМП, с прогрессированием СН и требует имплантации МУВК, чаще механического левого желудочка, реже бивентрикулярной поддержки или трансплантации сердца. Второй вариант характеризуется спонтанным частичным или полным восстановлением функции левого желудочка, вплоть до выздоровления. Обычно у 23-66% больных ПКМП восстановление функции происходит в первые 3 - 6 мес после родов, но описаны и более поздние сроки - до 2 лет и более [3,4]. Сроки восстановления заметно варьируют в разных исследованиях, во многом это объясняется различиями в их методологии и в диагностических критериях. Так, критерием восстановления в одних исследованиях является фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) > 45% , в других > 50%. Учитывая редкую распространенность заболевания, большая часть сведений получена из ретроспективных и регистровых исследований, однако проспективных исследований с достаточным количеством больных мало. Однако основные различия в прогнозе заболевания связаны с географическим районом, социально-экономическими условиями и этнической принадлежностью больных ПКМП [9]. Систолическая функция ЛЖ восстанавливается в течение первых 6 мес у 46 - 63% больных ПКМП в Японии, Китае, Германии, США [15, 26, 34–36]. В Южной Африке, Нигерии, Пакистане и Турции выздоровление к этому сроку наступает только у 21-36% случаев [9, 37 -39].

В большинстве проведенных исследований изучалось клиническое течение ПКМП в течение 6 мес или года и лишь в немногих - в течение нескольких лет или десятилетий, в связи с чем достоверная информация по долгосрочному прогнозу: восстановлению сердечной функции и по 5 - и 10 - летней выживаемости отсутствует. Нет также репрезентативных данных по долгосрочному прогнозу у пациенток с МУВК или после трансплантации сердца, большинство сведений получено из небольших одноцентровых исследований [40].

ФВЛЖ <30% и конечно-диастолический размер ЛЖ (КДРЛЖ) >6 см указывают на неблагоприятный прогноз и часто на необходимость механической поддержки и/или трансплантации сердца. Эти значения были получены в проспективном многоцентровом исследовании IPAC (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy) выживаемости и предикторов неблагоприятного прогноза у больных ПКМП, проведенном в 30 центрах США с 2009 по 2012 г. Всего с помощью раннего эхокардиографического скрининга включено 100 больных ПКМП, у которых заболевание развилось в течение 13 нед после родов. Больные получали оптимальную терапию СН (88% - бета-адреноблокаторы и 81% - ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина) и наблюдались в течение 1 года. При однофакторном анализе предикторами восстановления ФВЛЖ были: ФВЛЖ в начале заболевания, ремоделирование ЛЖ – конечно-диастолический размер (КДРЛЖ), раса, индекс массы тела (ИМТ) и время начала заболевания. Кормление грудью и наличие семейного анамнеза КМП не продемонстрировали корреляции с восстановлением функции ЛЖ. Многоплодная беременность, возраст, уровень артериального давления (АД), класс СН по NYHA (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) не показали достоверного влияния на восстановление ФВЛЖ через 12 мес. Многофакторный анализ выявил два независимых предиктора - черную расу и низкую исходную ФВЛЖ. Сочетание исходно низкой ФВЛЖ и увеличения КДРЛЖ - самый сильный предиктор неблагоприятного прогноза у больных ПКМП [36]. Напротив, ФВ >30% ассоциируется с лучшим восстановлением функции ЛЖ [15, 41].

Лишь единичные исследования не выявили эту закономерность. Так, в ретроспективном исследовании 55 больных ПКМП при наблюдении в течение 43 мес от постановки диагноза было показано, что исходная ФВ не влияла на дальнейшее восстановление левожелудочковой функции, только КДРЛЖ > 5.6 см, наличие тромба ЛЖ и африканская раса влияли на прогноз [42].

Еще одним независимым предиктором прогноза больных ПКМП является исходная **систолическая дисфункция правого желудочка**. В исследовании IPAC фракция изменения площади ПЖ (FAC, Fractional Area Change), коррелирующая с фракцией выброса ПЖ по данным МРТ, была независимым предиктором восстановления ЛЖ и неблагоприятных клинических событий у пациентов с ППКМ. Исходно низкая FAC, повышенные конечно-диастолическая, конечно-систолическая площадь ПЖ и низкая продольная деформация ПЖ - сильные предикторы неполного восстановления левожелудочковой функции [8, 43, 44].

Оценка глобальной продольной и циркулярной систолической деформации (ГПСД и ГЦСД) методом спекл-трекинг ЭхоКГ показала достоверную корреляцию значительного исходного **снижения показателей систолической деформации** с неблагоприятным течением ПКМП (включая смерть, имплантацию МУВК и сохраняющуюся стойкую дисфункцию ЛЖ). Т.е. оценка этих параметров в дополнение к ФВЛЖ имеет прогностическую ценность [45]. Это нашло подтверждение в исследовании по применению спекл-трекинг ЭхоКГ у беременных с ДКМП и БАКМП, в котором отмечалось достоверно более глубокое снижение ГПСД и скорости ГПСД у беременных с ДКМП, что закономерно отражает разницу в тяжести этих заболеваний [46].

Возможности рутинной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гадолинием (выявление зон фиброза миокарда, отека и воспалительной инфильтрации миокарда) в определении прогноза ПКМП, в отличие от ДКМП и миокардита, неясны. Полученные данные по наличию и степени распространенности позднего усиления гадолиниевого контраста не согласуются с клиническим выздоровлением и полным восстановлением ФВЛЖ в течение 6 мес [44,47]. Однако применение T1- и T2- картирования продемонстрировало корреляцию исходно высоких T1, T2 и **фракции внеклеточного объема (ECV)** с плохим прогнозом и определили ECV независимым предиктором восстановления функции ЛЖ при ПКМП [48].

Несмотря на то что, в отличие от ДКМП, при ПКМП реже возникают серьезные нарушения ритма и проводимости, риск внезапной сердечной смерти (ВСС) составляет 25–39% от всех летальных исходов.

Положительный зубец T в отведении aVR рассматривается как новый предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с ПКМП и ассоциируется с сохраняющейся систолической дисфункцией ЛЖ, аритмиями и летальностью от сердечно-сосудистых осложнений [49].

При анализе данных регистра EORP, полученных на момент включения 411 больных ПКМП, у 50% из них отмечалось удлинение скорректированного QT- интервала (QTc), также была установлена взаимосвязь широкого QRS и/или БЛНПГ с КДРЛЖ > 53 мм, но только **синусовая тахикардия** ассоциировалась с ФВЛЖ <35% [50]. Комплекс QRS при ПКМП обычно узкий (<110 мс). В исследовании W.Li и соавт. ретроспективный анализ, проведенный у 71 больной ПКМП, выявил удлинение QTc у 47% больных, но не выявил удлинения QRS >120 мс ни в одном случае [34].

Есть данные одного проспективного исследования, в котором было показано, что **удлинение QTc >460 мс** на исходной ЭКГ является независимым предиктором неблагоприятного долгосрочного прогноза при ПКМП [49].

Фрагментированный комплекс QRS (fQRS) у пациентов с ПКМП также рассматривается как предиктор неблагоприятного прогноза и может помочь в идентификации пациентов высокого риска [51].

Е. Libhaber и соавт. (ЮАР) в проспективном одноцентровом 6 - месячном исследовании 206 больных ПКМП выявили, что, помимо размера ЛЖ и ФВЛЖ, независимыми предикторами комбинированного неблагоприятного прогноза (смерть, ФВЛЖ <35%, СН III/IV ФК по NYHA) явились: исходные **систолическое артериальное давление (САД) <110 мм. рт. ст. и частота сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 100 ударов** в минуту [52].

Поскольку синусовая тахикардия связана с неблагоприятным исходом при ППКМ, в послеродовом периоде некармлившим женщинам с ПКМП, особенно при артериальной гипотонии, по-видимому, может быть назначена терапия ивабрадином [53], однако доказательства его эффективности ограничены одним ретроспективным наблюдательным исследованием [54].

Хорошо известно, что пациенты с тяжелым нарушением систолической функции (ФВЛЖ <35%) имеют высокий риск ВСС, в связи с чем им показана имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Однако, учитывая возможное восстановление функции левого желудочка при ППКМ и молодой возраст больных, ранняя имплантация ИКД при ПКМП неоправданна, и вопрос об ИКД должен решаться в более поздние сроки [53].

Восстановление функции сердца у женщин африканского происхождения с ПКМП происходит значительно медленнее, чем у женщин других рас, также у них выше летальность и необходимость в трансплантации сердца, эти данные базируются на результатах многочисленных исследований ПКМП. **Африканское происхождение** является

независимым предиктором неблагоприятного исхода [36].

Большую роль в прогнозе ПКМП играют сроки развития заболевания. В крупнейшем ретроспективном популяционном исследовании ПКМП в Азии, (Тайвань, с 1997 по 2011 г., 925 больных ПКМП) были расширены временные границы диагностических критериев. Недостатком исследования являлось отсутствие оценки ФВЛЖ. В зависимости от сроков развития СН были проанализированы 3 группы больных. Ранняя группа (9.5% больных): с 1-го по 8-й месяц беременности; традиционная группа (80% больных): СН развилась за 1 месяц до и в течение 5 мес после родов, чаще в 1-й мес после родов и поздняя группа (10%): развитие СН с 6 – го по 12 – й месяц послеродового периода. Клиническое течение и прогноз в поздней группе были значительно хуже: одногодичная летальность достоверно превосходила летальность, как в ранней, так и в традиционной группе и составила 15.8 % по сравнению с 3.4 и 7.3% соответственно. Летальность в ранней и традиционной группе достоверно не различалась [55].

Полученные данные сопоставимы с результатами исследования IPAC, в котором у женщин с более поздним (через 6 нед после родов) началом ПКМП отмечалось достоверно худшее восстановление систолической функции ЛЖ по сравнению с группой с ранним началом заболевания. При этом средние значения ФВЛЖ на момент начала исследования у них были одинаковы. Так, у большинства женщин, включенных в исследование в первые несколько недель после родов, систолическая функция ЛЖ восстановилась рано и уже через 2 мес в среднем составляла 48%, полностью восстановилась к 6 -му месяцу - 53%, к 12-му месяцу после родов составила 55%. При более позднем начале средние значения ФВЛЖ на 6-м и 12-м месяце были достоверно ниже и составляли 47 и 49% соответственно [36]. Одногодичная летальность по сердечно-сосудистым исходам была сопоставима с данными, полученными в исследовании IPAC.

Таким образом сроки развития ПКМП определяют прогноз заболевания, более **позднее начало заболевания** (срок от родов до клинических проявлений) является предиктором неблагоприятного прогноза.

Также в азиатском исследовании было установлено, что данные о распространенности ПКМП в Тайване были сопоставимы с таковыми у американок азиатского происхождения в США, что указывает на генетическую предрасположенность к заболеванию [55].

Еще одним фактором, влияющим на исход болезни, является **артериальная гипертензия** (АГ).

Исследования в разных странах – Германии [15], Японии [26], Дании [56], Швеции [57] обнаружили закономерность - более высокую частоту восстановления функции ЛЖ у женщин в случае сочетания ПКМП с АГ и ПЭ, это нашло подтверждение и у афроамериканок [58], однако в исследовании IPAC в США [36] и в исследовании, проведенном в Китае [34], таких данных не получено. Связь АГ/ ПЭ с ПКМП изучалась во многих исследованиях, высказывалось предположение, что при беременности СН, расцененная как следствие АГ/ПЭ, - это развитие ПКМП в сочетании с любой формой гипертензии (хронической, гестационной, ПЭ) и ПКМП и ПЭ могут представлять собой спектр одного и того же заболевания, так как, по последним данным, возможно, имеют общий патофизиологический механизм развития [18]. Но у большинства пациентов с ПЭ не отмечается снижение ФВЛЖ, напротив, по сравнению со здоровыми беременными у них может отмечаться увеличение сократимости, гипертрофия ЛЖ, увеличение ударного объема и сердечного выброса [59]. N. Ntusí и соавт. в исследовании СН, ассоциированной с беременностью, выявили различия и в сроках развития СН. При гипертензии СН развивается в дородовом периоде, при ПКМП - преимущественно в послеродовом периоде. Также заболевания различаются по клиническим, эхокардиографическим признакам и прогнозу заболевания. Авторы предположили, что наличие АГ при ассоциированной с беременностью СН, возможно, ставит под сомнение диагноз ПКМП [60].

Несмотря на различия в трактовке, многие авторы считают, что наличие АГ у больных ПКМП положительно влияет на восстановление сердечной функции. Таким образом, сопутствующую артериальную гипертензию следует учитывать при определении прогноза ПКМП.

Семейный анамнез КМП или внезапной смерти (ВС), **наличие мутаций TTN**, вероятно, также могут рассматриваться в качестве предиктора неблагоприятного исхода ПКМП. В исследовании Van Spaendonck-Zwarts и соавт., включавшем 90 семей с ДКМП в 5 семьях 10 больных отвечали критериям ПКМП, и была обнаружена мутация *TNCC1*, кодирующего сердечный тропонин. Скрининг родственников 1-й степени родства 3 пациенток с ПКМП у которых полное выздоровление не наступило, выявил недиагностированные случаи ДКМП во всех 3 семьях. Но, возможно, ПКМП явилась ранним проявлением семейной ДКМП (СДКМП) [61]. Секвенирование 48 генов, ассоциированных с СДКМП, выявило высокую долю мутаций *TTN*, также были обнаружены мутации в *BAG3*, *TNNC1* и *MYH7*. Изучение клинических характеристик пациентов вы-

Обзор диагностических и прогностических биомаркеров перипартальной кардиомиопатии

Гормоны лактации	Дисфункция кардиомиоцита	Эндотелиальная дисфункция	Ремоделирование сердца
PRL	BNP	микроРНК-146a	TGF- β
16kDa-PRL	NT-proBNP	sFlt1	MMP-2
	cTnT	sFlt1/ PLGF	sST2
	Катепсин D	OxLDL	Fas/Apo1
		MR-proADM	TNF- α
		Релаксин-2	IL-6
			IL-4
			INF- γ

Диагностика
 Оценка прогноза
 Диагностика и оценка прогноза

Примечание. PRL – пролактин полноразмерный 24-kDa; 16kDa-PRL – пролактин 16-kDa; Apo1 – апоптозный антиген 1; BNP – мозговой натрийуретический пептид; cTnT – сердечный тропонин T; INF- γ – интерферон γ ; IL – интерлейкин; MMP-2 – матриксная металлопротеиназа 2; MR-proADM, – среднерегиональный участок молекулы проадреномедулина; NT-proBNP – неактивный предшественник мозгового натрийуретического пептида; OxLDL – окисленные липопротеиды низкой плотности; PLGF – плацентарный фактор роста; sFlt1 – растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1; sST2 – растворимая форма белка ST2; TGF- β – трансформирующий фактор роста β ; TNF- α – фактор некроза опухоли. По F. Azibani & K. Sliwa. *Peripartum Cardiomyopathy: an Update. Current Heart Failure Reports (2018) 15:297–306.*

явило тенденцию к неблагоприятному течению ПКМП при мутациях *TTN* [62]. Позднее исследование по секвенированию 43 генов, ассоциированных с ДКМП, у 172 женщин с ПКМП выявило 23 редких усеченных варианта мутации 8 генов, 65% из них относились к усеченному *TTN*. Наличие усеченных *TTN* достоверно коррелировало с более низкой фракцией выброса через 1 год наблюдения [63]. В исследовании 115 больных ПКМП у 19 (16.5%) был выявлен семейный анамнез КМП (ДКМП, ПКМП, ВС, аритмии у родственников первой линии), исходная ФВ у них составляла 25 ± 6 %. Уровень восстановления функции ЛЖ у них не отличался от такового у больных без семейного анамнеза КМП, но троем (18%) потребовалась трансплантация, что в 3 раза (но недостоверно) превышало частоту трансплантаций в группе без семейного анамнеза и что предполагало их невосприимчивость к медикаментозной терапии и более тяжелое течение заболевания [15].

Анамнез ПКМП является грозным предиктором рецидива ПКМП и летального исхода при следующей беременности, о чем свидетельствуют

немногочисленные, но убедительные данные [2].

Также неизвестно, когда и стоит ли прекращать лечение СН у выздоровевших женщин, так как имеются данные о спонтанном ухудшении сердечной функции после первоначального полного ее восстановления [64]. Нужно оценивать не только главный на сегодняшний день предиктор – исходно низкую ФВ и ремоделирование ЛЖ, а совокупность всех прогностических факторов, чтобы избежать рецидива заболевания, а также преждевременной ИКД, МУВК, трансплантации сердца.

Биомаркеры

В исследованиях, проведенных в Африке, получена взаимосвязь **низких значений общего холестерина (ОХ)** с увеличенным размером ЛЖ и более низкой ФВЛЖ. Уровень ОХ коррелировал с восстановлением функции ЛЖ. Низкий ОХ являлся независимым предиктором неблагоприятного прогноза в исследовании у 176 пациентов ПКМП в ЮАР [37].

В ретроспективном исследовании 71 случая ПКМП W. Li и соавт. определили, что **повышение**

натрийуретического пептида (BNP) в плазме >1860 пг/мл является независимым предиктором неблагоприятного исхода [15], однако в настоящее время прогностическая ценность BNP, как и тропонина, до конца не ясна [2].

Биомаркеры, протестированные для оценки шестимесячного прогноза ПКМП, представлены в таблице [65].

Более **высокий исходно уровень sFlt1** связан с более тяжелым клиническим течением и серьезными неблагоприятными событиями. Окисленные липопротеиды низкой плотности (маркеры усиленного окислительного стресса) и гамма - интерферон значительно снижаются при улучшении левожелудочковой функции и предлагаются для оценки прогрессирования заболевания. Исходный сывороточный Fas / Apo1 не коррелирует с улучшением сердечной функции у пациентов через 6 мес, но может быть полезен в прогнозировании летального исхода. Тропонин сTnT и релаксин -2, возможно, являются предикторами восстановления ЛЖ ФВ, но эти данные противоречивы и требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, ПКМП - особое заболевание, требующее не только предельно ранней диагностики и активного лечения, но и взаимодействия акушеров-гинекологов, кардиологов и кардиохирургов. Мультидисциплинарный подход к ведению больных ПКМП предполагает дальнейшее улучшение прогноза и достижение полного выздоровления у большинства женщин с данной формой кардиомиопатии.

Конфликт интересов отсутствует

Литература

1. Sliwa K. et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM // *European journal of heart failure*. – 2017. – V. 19. – №. 9. – P. 1131-1141.
2. Bauersachs J. et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy // *European journal of heart failure*. – 2019. – V. 21. – №. 7. – P. 827-843.
3. Cruz M. O., Briller J., Hibbard J. U. New insights in peripartum cardiomyopathy // *Obstet Gynecol Clin N Am*. – 2018. – V. 45. – P. 281-298.
4. Modi K. A. et al. Poor outcome of indigent patients with peripartum cardiomyopathy in the United States // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2009. – V. 201. – №. 2. – P. 171.e1-171.e5
5. Sliwa K. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy // *European journal of heart failure*. – 2010. – V. 12. – №. 8. – P. 767-778. doi: 10.1093/eurjhf/hfq120

6. Elkayam U. et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation // *Circulation*. – 2005. – V. 111. – №. 16. – P. 2050-2055.
7. Citro R. et al. Takotsubo syndrome after cesarean section: rare but possible // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – V. 71. – №. 16. – P. 1838-1839. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.035
8. Karaye K. M. et al. Incidence, clinical characteristics, and risk factors of peripartum cardiomyopathy in Nigeria: results from the PEACE Registry // *ESC heart failure*. – 2020. – V. 7. – №. 1. – P. 236-244. doi: 10.1002/ehf2.12562
9. Isogai T., Kamiya C. A. Worldwide incidence of peripartum cardiomyopathy and overall maternal mortality // *International heart journal*. – 2019. – V. 60. – №. 3. – P. 503-511.
10. Kezerle L. et al. A Population-based Study of Peripartum Cardiomyopathy in Southern Israel: Are Bedouin Women a New High-risk Group? // *Rambam Maimonides medical journal*. – 2018. – V. 9. – №. 2.
11. Lee S. et al. Incidence, risk factors, and clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in South Korea // *Circulation: Heart Failure*. – 2018. – V. 11. – №. 4. – P. e004134
12. Arany Z. Understanding peripartum cardiomyopathy // *Annual review of medicine*. – 2018. – V. 69. – P. 165-176.
13. Honigberg M. C., Givertz M. M. Peripartum cardiomyopathy // *Bmj*. – 2019. – V. 364. – P. k5287
14. Hilfiker-Kleiner D., Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy // *Nature reviews cardiology*. – 2014. – V. 11. – №. 6. – P. 364-370
15. Haghikia A. et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy // *Basic research in cardiology*. – 2013. – V. 108. – №. 4. – P. 366. doi: 10.1007/s00395-013-0366-9
16. Курбанов Р. Д. и др. Влияние бромкриптина на клинические и лабораторные показатели у больных с перипартальной кардиомиопатией // *Кардиология*. – 2020. – Т. 60. – №. 6. – С. 58–62 [Kurbanov RD, Mirzarakhimova ST, Abdullaev TA, Tsoy IA. [The Effect of Bromocriptine on Clinical and Laboratory Parameters in Patients With Peripartum Cardiomyopathy]. *Kardiologiya*. – 2020 – V. 60. – №. 6. – P. 58–62. In Russian]. doi: 10.18087/cardio.2020.6.n984.
17. Mebazaa A. et al. Imbalanced angiogenesis in peripartum cardiomyopathy diagnostic value of placenta growth factor // *Circulation Journal*. – 2017. – P. CJ-16-1193
18. Patten I. S. et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy // *Nature*. – 2012. – V. 485. – №. 7398. – P. 333-338
19. Kolte D. et al. Temporal trends in incidence and outcomes of peripartum cardiomyopathy in the United States: a nationwide population based study // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – V. 3. – №. 3. – P. e001056
20. Gentry M. et al. "African-American women have a higher risk for developing peripartum cardiomyopathy." *Journal of the American College of Cardiology* 55 7 (2010): 654-659.
21. Karaye K. M., Habib A. G., Sliwa K. Epidemiology of Peripartum Cardiomyopathy in Africa // *International Cardiovascular Forum Journal*. – 2018. – V. 15. – P. 6-11.
22. Gouveia M. H. et al. Origins, Admixture Dynamics, and Homogenization of the African Gene Pool in the Americas // *Molecular Biology and Evolution*. – 2020. – V. 37. – №. 6. – P. 1647-1656
23. Fett J.D., Sundstrom J.B., Etta King M. et al. Mother-daughter peripartum cardiomyopathy // *International journal of cardiology*. – 2002. – V. 86. – №. 2. – P. 331-332.
24. Baruteau A. E. et al. Can peripartum cardiomyopathy be familial? // *International journal of cardiology*. – 2009. – V. 137. – №. 2. – P. 183-185
25. Morales A. et al. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy // *Circulation*. –

2010. – V. 121. – №. 20. – P. 2176-2182. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931220
26. Kamiya C. A. et al. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders // *Circulation Journal*. – 2011. – P. 1105251244-1105251244.
27. Bello N., Rendon I. S. H., Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – V. 62. – №. 18. – P. 1715-1723 doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.717
28. Behrens I. et al. Hypertensive disorders of pregnancy and peripartum cardiomyopathy: a nationwide cohort study // *PloS one*. – 2019. – V. 14. – №. 2. – P. e0211857-e0211857.
29. Parikh P., Blauwet L. Peripartum Cardiomyopathy and Preeclampsia: Overlapping Diseases of Pregnancy // *Current Hypertension Reports*. – 2018. – V. 20. – №. 8. – P. 1-8
30. Malhamé J. et al. Peripartum cardiomyopathy with co-incident preeclampsia: A cohort study of clinical risk factors and outcomes among commercially insured women // *Pregnancy hypertension*. – 2019. – V. 17. – P. 82-88
31. Goland S. et al. Differences in clinical profile of African-American women with peripartum cardiomyopathy in the United States // *Journal of cardiac failure*. – 2013. – V. 19. – №. 4. – P. 214-218
32. rizarry O. C. et al. Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy Between African American and Non-African American Women // *JAMA cardiology*. – 2017. – V. 2. – №. 11. – P. 1256-1260
33. Shani, Hagit, et al. «Peripartum cardiomyopathy—risk factors, characteristics and long-term follow-up.» *Journal of Perinatal Medicine* 43.1 (2015): 95-101. doi: 10.1515/jpm-2014-0086
34. Li W., Li H., Long Y. Clinical characteristics and long-term predictors of persistent left ventricular systolic dysfunction in peripartum cardiomyopathy // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2016. – V. 32. – №. 3. – P. 362-368.
35. Cooper L. T. et al. Myocardial recovery in peripartum cardiomyopathy: prospective comparison with recent onset cardiomyopathy in men and nonperipartum women // *Journal of cardiac failure*. – 2012. – V. 18. – №. 1. – P. 28-33.)
36. McNamara D. M. et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy) // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – V. 66. – №. 8. – P. 905-914.
37. Blauwet L. A. et al. Predictors of outcome in 176 South African patients with peripartum cardiomyopathy // *Heart*. – 2013. – V. 99. – №. 5. – P. 308-313.
38. Karaye K. M., Lindmark K., Henein M. Y. One year survival in Nigerians with peripartum cardiomyopathy // *Heart views: the official journal of the Gulf Heart Association*. – 2016. – V. 17. – №. 2. – P. 55.
39. Duran N. et al. Predictors of prognosis in patients with peripartum cardiomyopathy // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2008. – V. 101. – №. 2. – P. 137-140. doi:10.1016/j.ijgo.2007.11.007
40. Loyaga-Rendon R. Y. et al. Outcomes of patients with peripartum cardiomyopathy who received mechanical circulatory support: data from the interagency registry for mechanically assisted circulatory support // *Circulation: Heart Failure*. – 2014. – V. 7. – №. 2. – P. 300-309.
41. Goland S. et al. Evaluation of the clinical relevance of baseline left ventricular ejection fraction as a predictor of recovery or persistence of severe dysfunction in women in the United States with peripartum cardiomyopathy // *Journal of cardiac failure*. – 2011. – V. 17. – №. 5. – P. 426-430.
42. Amos A. M., Jaber W. A., Russell S. D. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary // *American heart journal*. – 2006. – V. 152. – №. 3. – P. 509-513. doi: 10.1016/j.ahj.2006.02.008
43. Blauwet L. A. et al. Right ventricular function in peripartum cardiomyopathy at presentation is associated with subsequent left ventricular recovery and clinical outcomes // *Circulation: Heart Failure*. – 2016. – V. 9. – №. 5. – P. e002756.
44. Haghikia A, et al. Prognostic implication of right ventricular involvement in peripartum cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance study. *ESC Heart Fail*. 2015; 2:139–149
45. Sugahara M. et al. Global Left Ventricular Strain at Presentation Is Associated with Subsequent Recovery in Patients with Peripartum Cardiomyopathy // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2019. – V. 32. – №. 12. – P. 1565-1573
46. Дорошенко Д. А. и др. Диагностические аспекты спекл-трекинг-эхокардиографии у беременных с синдромом дилатационной кардиомиопатии // *Медицинский совет*. – 2016. – №. 5. – С. 128-130 [Doroshenko D.A et al. Diagnostic aspects of speckle tracking echocardiography in pregnant women with dilated cardiomyopathy syndrome // *Medical Council*. – 2016. – №. 5. – P. 128-130. In Russian].
47. Schelbert E. B. et al. Myocardial damage detected by late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance is uncommon in peripartum cardiomyopathy // *Journal of the American Heart Association*. – 2017. – V. 6. – №. 4. – P. e005472. doi: 10.1161/JAHA.117.005472
48. Liang Y. D. et al. Left ventricular function recovery in peripartum cardiomyopathy: a cardiovascular magnetic resonance study by myocardial T1 and T2 mapping // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2020. – V. 22. – №. 1. – P. 2. doi: 10.1186/s12968-019-0590-z
49. Hoevelmann J. et al. Detection and management of arrhythmias in peripartum cardiomyopathy // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. – 2020. – V. 10. – №. 2. – P. 325
50. Mbakwem A. C. et al. 2371 Electrocardiographic features and their echocardiographic correlates in peripartum cardiomyopathy based on the EURObservational registry on PPCM // *European Heart Journal*. – 2019. – V. 40. – №. Supplement_1. – P. ehz748. 0138
51. Tekin Tak B. et al. Fragmented QRS as a candidate marker for left ventricular nonrecovery in patients with peripartum cardiomyopathy // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2020. – V. 25. – №. 3. – P. e12708. doi: 10.1111/anec.12708
52. Libhaber E. et al. Low systolic blood pressure and high resting heart rate as predictors of outcome in patients with peripartum cardiomyopathy // *International journal of cardiology*. – 2015. – V. 190. – P. 376-382. doi:10.1016/j.ijcard.2015.04.081
53. Bauersachs J. et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy // *European journal of heart failure*. – 2016. – V. 18. – №. 9. – P. 1096-1105
54. Haghikia A. et al. Early ivabradine treatment in patients with acute peripartum cardiomyopathy: subanalysis of the German PPCM registry // *International journal of Cardiology*. – 2016. – V. 216. – P. 165-167.)
55. Wu V. C. C. et al. Clinical outcomes of peripartum cardiomyopathy: a 15-year nationwide population-based study in Asia // *Medicine*. – 2017. – V. 96. – №. 43. – P. e8374.
56. Ersb ll A. S. et al. Peripartum cardiomyopathy in Denmark: a retrospective, population based study of incidence, management and outcome // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – V. 19. – №. 12. – P. 1712-1720.
57. Barasa A. et al. Symptomatic recovery and pharmacological management in a clinical cohort with peripartum cardiomyopathy // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2018. – V. 31. – №. 10. – P. 1342-1349
58. Lindley K. J., Verma A. K., Blauwet L. A. Peripartum cardiomyopathy: progress in understanding the etiology, management,

- and prognosis // *Heart failure clinics*. – 2019. – V. 15. – №. 1. – P. 29-39. doi: 10.1016/j.hfc.2018.08.004.
59. Dennis AT, Castro J, Carr C, Simmons S, Permezel M, Royse C. Haemodynamics in women with untreated pre-eclampsia. *Anaesthesia* 2012;67:1105–18.
60. Ntusi N. B. A. et al. Pregnancy-associated heart failure: a comparison of clinical presentation and outcome between hypertensive heart failure of pregnancy and idiopathic peripartum cardiomyopathy // *PLoS one*. – 2015. – V. 10. – №. 8. – P. e0133466. doi: 10.1371/journal.pone.0133466
61. Van Spaendonck-Zwarts K. Y. et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy // *Circulation*. – 2010. – V. 121. – №. 20. – P. 2169-2175
62. Van Spaendonck-Zwarts K. Y. et al. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy // *European heart journal*. – 2014. – V. 35. – №. 32. – P. 2165-2173
63. Ware J. S. et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – V. 374. – №. 3. – C. 233-241.]
64. Sliwa K. et al. Long term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy // *European journal of heart failure*. – 2018. – V. 20. – №. 6. – P. 951-962. doi:10.1002/ejhf.1178
65. Azibani F., Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy: an update // *Current Heart Failure Reports*. – 2018. – V. 15. – №. 5. – P. 297-306.

ПАТОГЕНЕЗ ТРОМБОЗА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

И.В. Зотова

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва, ГБУЗ «Городская клиническая больница №17» ДЗ г. Москвы

PATHOGENESIS OF LEFT ATRIAL THROMBOSIS IN THE ATRIAL FIBRILLATION: STATE-OF-ART OF THE PROBLEM

I.V. Zotova

Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia
City Clinical Hospital № 17, Moscow, Russia

E-mail: irinazotova@bk.ru

Аннотация

Тромбоз ушка левого предсердия является основным источником развития тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. Накоплено множество данных о связи структурных особенностей левого предсердия, нарушении гемодинамики в предсердиях с риском образования тромба. У пациентов с фибрилляцией предсердий выявляются нарушения функционирования системы гемостаза, повышение уровня провоспалительных биомаркеров. В статье обсуждаются две основные теории патогенеза тромбоза – традиционная «аритмическая» и новая теория «предсердной кардиомиопатии». Согласно теории «предсердной кардиомиопатии» отсутствует прямая связь между фибрилляцией предсердий и развитием тромбоэмболических осложнений. Аритмия расценивается как одно из важных, но не обязательных звеньев патогенеза тромбоза левого предсердия, что расширяет возможности использования антикоагулянтов при других вариантах наджелудочковых аритмий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромбоз ушка левого предсердия, тромбоэмболические осложнения, предсердная кардиомиопатия.

Abstract

Thrombosis of the left atrial appendage is the basic reason for thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation. There has been obtained a lot of findings on structural features of the left atrium, on hemodynamic disorders in the atria and on the risk of thrombus formation. Patients with atrial fibrillation have hemostatic dysfunction and increased pro-inflammatory biomarkers. The article discusses two main theories on thrombosis pathogenesis: traditional "arrhythmic" and new one - "atrial cardiomyopathy." The latter one states that there is no direct correlation between atrial fibrillation and thromboembolic complications. Arrhythmia is considered to be important but not mandatory chain in the pathogenesis of left atrial thrombosis. So, it widens indications for prescribing anticoagulants in other types of supraventricular arrhythmias.

Key words: atrial fibrillation, left atrial appendage thrombus, thromboembolic complications, atrial cardiomyopathy

Ссылка для цитирования: Зотова И.В. Патогенез тромбоза левого предсердия при фибрилляции предсердий: современное состояние проблемы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 98-106.

Основной причиной развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО) при фибрилляции предсердий (ФП) является образование тромба в ушке левого предсердия. Первоначально ведущую роль в патогенезе тромбообразования при ФП отводили гемодинамическим нарушениям, возникающим на фоне отсутствия систолы предсердий. В связи с особенностями анатомического строения предсердий механическая дисфункция приводит к стазу

крови прежде всего в левом ушке (длинная полость с узким устьем) и, следовательно, к образованию тромба. В дальнейшем, помимо нарушений гемодинамики, в патогенезе тромбоза при ФП была установлена роль нарушений в системе плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, развития локальной (в ушке ЛП) и глобальной эндотелиальной дисфункции, а также провоспалительных реакций. Еще в 1995 г. G.Y. Lip[1] высказал предпо-

ложение, что ФП является не просто нарушением сердечного ритма, но и тромбофилическим состоянием. Все три компонента триады Вирхова – повреждение структуры левого предсердия (ЛП), нарушения кровотока и протромботические сдвиги в системе гемостаза – присутствуют у больных с ФП.

Определенная теория формирования тромба и развития тромбоэмболических осложнений при ФП в настоящее время отсутствует. Не установлено, какой из трех компонентов триады Вирхова является первичным звеном, каков вклад в формирование тромбофилического статуса вносит сама фибрилляция предсердий, а какой – сопутствующие заболевания. В заключительной части статьи мы коснемся различных гипотез патогенеза тромбоэмболий, но вначале обсудим известные к настоящему моменту морфофункциональные факторы, ассоциированные с развитием тромбоза, и данные о протромботических сдвигах в системе гемостаза у больных с ФП.

Структурные особенности ЛП

Ушко ЛП крайне вариабельно по форме и объему. Выделяют четыре основных морфологических типа – «крыло цыпленка», «цветная капуста», «кактус» (или «брокколи») и «вымпел», различающихся по числу долек и их расположению. Ушко типа «крыло цыпленка» характеризуется наличием изгиба в проксимальной или средней части основной дольки, при этом количество долек, направление и положение изгиба могут варьировать. Ушко типа «вымпел» имеет одну основную вытянутую в длину дольку, вариации структуры могут касаться наличия или отсутствия дополнительных мелких долек вокруг основной, причем дополнительные дольки располагаются всегда только с одной стороны. Ушко типа «кактус», как и предыдущий тип, имеет основную, вытянутую в длину дольку, от которой

могут отходить дополнительные, расположенные, в отличие от ушка типа «вымпела», с разных сторон. Наконец ушко типа «цветная капуста» характеризуется отсутствием основной дольки. Как правило, оно короткое и состоит из нескольких примерно равноценных по размеру долек различной формы. Выявлена связь определенных типов строения ушка ЛП, степени фиброза стенки и увеличения размеров ЛП как с образованием тромба, так и с развитием ТЭО у больных с ФП (табл. 1).

Нет доказанных данных, что наличие какого-либо из описанных параметров само по себе требует антикоагулянтной терапии. В настоящее время ни один из структурных параметров риска не включен в рекомендованные стратификационные шкалы. Тем не менее эксперты Европейского кардиологического общества предлагают учитывать размер ЛП ≥ 4.7 см в качестве дополнительного фактора риска при принятии решения о назначении антикоагулянтов пациентам с промежуточным риском по шкале CHA₂DS₂-VASc (1 балл для мужчин, 2 балла для женщин)[11].

Особенности гемодинамики в ЛП

Систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка и левого предсердия, замедление кровотока в ушке ЛП, снижение скоростей движения стенок и уменьшение фракции выброса ушка ЛП, спонтанное контрастирование ассоциированы с риском тромбоза и развития ТЭО у больных с ФП (табл. 2).

Нарушения гемодинамики напрямую связаны со структурными особенностями строения ЛП и его ушка. Например, при типе ушка «крыло цыпленка» скорость изгнания крови достоверно выше, чем при типах «кактус» или «цветная капуста», значимое влияние на внутрисердечную гемодинамику оказывают размеры ЛП, распространенность фи-

Таблица 1

Структурные особенности левого предсердия, ассоциированные с тромботическими осложнениями

Структурный параметр	Влияние на риск тромбоза	Влияние на риск ТЭО
Размер ЛП	Размер ЛП ≥ 50 мм [2]	Увеличение индекса размера ЛП на 1 см ² /м ² повышало риск инсульта на 60% независимо от приема антикоагулянтов[3]
Тип строения ушка ЛП	Тип «цветная капуста» и увеличение размера устья ушка ассоциированы с наличием тромба в ушке [4] Наличие двух и более долек [5]	При типе «крыло цыпленка» меньше число очагов бессимптомных инфарктов головного мозга [6] Не выявлено связи типа строения ушка ЛП и риска развития ТЭО после РЧА [7]
Расположение устья ушка ЛП	Расположение устья выше верхней левой легочной вены в 8 раз увеличивало вероятность наличия тромба в ушке [8]	Расположение устья выше верхней левой легочной вены чаще встречалось у больных с тромбоэмболическими осложнениями после РЧА [7]
Фиброз стенки ЛП	Фиброз $>20\%$ площади ЛП – увеличение риска наличия тромба в 4.6 раза [9]	Наличие распространенного фиброза ($>21.1\%$ по сравнению с $<8.5\%$) увеличивало относительный риск наличия инсульта в анамнезе в 4 раза [10]

Примечание: ЛП – левое предсердие, РЧА – радиочастотная абляция, ТЭО – тромбоэмболические осложнения.

Особенности внутрисердечной гемодинамики, ассоциированные с тромботическими осложнениями

Гемодинамический параметр	Влияние на риск тромбоза	Влияние на риск ТЭО
Левый желудочек		
Диастолическая функция	Отношение E/A <1 [12] Отношения E/e' >15 [13]	Отношение E/e' ассоциировано с наличием инсульта в анамнезе [14]
Систолическая функция	Фракция выброса левого желудочка <40% [2]	Риск развития инсульта увеличивается на 0.054% на каждый 1% снижения фракции выброса левого желудочка [15]
Левое предсердие		
Систолический стрейн левого предсердия	Снижение стейна ≤19% [16]	Снижение стрейна на 1% ассоциировалось с увеличением риска инсульта на 7% [17]
Ушко левого предсердия		
Снижение скорости изгнания крови из ушка ЛП	Скорость <20 см/с в 2.6 раза увеличивает вероятность обнаружения тромба в ушке ЛП [18]	Скорость <20 см/с ассоциирована с риском развития инсульта [18]
Фракция изгнания крови из ушка	Фракция ≤21% -предиктор тромбоза ушка на фоне варфарина [19]	
Спонтанное контрастирование		
Выраженное спонтанное контрастирование (интенсивная экзогенность в ушке и полости ЛП)	Независимый от наличия ФП фактор риска тромбоза ушка ЛП у больных с ишемическим инсультом, предположительно кардиоэмболического генеза [20]	Независимый фактор риска развития бессимптомных церебральных эмболий у пациентов с ФП [21]

Примечание: E/A - соотношение пиков скоростей раннего (E) и позднего (A) диастолического наполнения левого желудочка, E/e' - соотношение пика скорости раннего (E) диастолического наполнения левого желудочка и скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (e'), ЛП - левое предсердие, ТЭО - тромбоемболические осложнения, ФП - фибрилляция предсердий.

броза стенки ЛП. Данные факты позволяют связать воедино два первых компонента триады Вирхова в патогенезе тромбофилического состояния при ФП и могут объяснять гетерогенность риска тромбоза и развития ТЭО у пациентов с одинаковой степенью выявленных гемодинамических нарушений. Нарушения гемодинамики могут быть ассоциированы и с наличием других патологических состояний – артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сахарного диабета, фибротических изменений ткани ЛП или его ушка на фоне воспалительных заболеваний и др.

За исключением снижения фракции выброса левого желудочка, ни один из описанных выше гемодинамических факторов не входит в стратификационные шкалы риска для больных ФП. Эксперты Европейского кардиологического общества предлагают учитывать снижение скорости изгнания крови из ушка левого предсердия <20 см/с в качестве дополнительного фактора риска при принятии решения о назначении антикоагулянтов пациентам с промежуточным риском по шкале CHA2DS2-VASc [11].

Протромботические сдвиги в системе гемостаза

В крупном метаанализе, включившем результаты 71 исследования, установлено, что наличие ФП может быть ассоциировано с разнонаправленными изменениями в системе гемостаза. У паци-

ентов с ФП, по сравнению с больными без аритмии, могут выявляться повышенные уровни прокоагулянтных факторов (D-димера, фибриногена, фрагментов протромбина 1+2), повышенные уровни антикоагулянтов (антитромбина III, комплекса тромбин-антитромбин), повышенные уровни факторов системы фибринолиза (тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена 1 – го типа, фибринопептида-A), а также маркеры эндотелиальной дисфункции (повышение уровня фактора Виллебранда и растворимого тромбомодулина) [22].

Вид и степень изменений в системе гемостаза у конкретного больного с ФП предсказать в настоящее время не представляется возможным. Они могут зависеть от большого числа факторов, прежде всего сопутствующих заболеваний, возможно, и общей длительности ФП.

В двух метаанализах (от 2015 и 2017 гг.) проведена систематизация разрозненных сведений о влиянии сдвигов в системе гемостаза на риск развития ТЭО при ФП. С наличием в анамнезе инсульта оказались ассоциированы уровни фрагментов протромбина 1+2, ИАП-1 и комплекса тромбин-антитромбин, с риском развития тромбоемболических осложнений – только уровень D-димера [22, 23]. В связи со значительной гетерогенностью результатов исследований невозможно достоверно определить место данных факторов в оценке риска

у больных с ФП. Измерение концентрации факторов системы гемостаза с целью изучения процессов тромбообразования при ФП не используется в клинической практике. В настоящее время ни один из гемостазиологических маркеров не включен в стратификационные шкалы оценки риска, никакое изменение уровня того или иного фактора само по себе не является показанием к назначению антикоагулянтов.

Воспаление в патогенезе тромбоза при ФП

Вслед за атеросклерозом, в механизме развития которого воспалительным реакциям стали отводить одну из основных ролей, подобные закономерности находят и при ФП. Ряд маркеров воспаления — С-реактивный белок, интерлейкин-6, ростовой фактор дифференцировки 15, индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам — связан с наличием тромба в ушке ЛП и/или риском развития тромботических осложнений. Данные по влиянию воспалительных маркеров на риск тромбоза при ФП суммированы в табл. 3.

Теории патогенеза тромбообразования при ФП

Единой теории, четко объясняющей образование внутрисердечного тромба и развитие ТЭО, не существует. Основные патогенетические звенья тромбообразования - нарушения кровотока в ЛП и его ушке (модулируются структурными особенностями строения ушка ЛП), фиброз стенки, дисфункция эндотелия, воспалительные реакции, протромботические сдвиги в системе гемостаза. Все эти звенья связаны между собой (как правило, двусторонними связями). Принято считать, что ведущим звеном являются нарушения кровотока вследствие отсутствия систолы предсердий. Механическая дисфункция ЛП замедляет кровоток в ушке ЛП, снижая напряжение сдвига и приводя к развитию эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция сопровождается развитием прокоагулянтных сдвигов, которые, в свою оче-

редь, индуцируют воспаление и фиброз. На экспериментальной модели предсердных фибробластов крысы продемонстрировано, что повышение уровня тромбина изменяет степень фосфорилирования ряда сигнальных белков, индуцируя активацию рецепторов из семейства PAR (рецепторы, активируемые протеиназами), преимущественно 1-го типа (в меньшей степени 2-го и 3-го типов). Данные изменения приводили к повышению экспрессии профибротических факторов (трансформирующего фактора роста b1 и актина гладкомышечных клеток) и индукции синтеза провоспалительных маркеров - ИЛ-6 и моноцитарного хемотаксического фактора 1 (МХФ-1). Тромбин индуцировал очень значительное повышение уровней этих факторов, например, экспрессия трансформирующего фактора роста b1 увеличивалась в 2.7 раза, уровень МХФ-1 — в 6 раз, а синтез коллагена фибробластами возрастал в 2.5 раза. Авторами также было продемонстрировано, что прокоагулянтные сдвиги ассоциированы с индукцией более продолжительных эпизодов ФП у крыс (на фоне сверхчастой стимуляции), по-видимому, за счет развития фиброза [30].

Таким образом, нарушения гемодинамики при ФП приводят к эндотелиальной дисфункции и развитию протромботических сдвигов в системе гемостаза, которые индуцируют воспаление (что усиливает эндотелиальную дисфункцию и протромботические сдвиги) и вызывают развитие фиброза стенки предсердий. Фиброз, в свою очередь, увеличивает степень гемодинамических нарушений как за счет механического снижения растяжения стенки предсердий, так и за счет увеличения количества эпизодов аритмии. Сопутствующие заболевания могут оказывать значительное влияние на звенья этого «порочного круга». Например, фиброз стенки предсердия, развившийся на фоне объемной перегрузки/гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при артериальной гипертензии или на фоне какой-либо другой

Таблица 3

Воспалительные маркеры, ассоциированные с тромботическими осложнениями

Маркер	Влияние на риск тромбоза ушка ЛП	Влияние на риск инсульта/ системных тромбоэмболий
СРБ	Уровень >2.1 мг/л - предиктор наличия тромба [24]	
ИЛ-6		Повышение ИЛ-6 — независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти у больных с ФП, получающих антикоагулянты [25]
GDF-15	Повышение >809.9 нг/л — предиктор обнаружения тромба [26]	Повышение уровня (четвертая квартиль) - фактор риска развития инсульта, несмотря на прием антикоагулянтов [27]
Н/Л-индекс	Повышение индекса ассоциировано с наличием тромба (индекс 2.7 при наличии тромбоза, 2.2 — при отсутствии) [28]	Риск развития инсульта 2.27%/год для первого квартиля, 4.54%/год для четвертого квартиля [29]

Примечание: СРБ - С-реактивный белок, ИЛ-6 - интерлейкин-6, GDF-15 - ростовой фактор дифференцировки 15, Н/Л - индекс - индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам.

причины, приводит к снижению скорости кровотока в ушке ЛП – эндотелиальной дисфункции – воспалению – протромботическим сдвигам – развитию ФП с усугублением гемодинамических нарушений. Или вариант с воспалением (специфическим на фоне миокардита или неспецифическим на фоне ИБС, АГ, сахарного диабета и пр.) – воспаление индуцирует эндотелиальную дисфункцию – протромботические сдвиги – фиброз – развитие ФП – гемодинамические нарушения, усугубляющие все вышеперечисленные состояния. Наконец, генерализованные протромботические сдвиги в системе гемостаза (например, при тяжелой ХСН, почечной недостаточности и т.д.) могут индуцировать профибротические изменения в предсердиях, одновременно увеличивая число эпизодов аритмии и способствуя образованию тромбов.

Учитывая тот факт, что основные патогенетические звенья тромбообразования в ушке ЛП могут индуцироваться как самой аритмией, так и сопутствующими заболеваниями, в настоящее время выдвигаются две основные теории патогенеза кардиоэмболий при ФП.

Первую теорию условно можно назвать «аритмической». Схематически она представлена на рис. 1. Основной ее постулат - фибрилляция предсердий приводит к развитию тромбоэмболий.

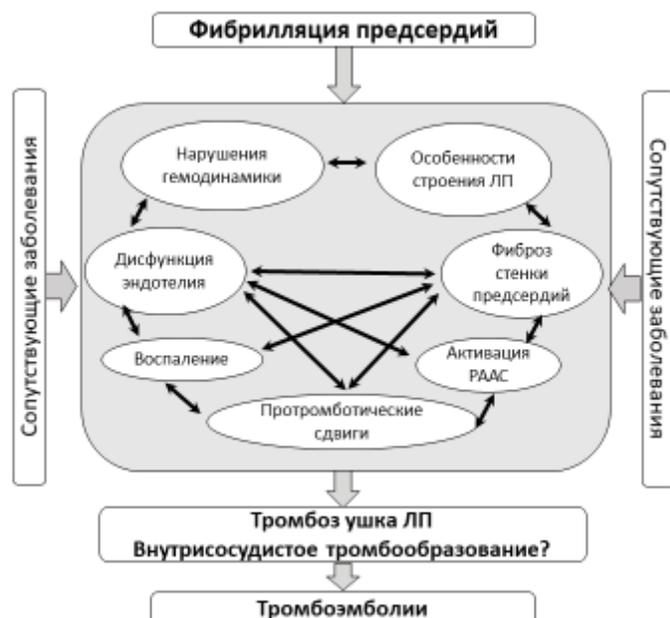
В пользу этой теории говорит большое число фактов – независимая ассоциация ФП с риском инсульта в крупных проспективных исследованиях, патогенетическое обоснование образования тромба вследствие гемодинамических нарушений, градиентное увеличение риска тромбоза ушка ЛП

(при пароксизмах более 48 ч) и увеличение риска развития инсульта в зависимости от продолжительности аритмии. Например, при оценке частоты развития тромбоэмболий у больных, которым имплантирован кардиостимулятор с функцией мониторинга ЭКГ, G. Bogiani и соавт. установлено, что наибольший риск ТЭО за год наблюдения отмечается у тех больных, у которых в течение года наблюдения отмечались эпизоды ФП продолжительностью ≥ 24 ч. Частота осложнений составила у них 4%. Если максимальная общая продолжительность ФП была меньше суток, но больше 5 мин, то частота осложнений составила 1.7%, а при максимальной общей продолжительности аритмии ≤ 5 мин/сут – 1.2% [31].

Тем не менее ряд данных, на первый взгляд, противоречит «аритмической» теории. Например, высокий риск инсульта не только при постоянной, но и при пароксизмальной форме ФП. Одним из возможных объяснений этому факту является большое число нерегистрируемых бессимптомных пароксизмов. Частые эпизоды восстановления ритма могут дополнительно повышать риск, как это происходит при фармакологической или электрической кардиоверсии. Еще один противоречивый факт – один короткий бессимптомный эпизод ФП у пожилых больных с сопутствующими заболеваниями ассоциирован со значительным повышением вероятности развития инсульта, в то время как длительно персистирующая ФП у молодых и в остальном здоровых пациентов может не приводить к существенному повышению риска. Это противоречие можно объяснить влиянием сопутствующих заболеваний на патогенетические звенья тромбоза (фиброз, активацию РААС, эндотелиальную дисфункцию, степень нарушения гемодинамики и т.д.). Современная «аритмическая» теория постулирует, что процесс тромбообразования индуцируется аритмией, но в значительной степени модулируется влиянием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (см. рис. 1).

Альтернативная теория патогенеза была выдвинута в 2016 г. Н. Kamel и соавт. [32], условно ее можно назвать теорией «предсердной кардиомиопатии» (рис. 2).

Все те же патогенетические звенья приводят к образованию тромба – эндотелиальная дисфункция, воспаление, фиброз, активация РААС, протромботические сдвиги, гемодинамические нарушения на фоне структурных особенностей ЛП и его ушка. Однако фибрилляция предсердий из индуктора этих патологических состояний превращается в одно из «звеньев». Согласно теории Н. Kamel и соавт., в основе всего лежит «предсердная кардиомиопатия» - полиэтиологическое заболевание,



Примечания: ЛП – левое предсердие, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Рис. 1. «Аритмическая» теория тромбообразования.



Примечания: ЛП – левое предсердие, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Рис. 2. Теория «предсердной кардиомиопатии».

которое проявляется тромбозом/тромбоэмболиями и приводит к развитию аритмии. ФП, конечно, занимает важное место в патогенезе тромбоза, так как ее присоединение способствует прогрессированию кардиомиопатии, но не является ведущей причиной тромбоза.

Эта теория хорошо объясняет противоречивые данные о связи времени возникновения аритмии с риском развития тромбоэмболий. Например, в крупном исследовании ASSERT (The Asymptomatic Atrial Fibrillation and Stroke Evaluation in Pacemaker Patients and the Atrial Fibrillation Reduction Atrial Pacing Trial) показано отсутствие связи между временем возникновения эпизода предсердного ритма с высокой частотой (ЭПРВЧ) и временем развития тромбоэмболий. ЭПРВЧ рассматриваются как вариант «субклинической» ФП [33]. Проанализированы результаты длительного проспективного наблюдения за 2580 больными с имплантированными пейсмейкерами/дефибрилляторами, ни у одного из них перед включением в исследование не было ФП. За время наблюдения у 51 больного развился инсульт/системная тромбоэмболия, у 26 (51%) из этих больных были выявлены ЭПРВЧ. Анализ времени возникновения ЭПРВЧ показал, что только у 18 из 26 больных пароксизм возник до развития инсульта, причем только у 4 из них эпизоды аритмии регистрировались в предшествовавшие инсульту 30 дней (у одного больного ЭПРВЧ соответствовал времени возникновения инсульта). В остальных 14 случаях последний эпизод аритмии регистрировался задолго до возникновения инсульта – медиана времени 339 дней, 25-й и 75-й перцентили – 211

и 619 дней соответственно. У 8 больных первый эпизод аритмии вообще был зарегистрирован только после развития инсульта/системной тромбоэмболии, причем все они имели историю длительного мониторинга ритма (медиана времени мониторинга до тромбоэмболии составила 228 дней, 25-й и 75-й перцентили – 202 и 719 дней соответственно) [34]. Теория «предсердной кардиомиопатии» хорошо объясняет выявленные противоречия. Авторы теории предполагают, что в зависимости от клинического профиля «предсердной кардиомиопатии» на первый план могут выходить ее тромботические или аритмические проявления. Появление ФП после инсульта может быть следствием дисфункции вегетативной нервной системы, которая в сочетании с исходной кардиомиопатией индуцирует аритмию.

Сходные результаты получены в рандомизированном исследовании IMPACT (2718 больных с имплантированными устройствами с функцией удаленного мониторинга ритма). Это исследование тестировало гипотезу о возможности использования антикоагулянтов только во время эпизодов аритмии. Антикоагулянты отменялись через 30 «свободных» от аритмии дней при значении индекса CHADS2 1-2 балла, через 90 дней при значении индекса CHADS2 3-4 балла или продолжался постоянный прием при наличии инсульта в анамнезе или значении индекса CHADS2 5-6 баллов. В контрольной группе антикоагулянты назначались по обычному клиническому протоколу. Предполагалось, что такой режим повысит безопасность и эффективность антикоагулянтной терапии. Достоверных различий по числу тяжелых кровотечений/инсультов/системных тромбоэмболий не выявлено. В исследовании выявлена связь числа эпизодов аритмии с риском инсульта, но не обнаружено четких корреляций между временем возникновения эпизода аритмии и развитием инсульта [35].

Наконец, теория «предсердной кардиомиопатии» логично объясняет выявленные ассоциации других проявлений дисфункции предсердий с тромбоэмболиями. В ряде работ была продемонстрирована связь расширения ЛП, наджелудочковой тахикардии (НЖТ) частой наджелудочковой экстрасистолы (НЖЭС), с риском развития инсульта независимо от наличия ФП. Согласно теории «предсердной кардиомиопатии», фибрилляция предсердий является важным, но не единственным звеном патогенеза внутрипредсердного тромбоза. Предполагается, что морфофункциональная перестройка ЛП сама по себе способна приводить к формированию тромба. Аритмическими проявлениями предсердной кардиомиопатии может быть как ФП

(наиболее часто), так и другие варианты наджелудочковых аритмий.

НЖЭС/НЖТ ранее считались «доброкачественными» аритмиями, но за последние 20 лет эта позиция изменилась. Установлена связь частой наджелудочковой эктопической активности с развитием ФП, повышением риска развития инсульта и смерти. Например, результаты проспективного наблюдения за здоровыми людьми, исходно не имеющими сердечно-сосудистых заболеваний, продемонстрировали двукратное повышение риска развития ишемического инсульта у пациентов с частой НЖЭС/пробежками НЖТ (≥ 30 экстрасистол/час или пробежка НЖТ ≥ 20 комплексов). Годовой риск инсульта у пациентов с частой НЖЭС/пробежками НЖТ был полностью сопоставим с риском инсульта у больных с ФП с аналогичным значением индекса CHA₂DS₂-VASc [36]. В 2018 г. опубликованы результаты крупного метаанализа данных 33 исследований о связи наджелудочковых аритмий с риском развития осложнений. В целом, частая НЖЭС, зарегистрированная по данным холтеровского мониторирования, ассоциировалась с двух-трехкратным увеличением риска развития ФП (ОШ 2.96, 15 исследований, $n=16613$), инсульта (ОШ 2.5, 3 исследования, $n=1468$) и смерти от любой причины (ОШ 2.14, 6 исследований, $n=7571$) [37]. Неясно, реализуется ли механизм повышенного риска инсульта у пациентов с НЖЭС/НЖТ за счет тромбообразования на фоне «предсердной кардиомиопатии», проявлением которой является наджелудочковая эктопия, или вследствие высокого риска присоединения ФП.

Перспективы антикоагулянтной терапии

В рамках теории «предсердной кардиомиопатии», назначение антикоагулянтов больным без ФП, имеющим наджелудочковые аритмии и признаки ремоделирования ЛП, не кажется парадоксальным. Даже если оставаться в рамках наиболее популярной «аритмической» теории тромбообразования при ФП, наличие у больного частой НЖЭС/НЖТ может являться поводом для лечения антикоагулянтами. В этой ситуации работает следующее соображение — наджелудочковые аритмии ассоциированы с высоким риском развития ФП, очень часто эпизоды фибрилляции протекают бессимптомно, выявление бессимптомной ФП — крайне сложная задача, поэтому у больных высокого тромбоэмболического риска может быть целесообразным превентивное назначение антикоагулянтов.

Ни в одном крупном рандомизированном исследовании не тестировалась эффективность антикоагулянтов у больных с наджелудочковыми арит-

миями вне рамок ФП. В настоящее время проходит несколько таких исследований (в основном по эпизодам предсердного ритма с высокой частотой). Тем не менее уже на сегодняшний день результаты ряда наблюдательных исследований подтверждают целесообразность назначения длительной антикоагулянтной терапии отдельным пациентам с НЖЭС/НЖТ.

В согласительном документе по бессимптомным аритмиям, опубликованном в 2019 г. экспертами Европейской ассоциации ритма сердца [38], частая наджелудочковая эктопическая активность определяется как число НЖЭС, превышающее 500 за 24 ч. непрерывного мониторирования ЭКГ или пробежка НЖТ из 20 и более комплексов (документ разработан при участии экспертов Американского, Азиатского, Южно-Африканского и Латиноамериканского аритмологических сообществ). В данном согласительном документе постулируется следующее:

- Наличие частой НЖЭС четко ассоциировано с увеличением риска развития ФП, поэтому необходимо обсуждение с пациентами возможных симптомов этой аритмии (при появлении симптомов — регистрация ритма) и тщательный активный поиск ФП с использованием различных систем мониторирования. Уровни рекомендаций экспертов Европейской ассоциации ритма сердца отличаются от традиционных и включают три варианта «так надо делать», «так можно делать» и «так не надо делать». Данная рекомендация имеет уровень «так надо делать».

- Пациентам с частой НЖЭС рекомендован жесткий контроль факторов риска развития ФП — достижение целевых цифр АД при наличии гипертонии, снижение веса, скрининг эпизодов ночного апноэ, выявление структурных заболеваний сердца — уровень рекомендации «так надо делать».

- Если у пациента зарегистрирован короткий эпизод ФП, который сам по себе не расценивался бы лечащим врачом как повод для назначения антикоагулянтов, наличие частой НЖЭС/пробежки НЖТ может являться дополнительным критерием назначения длительной антикоагулянтной терапии с учетом индивидуальной оценки риска и пользы (уровень рекомендации «так можно делать»). • НЖЭС/НЖТ, не соответствующие критериям «частой» наджелудочковой эктопической активности, не являются поводом для назначения антикоагулянтов («так не надо делать»).

Заключение

Таким образом, единой теории патогенеза тромбоза ушка ЛП и развития ТЭО при ФП в настоящее время не существует. Все три компонен-

та триады Вирхова – повреждение структуры левого предсердия, нарушение кровотока и протромботические сдвиги в системе гемостаза – присутствуют у больных с ФП. Тем не менее неясно, является ли ФП непосредственным индуктором тромбофилического статуса или одним из проявлений патологии ЛП. Нет однозначных доказательств истинности «аритмической» теории или теории «предсердной кардиомиопатии». В настоящее время недостаточно данных, чтобы дать рекомендации по использованию антикоагулянтов вне рамок фибрилляции предсердий. Требуется индивидуальная тщательная оценка пользы и риска, целесообразным представляется поиск дополнительных морфофункциональных предикторов внутрипредсердного тромбоза.

Литература

- Lip G.Y. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? // *Lancet*. – 1995. – V. 346. – №. – 8986. – P. 1313-1314. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92339-x.
- Kleemann, T. et al. Prevalence and clinical impact of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and low CHADS2 score // *Eur J Echocardiogr*. – 2009. – V. 10. – №. -3. P. 383-388. doi: 10.1093/ejehocardi/jen256.
- Ogata T. et al. Left Atrial Size and Long-Term Risk of Recurrent Stroke After Acute Ischemic Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – V. 6. – №. 8. – P. e006402. doi: 10.1161/JAHA.117.006402.
- Chen Z.X. et al. Assessment of Left Atrial Appendage Size and Morphology by Enhanced Cardiac Computed Tomography in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2017. – V. 48. – №. 6. – P. 911-916.
- Wang F. et al. Predictive value of left atrial appendage lobes on left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in patients with non-valvular atrial fibrillation // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2018. – V. 18. – №. 1. – P. 153. doi: 10.1186/s12872-018-0889-y.
- Anselmino M. et al. Left atrial appendage morphology and silent cerebral ischemia in patients with atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. – 2014. – V. 11. – №. 1. – P. 2-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.10.020.
- Nedios S. et al. Left atrial appendage morphology and thromboembolic risk after catheter ablation for atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. – 2014. – V. 11. – №. 12. – P. 2239-2246. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.016.
- Zhao Y. et al. Relationship between left atrial appendage morphology and thrombus formation in patients with atrial fibrillation // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – V. 1. – №. 188. – P. 86-88. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.033.
- Akoum N. et al. Association of atrial fibrosis quantified using LGE-MRI with atrial appendage thrombus and spontaneous contrast on transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2013. – V. 24. – №. 10. – P. 1104-1109. doi: 10.1111/jce.12199.
- Daccarett M. et al. Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – V. 57. – №. 7. – P. 831-838. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.049.
- Sulzgruber P. et al. Oral anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke // *European Heart Journal Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2019. – V. 5. – №. 3. – P. 171-180. doi: 10.1093/ehjcvp/pvz016.
- Ling L. et al. Ratio of peak early to late diastolic filling velocity of the left ventricular inflow is associated with left atrial appendage thrombus formation in elderly patients with acute ischemic stroke and sinus rhythm // *J Cardiol*. – 2006. – V. 48. – №. 2. – P. 75-84.
- Doukky R. et al. The value of diastolic function parameters in the prediction of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Cardiovasc Ultrasound*. – 2014. – V. 12. – P. 10. doi: 10.1186/1476-7120-12-10.
- Kim T-H. et al. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with atrial remodeling and risk or presence of stroke in patients with paroxysmal atrial fibrillation // *Journal of Cardiology*. – 2016. – V. 68. – №. 2. – P. 104-109. doi: 10.1016/j.jcc.2015.10.008.
- Siller-Matula J.M. et al. Heart failure subtypes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: The PREFER in AF - HF substudy // *Int J Cardiol*. – 2018. – V. 265. – P. 141-147. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.093.
- Sasaki S. et al. Left atrial strain as evaluated by two-dimensional speckle tracking predicts left atrial appendage dysfunction in patients with acute ischemic stroke // *BBA Clinical*. – 2014. – V. 2. – P. 40-47. doi: 10.1016/j.bbacli.2014.09.004.
- Leong D.P. et al. Left Atrial Dysfunction in the Pathogenesis of Cryptogenic Stroke: Novel Insights from Speckle-Tracking Echocardiography // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2017. – V. 30. – №. 1. – P. 71-79.e1. doi: 10.1016/j.echo.2016.09.013.
- Goldman M.E. et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study) // *J Am Soc Echocardiogr*. – 1999. – V. 12. – №. 12. – P. 1080-1087. doi: 10.1016/s0894-7317(99)70105-7.
- Ono K. et al. Motion of left atrial appendage as a determinant of thrombus formation in patients with a low CHADS2 score receiving warfarin for persistent nonvalvular atrial fibrillation // *Cardiovasc Ultrasound*. – 2012. – V. 10. – P. 50. doi: 10.1186/1476-7120-10-50.
- Kumagai T. et al. Risk factors for left atrial thrombus from transesophageal echocardiography findings in ischemic stroke patients // *Fukushima J Med Sci*. – 2014. – V. 60. – №. 2. – P. 154-158. doi: 10.5387/fms.2013-12.
- Bernhardt P. et al. Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk a prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – V. 45. – №. 11. – P. 1807-1812. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.071.
- Weymann A. et al. Predictive Role of Coagulation, Fibrinolytic, and Endothelial Markers in Patients with Atrial Fibrillation, Stroke, and Thromboembolism: A Meta-Analysis, Meta-Regression, and Systematic Review // *Med Sci Monit Basic Res*. – 2017. – V. 23. – P. 97-140. doi: 10.12659/MSMBR.902558.
- Wu N. et al. Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // *Can J Cardiol*. – 2015. – V. 31. – №. 3. – P. 278-286. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.002.
- Maehama T. et al. Systemic inflammation and left atrial thrombus in patients with non-rheumatic atrial fibrillation // *J Cardiol*. – 2010. – V. 56. – №. 1. – P. 118-124. doi: 10.1016/j.jcc.2010.03.006.
- Roldan V. et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation // *J Thromb Haemost*. – 2012. – V. 10. – №. 8. – P. 1500-1507. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04812.x.
- Hu X.F. et al. Growth differentiation factor 15 is associated with left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *Clin Cardiol*. – 2018. – V. 41. – №. 1. – P. 34-38. doi: 10.1002/clc.22844.
- Wallentin L. et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients

- with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial // *Circulation*. –2014. – V. 130. - №. 21. – P. 1847-1858. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204.
28. Yalcin M. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio may predict left atrial thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *ClinApplThrombHemost*. –2015. – V. 21. - №. 2. – P. 166-171. doi: 10.1177/1076029613503398.
29. Saliba W. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and risk of a first episode of stroke in patients with atrial fibrillation: a cohort study // *J ThrombHaemost*. –2015. – V. 13. - №. 11. – P. 1971-1979. doi: 10.1111/jth.13006.
30. Spronk H.M. et al. Hypercoagulability causes atrial fibrosis and promotes atrial fibrillation // *Eur Heart J*. –2017. – V. 38. - №. 1. – P. 38-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehw119.
31. Boriani G. et al. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring // *Stroke*. –2011. – V. 42. - №. 6. P. 1768-1770. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609297.
32. Kamel H. et al. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model // *Stroke*. –2016. – V. 47. - №. 3. – P. 895-900. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004.
33. Gorenk B. et al. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management— an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE) // *EP Europace*. –2017. – V. 19. - №. 9. – P. 1556-1578. doi: 10.1093/eurpace/eux163.
34. Brambatti M. et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events // *Circulation*. –2014. – V. 129. - №. 21. – P. 2094-20999. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825.
35. Martin D.T. et al. Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices // *Eur Heart J*. –2015. – V. 36. - №. 26. – P. 1660-1668. doi: 10.1093/eurheartj/ehv115.
36. Larsen B.S. et al. Excessive Atrial Ectopy and Short Atrial Runs Increase the Risk of Stroke Beyond Incident Atrial Fibrillation // *J Am CollCardiol*. –2015. – V. 66. - №. 3. – P. 232-241. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.018.
37. Himmelreich J.C.L. et al. Frequent premature atrial contractions are associated with atrial fibrillation, brain ischaemia, and mortality: a systematic review and meta-analysis // *EP Europace*. –2019. – V. 21. - №. 5. – P. 698-707. doi: 10.1093/europace/euy276.
38. Arnar D.O. et al. Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS) // *EP Europace*. –2019. – euz046. doi: 10.1093/europace/euz046.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ РАННЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Е.С. Петракова^{1*}, Н.М. Савина², А.В. Молочков¹

¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

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

RISK FACTORS AND PROGNOSIS OF EARLY POSTOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

E.S. Petrakova^{1*}, N.M. Savina², A.V. Molochkov¹

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

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

E-mail: Kimena@yandex.ru

Аннотация

В настоящем обзоре литературы рассматривается проблема развития фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с ишемической болезнью сердца после операций коронарного шунтирования. Подробно освещаются предоперационные, интраоперационные и послеоперационные факторы риска развития ФП по данным литературы последних лет. Обсуждаются прогностические модели для выявления пациентов с высоким риском развития послеоперационной ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, факторы риска, модели прогнозирования риска.

Abstract

This literature review addresses the problem of atrial fibrillation (AF) in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass surgery. The authors described preoperative, intraoperative and postoperative AF risk factors in details using the recent literature data. Prognostic models for identifying patients at high risk for postoperative AF are discussed.

Key words: atrial fibrillation, coronary artery bypass grafting, risk factors, risk predictive models

Ссылка для цитирования: Петракова Е.С., Савина Н.М., Молочков А.В. Факторы риска и прогнозирование развития ранней послеоперационной фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 107-114.

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) является самым распространенным осложнением после кардиохирургических вмешательств и регистрируется в 20-40% случаев после изолированного коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1-3]. Несмотря на прогресс в кардиохирургии, совершенствование техники операций, внедрение новых методов профилактики, частота развития ПОФП не снижается на протяжении многих лет. Напротив, за последние годы количество выявленных случаев ПОФП продолжает расти за счет увеличения возраста оперируемых пациентов и числа сопутствующих заболеваний, а также значительного прогресса технологий непрерывного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) [4]. По данным литературы, ПОФП

чаще всего возникает на 2-4-й день после операции [2] и лишь у 6% пациентов выявляется в более поздние сроки [5]. К основным патофизиологическим механизмам развития ПОФП относятся дегенеративные изменения сердечных структур, ишемия миокарда, метаболические и электролитные нарушения, накопление продуктов окислительного процесса, избыточное количество катехоламинов, дисбаланс вегетативной нервной системы, перикардальное воспаление, повышенный уровень артериального давления (АД). Эти процессы приводят к нарушению электрофизиологических механизмов образования и проведения импульса, что создает предпосылки для возникновения замкнутых путей циркуляции волны возбуждения по миокарду (риентри), которые являются основой развития ПОФП [6-8].

В большинстве случаев ПОФП у пациентов с ИБС, перенесших КШ, имеет доброкачественный характер, часто разрешается самостоятельно, легко поддается медикаментозной терапии. У 15-30% пациентов с ПОФП без предсердных аритмий в анамнезе происходит самостоятельное восстановление синусового ритма в течение 2 ч, у 80% - в течение 24 ч [9]. Тем не менее, данное осложнение имеет серьезные негативные последствия, существенно увеличивающие послеоперационную летальность, риск развития инсульта, продолжительность пребывания в стационаре и финансовые затраты [10-12]. Также имеются доказательства, свидетельствующие о том, что ПОФП способствует увеличению смертности в отдаленные сроки после операции, несмотря на восстановление сердечного ритма в раннем послеоперационном периоде [13]. В связи с этим проблема ПОФП остается актуальной до настоящего времени, требует дальнейшего изучения, направленного прежде всего на выявление факторов риска (ФР) возникновения данного осложнения и разработку эффективной стратегии профилактики.

Предоперационные ФР развития ПОФП

На сегодняшний день известно большое количество ФР возникновения ФП после операций КШ, их можно разделить на 3 группы: предоперационные, интраоперационные и послеоперационные. К предоперационным ФР относятся: пожилой возраст, мужской пол, длительность анамнеза ИБС, постинфарктный кардиосклероз, наличие пароксизмов ФП в анамнезе, увеличение длительности и амплитуды зубца Р на ЭКГ, увеличение левого предсердия (ЛП), сниженная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%, артериальная гипертензия (АГ), структурные болезни сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД), хроническая почечная недостаточность (ХПН), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ожирение, генетическая предрасположенность [6, 10, 14].

Согласно данным литературы, у женщин имеются более низкий риск развития ПОФП после КШ и менее продолжительные эпизоды возникшей ФП. Однако показатели отдаленной летальности у пациентов с ПОФП не различаются в зависимости от пола и являются высокими [15].

Пожилой возраст во многих исследованиях стал доказанным фактором высокого риска развития ПОФП после кардиохирургических вмешательств [4, 16, 17]. Такое влияние на развитие ФП объясняют тем, что с возрастом происходят дегенеративные и воспалительные изменения предсердий, развивается гипертрофия миокарда, дилатация камер

сердца, фиброз тканей, что сопровождается значительным изменением электрофизиологических свойств миокарда предсердий, уменьшением потенциала действия, укорочением рефрактерного периода, повышением автоматизма [17-19].

Помимо возраста, одной из основных причин развития ФП, в том числе и после кардиохирургических вмешательств, является увеличение размеров ЛП [17, 19, 20]. Возможную связь интервала Р-Р с риском развития ПОФП в своем исследовании оценивали J.M. Kalisnik и соавт. (2019). Авторы получили убедительные данные о том, что короткий интервал Р-Р на ЭКГ связан с повышенным риском возникновения ФП после операций на сердце ($p=0.032$) [21]. В недавнем исследовании J. Gu и соавт., также сделали выводы, что ЭКГ-признаки увеличения ЛП (изменения зубца Р), увеличение длительности комплекса QRS и интервала Р-Р могут применяться для выявления пациентов с высоким риском развития ФП [22]. В исследовании S. Avdic и соавт. оценивали возможную связь индекса объема ЛП по данным эхокардиографии с риском развития ПОФП. У пациентов с повышенным индексом объема ЛП (>36 мл/м²) выявлено более раннее развитие и большая длительность пароксизмов ФП после операции КШ [23].

Немаловажным ФР развития ПОФП является снижение функциональных резервов миокарда ЛЖ. В работе S. Avdic и соавт. показана взаимосвязь между диастолической дисфункцией ЛЖ (ДДЛЖ) и ПОФП. У пациентов с ДДЛЖ вероятность развития ПОФП была в 3.6 раза выше, чем у пациентов без данного нарушения функции сердца [23]. В другом исследовании E.N. Koletsis и соавт., оценивали влияние ФВ ЛЖ на риск развития ФП после КШ и пришли к заключению, что риск значительно выше у пациентов с ФВ ЛЖ $<40\%$ ($p=0.015$) [24].

Сообщается также о тесной взаимосвязи между риском развития ФП и гемодинамически значимым поражением проксимального сегмента правой коронарной артерии, из которой происходит кровоснабжение синусового узла. При нарушении кровотока в этой зоне может развиваться дисфункция последнего, что приводит к активизации гетеротропных очагов в предсердиях и развитию ФП [25].

Предоперационная АГ у пациентов также является ФР развития ФП после операции КШ. Как свидетельствуют результаты недавнего метаанализа, включавшего 25 исследований, в группе с ПОФП было значительно выше количество пациентов с предоперационной АГ, чем в группе без ПОФП ($p<0.00001$) [26].

Еще одним независимым предиктором ПОФП является ХПН [27]. В исследовании Н. Todorov и соавт., включавшем 999 пациентов, было продемонстрировано, что при высокой концентрации креатинина до операции риск развития ПОФП увеличивается на 29% ($p=0.022$) [28].

Следует также отметить немаловажную роль сочетания у пациентов ИБС и СД в возникновении послеоперационных осложнений после КШ [29,30]. СД приводит к метаболическим нарушениям, развитию внутрисосудистого воспаления, эндотелиальной дисфункции, накоплению продуктов окислительного стресса, что в свою очередь приводит к изменениям в электропроводимости предсердий и способствует развитию ПОФП [31]. В ряде исследований показано, что вариабельность гликемии в течение нескольких дней до оперативного вмешательства и в раннем послеоперационном периоде является независимым ФР развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включая ПОФП [30-33]. Высокие уровни HbA1c также способствуют развитию ФП, и данный показатель можно рассматривать как биологический маркер для прогнозирования заболеваемости ФП. Согласно имеющимся данным, высокий уровень HbA1c приводит к нарушению электролитного баланса, метаболизма гликолипидов, повреждению миокарда и развитию системного воспаления, что в итоге может явиться причиной ПОФП [34]. Метаанализ проспективных исследований показал, что повышенный уровень HbA1c на 10% повышает риск развития ФП [34]. Таким образом, пациенты с ИБС в сочетании с СД входят в группу риска развития ФП в раннем послеоперационном периоде после КШ.

Ожирение и метаболический синдром (МС) также значимо увеличивают частоту возникновения ФП после операции КШ, приводя к развитию ССО и повышению затрат на лечение. Согласно данным недавнего исследования, при индексе массы тела ≥ 30 кг/м² риск развития ПОФП увеличивается на 16.9% ($p=0.001$), а наличие МС приводит к увеличению риска в 2.5 раза [35].

По данным ряда исследований последних лет, с более высоким риском развития ПОФП связаны повышенный уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови [36, 37], повышенные показатели среднего объема тромбоцитов (СОТ) и сниженный уровень витамина D [38-40]. По мнению Н. Sasaki и соавт., СОТ может быть использован в качестве предиктора развития ПОФП в предоперационном и раннем послеоперационном периодах [38]. Результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что дефицит витамина D также является не-

зависимым предиктором развития ПОФП. У пациентов с низким уровнем витамина D риск развития ФП возрастает в 2 раза [39,40]. В опубликованном в 2019 г метаанализе Х. Liu и соавт., в который вошли 13 исследований, показано, что дефицит (<20 нг/мл) или сниженный уровень (<30 нг/мл) витамина D увеличивал риск возникновения ПОФП на 23 и 14% соответственно [41, 42]. Однако в другом недавнем исследовании М. Daie и соавт. (2019) не выявили достоверной связи между уровнем витамина D и возникновением ПОФП [43]. По-видимому, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Таким образом, выполненные за последние годы исследования не только подтвердили влияние уже известных ФР возникновения ФП в ранние сроки после КШ, но и выявили ряд новых. Однако, как следует из результатов ряда исследований, некоторые из новых ФР остаются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения.

Интраоперационные ФР развития ФП

К интраоперационным ФР развития ФП относятся: длительность операции, искусственного кровообращения (ИК) и ишемии миокарда, объем и метод хирургического вмешательства [14]. При выполнении КШ в условиях ИК сердце переживает серьезный стресс, вызванный ишемией миокарда во время консервации, необходимой для формирования шунтов. На момент перфузии и после ее окончания могут существенно меняться показатели водно-электролитного и кислотно-щелочного балансов, а также параметры центральной гемодинамики и периферического кровообращения. Данные факторы в той или иной степени носят временный характер, но могут оказать значительное влияние на риск возникновения ФП как во время самой операции, так и после ее окончания.

Согласно имеющимся данным, объемная перегрузка сосудистого русла и камер сердца, нарушения сократительной функции миокарда и дилатация предсердий при выполнении операций с ИК приводят к нарушениям центральной гемодинамики и увеличению частоты ФП [44,45]. Ряд авторов указывают, что одним из объективных показателей, оценивающих данные нарушения, является центральное венозное давление (ЦВД), мониторинг которого осуществляется при любых операциях на сердце [44]. Как сообщают М.А.С. Costa и соавт., более низкая частота развития ПОФП наблюдалась у пациентов с уровнем ЦВД ниже 15 см вод.ст. в первые 72 ч после операции КШ по сравнению с пациентами, у которых показатель ЦВД был на уровне 20 см вод.ст. и выше (8.56 и 22.86% соответственно; $p=0.03$). В связи с этим авторы заключили, что ЦВД является важным предиктором

нарушения ритма сердца (НРС) в раннем послеоперационном периоде независимо от сердечного выброса и других показателей клинического состояния больного, а поддержание ЦВД на адекватном уровне может быть эффективной мерой в снижении частоты развития ПОФП и рассматриваться в качестве дополнительного метода ее профилактики [45].

Вышеперечисленных нарушений можно избежать, если операцию проводить на работающем сердце без ИК. КШ без ИК позволяет существенно уменьшить длительность операции, избежать ишемии миокарда, значительных изменений параметров гемодинамики и метаболических нарушений. Оценка риска развития ФП после КШ в зависимости от использования ИК проводилась во многих рандомизированных исследованиях, по результатам которых продемонстрированы преимущества операции на работающем сердце [4,36,46]. Это объясняется развитием системного воспалительного ответа и отека миокарда предсердий при использовании аппарата ИК, что может приводить к изменению электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, нарушению процессов деполяризации, рефрактерного периода и в итоге – развитию НРС. Таким образом, чем длительнее время ИК, тем больше повреждение кардиомиоцитов и выше вероятность возникновения осложнений после операции [36]. В недавнем исследовании, включавшем 458 пациентов, Y. Velioglu и соавт. показали, что в группе пациентов с ПОФП была значительно большей частота использования ИК во время операции по сравнению с пациентами без ПОФП (69.2% против 43.2%; $p \leq 0.001$) [4]. По данным J.D. Puskas и соавт., выполнение КШ в условиях ИК увеличивает риск развития ПОФП на 30% по сравнению с операцией КШ без ИК [47]. Таким образом, на сегодняшний день общепризнанным является тот факт, что операции на работающем сердце без ИК позволяют не только снизить общее количество ранних послеоперационных осложнений, но и значительно уменьшить число ПОФП.

Послеоперационные ФР развития ФП

К послеоперационным ФР развития ФП прежде всего относятся такие состояния, как электролитные нарушения (гипокалиемия, гипофосфатемия), гиперволемия, гиповолемия, гипотония, длительность искусственной вентиляции легких (более 24 ч), реинтубация [14,48]. Существенно увеличивается риск возникновения ФП у пациентов с пневмонией и другими послеоперационными воспалительными процессами, проявляющимися повышением уровня воспалительных цитокинов (СРБ, лейкоцитов, интерлейкина-6) [14,48].

Электролитные нарушения играют важную патогенетическую роль в развитии НРС, в том числе в возникновении ФП после операций КШ. В частности, гипокалиемия (уровень калия < 3.5 ммоль/л) вызывает гиперполяриность клеток, увеличивает потенциал покоя, приводит к ускорению деполяризации, повышению автоматизма и возбудимости клеток, что является основой развития ФП [3]. В исследовании J. Auer и соавт. продемонстрирована прямая связь между гипокалиемией и развитием ФП после операции КШ. По данным авторов, частота ПОФП у пациентов с уровнем калия ≤ 3.9 ммоль/л по сравнению с пациентами с уровнем калия ≥ 4.4 ммоль/л составила 50.7 и 32.9% соответственно ($p < 0.05$) [49]. Однако недавние исследования ставят под сомнение широко распространенное предположение о том, что гипокалиемия способствует ПОФП. Так, J.W. Greenberg и соавт. в своей работе показали, что низкие уровни калия в периоперационном периоде КШ не были связаны с повышенным риском ПОФП, а более высокие уровни калия не приводили к значимому снижению риска развития данного осложнения [3].

В настоящее время имеется много данных, свидетельствующих о том, что воспаление играет важную роль в патогенезе ПОФП. Воспалительная реакция способствует структурному и электрическому ремоделированию миокарда предсердий, что приводит к увеличению риска возникновения НРС. СРБ является одним из наиболее чувствительных маркеров воспаления, и, согласно имеющимся данным, повышенный уровень СРБ в раннем послеоперационном периоде может являться ФР развития ПОФП. Так, по мнению H. Saskin и соавт., высокий уровень СРБ может быть использован в качестве предиктора развития данного осложнения ($p = 0.0001$). Чувствительность и специфичность данного показателя составляют 70.1 и 68.2% соответственно [38]. По данным H. Todorov и соавт., полученным с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа, концентрация СРБ была наиболее значимым предиктором, указывающим на связь между развитием ПОФП и воспалением [28]. Связь между повышенными уровнями СРБ и риском развития ФП также наблюдалась в недавнем исследовании O.J. Olesen и соавт. (2019), включавшем 6711 пациентов после изолированного КШ. У пациентов с послеоперационным уровнем СРБ 66 мг/л ПОФП развилась в 25% случаев, в то время как у пациентов с более высоким средним уровнем СРБ (228 мг/л) – в 35% случаев ($p < 0.0001$) [50].

Таким образом, в настоящее время продолжают исследования по выявлению новых ФР ПОФП, но и дальнейшее изучение и подтвержде-

ние роли уже известных являются актуальной задачей на сегодняшний день.

Модели прогнозирования риска развития ПОФП

Несмотря на проводимые исследования и изучение большого количества ФР развития ПОФП, на сегодняшний день нет единой тактики ведения пациентов, направленной на предотвращение данного осложнения. Разработка метода для выявления пациентов с высоким риском возникновения ФП после операций на сердце позволила бы проводить целевые интенсивные профилактические мероприятия для улучшения клинических результатов у пациентов. В настоящее время не существует общепринятой модели прогнозирования ПОФП после КШ, но продолжают изучение данного вопроса и попытки разработать такую шкалу.

R.G. Kashani и соавт. в исследовании, включавшем 2385 пациентов, оценивали шкалу CHA₂DS-VASc для прогнозирования риска развития ФП у пациентов после КШ. В обычной клинической практике эта шкала используется для прогноза ишемического инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с ФП. По данным авторов, средние значения баллов по данной шкале у пациентов с ПОФП и без ПОФП составили 3.6 ± 1.7 и 2.8 ± 1.7 соответственно ($p=0.0001$). Авторы сделали выводы, что шкала CHA₂DS₂-VASc является простым методом для стратификации риска развития ПОФП и может рутинно использоваться для выявления пациентов высокого риска, которым необходимо проведение медикаментозной профилактики [51]. В другом недавнем исследовании L.M. Burgos и соавт. (2019) также показали, что шкала CHA₂DS₂-VASc обеспечивает лучшие результаты в прогнозировании ПОФП по сравнению с другими моделями [52]. Однако N.A. Silva и соавт. (2019) в исследовании по сравнению шкал CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc, включавшем 144 пациента, пришли к заключению, что ни одна из них не позволяла достоверно прогнозировать ФП после КШ ни самостоятельно, ни в сочетании с размером ЛП [53]. Отрицательный результат этого исследования мог быть обусловлен небольшим количеством включенных пациентов, поскольку метаанализ (2019), включавший 12 исследований и 18 086 пациентов, установил, что данная шкала является независимым предиктором ФП после операции КШ и показывает высокую специфичность и чувствительность для прогнозирования риска развития ПОФП [54].

Сравнение шкал для прогнозирования неблагоприятных исходов после кардиохирургического вмешательства проводилось в крупном исследовании, включавшем 8976 пациентов с ФП, возникшей

после изолированного КШ. Наиболее эффективной для выявления пациентов высокого риска развития ПОФП оказалась шкала CHARGE-AF, которая включает такие показатели, как возраст, рост, раса, курение, систолическое АД, диастолическое АД, использование гипотензивных препаратов, инфаркт миокарда, ХСН, СД ($p=0.0001$) [55]. В исследовании В.В. Базылева и соавт. проводилось выявление риска развития ПОФП после КШ с помощью шкалы SYNTAX, которая используется для определения оптимального метода реваскуляризации у пациентов с ИБС и помогает прогнозировать осложнения после чрескожных коронарных вмешательств и КШ. Шкала SYNTAX включает такие параметры, как тип коронарного русла, количество пораженных сегментов, длина поражения более 20 мм, наличие извитости артерии, окклюзий, тромбоза, кальциноза. Согласно полученным результатам, при увеличении значения шкалы SYNTAX на 1 балл риск развития ПОФП возрастает на 12%. Авторы заключили, что балл по шкале SYNTAX является независимым прогностическим показателем ПОФП после изолированного КШ [48]. В другом исследовании S. Ozturk и соавт. (2019) оценивали возможность применения шкал SYNTAX I и SYNTAX II для прогнозирования ПОФП у пациентов после КШ. Результаты исследования подтвердили, что показатели оцениваемых шкал являются независимыми предикторами ПОФП ($p<0.001$). Было отмечено, что баллы по SYNTAX II оказались более точными по сравнению с SYNTAX I, хотя различия не были статистически значимыми [56].

Новую шкалу оценки риска PAFAC для прогнозирования ФП после операции на сердце разработали S.Z. Lin и соавт. (2018) в своем исследовании, включавшем 1307 пациентов. Авторы определили 4 фактора, независимо связанных с возникновением ПОФП: возраст старше 60 лет, белая раса, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <90 мл/мин, площадь тела 1.73 м², диаметр ЛП >4.5 см. Были сделаны выводы, что параметры шкалы PAFAC легко рассчитать и можно использовать перед операцией для выявления пациентов с высоким риском развития ПОФП [57].

При разработке новой шкалы для выявления пациентов высокого риска развития ПОФП после кардиохирургических вмешательств G. Mariscalco и соавт. предложили использовать показатели, которые обычно являлись критериями исключения во многих исследованиях, направленных на изучение методов профилактики ФП. В шкалу POAF вошли такие показатели, как возраст, сниженная ФВ ЛЖ ($<30\%$), ХПН (СКФ <15 мл/мин), наличие ХОБЛ, состояние пациента, требующее неотложной помощи, предоперационное применение

ние внутриаортального баллонного контрпульсатора, необходимость в операции на клапанах сердца. Основываясь на результатах своего исследования, включавшего 17 622 пациента, авторы сделали заключение, что шкала POAF является простым и доступным методом для прогнозирования ПОФП и распределения пациентов по степени риска на 2 группы. Пациентам с низким риском (<3 баллов по шкале POAF) было рекомендовано применение β-адреноблокаторов и статинов в качестве предоперационной профилактической терапии, в то время как пациентам с высоким риском (≥3 баллов по шкале POAF) рекомендовано профилактическое назначение амиодарона [58].

Еще одна прогностическая модель для выявления риска развития ФП в раннем послеоперационном периоде после кардиохирургических вмешательств была разработана В.Н. Колесниковым и соавт. в исследовании, включавшем 560 пациентов. Факторами высокого риска ПОФП, включенными в модель, являются: возраст старше 55 лет, размер ЛП >4.0 см, конечный диастолический размер ЛЖ >5.6 см, ФВ ЛЖ <50%, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, НРС (кроме ФП), ХСН III-IV функционального класса, уровень NT-proBNP > 200 пг/мл, длительность операции >240 мин, продолжительность ИК >100 мин. Авторы сделали заключение, что созданная модель обладает высокой прогностической способностью и на дооперационном этапе позволяет выявить пациентов высокого риска развития ПОФП для назначения профилактической антиаритмической терапии [59].

Таким образом, на сегодняшний день существуют различные шкалы по прогнозированию развития ФП в раннем послеоперационном периоде после КШ. И, несмотря на то, что каждая из них имеет не только преимущества, но и недостатки, они позволяют, по мнению разработчиков, достаточно надежно прогнозировать развитие ПОФП. Однако единой, универсальной, шкалы, учитывающей не только исходные данные больного, но и методику предполагаемого хирургического вмешательства, в распоряжении кардиологов и кардиохирургов в настоящее время нет.

Заключение

Фибрилляция предсердий – наиболее частое и грозное осложнение в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования, которое приводит к увеличению сердечно-сосудистых осложнений, периоперационной летальности, сроков восстановления пациента и стоимости лечения. Учитывая количество больных, у которых развивается данное осложнение, в настоящее время считать эту проблему решенной не представля-

ется возможным. Основной задачей ее дальнейшего изучения является поиск возможностей снижения частоты развития данного осложнения. Объединение накопленного опыта и научных данных по изучению причин развития фибрилляции предсердий, а также разработка на их основе прогностических моделей и алгоритмов будут способствовать улучшению профилактической и лечебной стратегии лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование.

Литература

1. Mangi A. R. et al. Postoperative atrial fibrillation among patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting // *Cureus*. – 2019. – V. 11. – №. 3. doi: 10.7759/cureus.4333.
2. Filardo G. et al. Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery // *Heart*. – 2018. – V. 104. – №. 12. – P. 985-992. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312150.
3. Greenberg J. W. et al. Postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2017. – V. 52. – №. 4. – P. 665-672. doi: 10.1093/ejcts/ezx039.
4. Velioglu Y., Yuksel A. Predictors of Postoperative Atrial Fibrillation after Beating-Heart Coronary Artery Bypass Surgery: Is Cardiopulmonary Bypass a Risk Factor? // *Acta Cardiologica Sinica*. – 2019. – V. 35. – №. 5. – P. 468. doi: 10.6515/ACS.201909_35(5).20190325A.
5. Maesen B. et al. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms // *Europace*. – 2012. – V. 14. – №. 2. – P. 159-174. doi: 10.1093/europace/eur208.
6. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Гафуров Ф. С. Современное состояние проблемы профилактики фибрилляции предсердий в раннем периоде после операций аортокоронарного шунтирования // *Новости хирургии*. – 2018. – Т. 26. – №. 5. – С. 605-615. [Bokeria L.A., Bokeria O.L., Gafurov F.S. The current state of the problem of preventing atrial fibrillation in the early period after coronary artery bypass surgery // *Surgery News*. – 2018. – V. 26. – №. 5. – P. 605-615. In Russian]. doi: 10.18484/2305-0047.2018.5.605.
7. Yadava M., Hughey A. B., Crawford T. C. Postoperative atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and clinical correlates // *Heart failure clinics*. – 2016. – V. 12. – №. 2. – P. 299-308. doi: 10.1016/j.hfc.2015.08.023.
8. Anselmi A., Possati G., Gaudino M. Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation? // *The Annals of thoracic surgery*. – 2009. – V. 88. – №. 1. – P. 326-333. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.01.031
9. Auer J., Weber T., Berent R. Risk factors of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery // *J Card Surg*. – 2005. V. 20. – №. 5. doi: 10.1111/j.1540-8191.2005.2004123.x.
10. Gillinov A. M. et al. Rate control versus rhythm control for atrial fibrillation after cardiac surgery // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – V. 374. – №. 20. – P. 1911-1921. doi: 10.1056/NEJMoa1602002.
11. Burrage P. S. et al. New-onset atrial fibrillation in adult patients after cardiac surgery // *Current anesthesiology reports*. – 2019. – V. 9. – №. 2. – P. 174-193. doi: 10.1007/s40140-019-00321-4.
12. Hernández-Leiva E., Alvarado P., Dennis R. J. Postoperative atrial fibrillation: evaluation of its economic impact on the costs of cardiac surgery // *Brazilian journal of cardiovascular surgery*. – 2019. – V. 34. – №. 2. – P. 179-186. doi: 10.21470/1678-9741-2018-0218.
13. Thorén E. et al. Compared with matched controls, patients with postoperative atrial fibrillation (POAF) have increased long-term AF after CABG, and POAF is further associated with increased ischemic stroke, heart failure and mortality even after adjustment for AF //

Clinical Research in Cardiology. – 2020. – P. 1-11. doi: 10.1007/s00392-020-01614-z.

14. Ломиворотов В. В. и др. Фибрилляция предсердий послекардиохирургических операций: патофизиология и методы профилактики // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14. – №. 1. – С. 58-66. [Lomivorotov V.V. et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology and methods of prevention // *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*. – 2017. – V. 14. – №. 1. – P. 58-66. In Russian]. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-58-66

15. Filardo G. et al. Postoperative atrial fibrillation: sex-specific characteristics and effect on survival // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2020. – V. 159. – №. 4. – P. 1419-1425. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.04.097

16. Gudbjartsson T. et al. New onset postoperative atrial fibrillation after heart surgery // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2020. – V. 64. – №. 2. – P. 145-155. doi: 10.1111/aas.13507

17. Folla C.O. et al. Predictive factors of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting // *Einstein (Sao Paulo)*. – 2016. – V. 14. – №. 4. P. 480-485. doi: 10.1590/s1679-45082016ao3673

18. Меликулов А. Х., Маглакелидзе Д. А. Возможные механизмы и стратегии профилактики фибрилляции предсердий после операций на открытом сердце // *Анналы аритмологии*. – 2012. – Т. 9. – №. 1. – С. 13-19 [Melikulov A.Kh., Maglakelidze D.A. Possible mechanisms and strategies for preventing atrial fibrillation after open heart surgery // *Annals of arrhythmology*. – 2012. V. 9. - №. 1. – P. 13-19. In Russian]. RAI: 20.500.11925/607986

19. Ferreira A.F., Saraiva F.A., Cerqueira R.J., Moreira R., Amorim M.J., et al. Postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery // *Rev Port Cir Cardiotorac Vasc.* - 2017. - V.24. - №. 3-4. - P. 129.

20. Goette A., Juenemann G., Peters B. et al. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open-heart surgery // *Cardiovasc Res.* – 2002. – V. 54. - №. 2. P. 390-6. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00251-1

21. Kališnik J. M. et al. Cardiac autonomic regulation and PR interval determination for enhanced atrial fibrillation risk prediction after cardiac surgery // *International journal of cardiology*. – 2019. – V. 289. – P. 24-29. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.04.070

22. Gu J. et al. Preoperative electrocardiogram score for predicting new-onset postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2017. – V. 31. – №. 1. – P. 69-76. doi: 10.1053/j.jvca.2016.05.036

23. Avdic S. et al. Time of Occurrence and Duration of Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Grafting // *Medical Archives*. – 2016. – V. 70. – №. 2. – P. 97. doi: 10.5455/medarh.2016.70.97-100

24. Koletsis E. N. et al. Prognostic factors of atrial fibrillation following elective coronary artery bypass grafting: the impact of quantified intraoperative myocardial ischemia // *Journal of cardiothoracic surgery*. – 2011. – V. 6. – №. 1. – P. 127. doi: 10.1186/1749-8090-6-127.

25. Байракова Ю. В. и др. Факторы риска развития суправентрикулярных нарушений ритма в госпитальном периоде после коронарного шунтирования // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2011. – Т. 104. – №. 5. – С. 44-47 [Bayrakova Yu.V. et al. Risk factors for the development of supraventricular arrhythmias in the hospital period after coronary artery bypass grafting // *Sib Med J.* – 2011. – V. 104. – №. 5. – P. 44-47. In Russian]. ISSN: 1815-7572.

26. Zhou A. G. et al. Preoperative antihypertensive medication in relation to postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis // *BioMed research international*. – 2017. – V. 2017. doi: 10.1155/2017/1203538.

27. Vidotti E. et al. Predicting postoperative atrial fibrillation after myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass: A retrospective cohort study // *J Card Surg.* – 2019. – V. 34. - №. 7. – P. 577-582. doi: 10.1111/jocs.14088.

28. Todorov H. et al. Clinical significance and risk factors for new onset and recurring atrial fibrillation following cardiac surgery—a retrospective data analysis // *BMC anesthesiology*. – 2017. – V. 17. – №. 1. – P. 163. doi: 10.1186/s12871-017-0455-7

29. Tatsuiishi W. et al. Postoperative hyperglycemia and atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery // *Circ J.* – 2015. – V. 79. P. 112-8. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0989.

30. Sato H. et al. Glucose variability based on continuous glucose monitoring assessment is associated with postoperative complications after cardiovascular surgery // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2017. – V. 23. – №. 5. – P. 239-247. doi: 10.5761/atcs.oa.17-00045.

31. Сумин А. Н. и др. Предоперационный статус и госпитальные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа // *Российский кардиологический журнал*. – 2018. – №. 5. – С. 40-48. [Sumin A.N. et al. Preoperative status and hospital complications of coronary bypass surgery in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus // *Russian Journal of Cardiology*. – 2018. – V. 23. – №. 5. – P. 40-48. In Russian]. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-40-48.

32. Sim M. A. et al. Wider perioperative glycemic fluctuations increase risk of postoperative atrial fibrillation and ICU length of stay // *PloS one*. – 2018. – V. 13. – №. 6. doi: 10.1371/journal.pone.0198533.

33. Clement K. C. et al. Increased Glucose Variability Is Associated With Major Adverse Events After Coronary Artery Bypass // *The Annals of thoracic surgery*. – 2019. – V. 108. – №. 5. – P. 1307-1313. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.06.046.

34. Qi W. et al. Serum glycated hemoglobin level as a predictor of atrial fibrillation: A systematic review with meta-analysis and meta-regression // *PLoS One*. – 2017. – V. 12. – №. 3. doi:10.1371/journal.pone.0170955.

35. Vural Ü., Ağlar A. A. What is the role of metabolic syndrome and obesity for postoperative atrial fibrillation after coronary bypass grafting? // *BMC cardiovascular disorders*. – 2019. – V. 19. – №. 1. – P. 147. doi: 10.1186/s12872-019-1130-3.

36. Колесников В. Н. и др. Прогнозирование фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда: проспективное сравнительное исследование // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2014. – Т. 9. – №. 4 (36). – С. 320-325 [Kolesnikov V.N. et al. Prediction of atrial fibrillation after surgical myocardial revascularization: a prospective comparative study // *Medical Bulletin of the North Caucasus. Original research*. – 2014. – V. 9. – №. 4(36). – P. 320-325. In Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2014.09090.

37. Li L. et al. Association of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) change with the risk of atrial fibrillation in the ARIC cohort // *American heart journal*. – 2018. – V. 204. – P. 119-127. doi: 10.1016/j.ahj.2018.07.008.

38. Şaşkın H. et al. Do preoperative C-reactive protein and mean platelet volume levels predict development of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting? // *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej= Advances in Interventional Cardiology*. – 2016. – V. 12. – №. 2. – P. 156. doi: 10.5114/aic.2016.59366.

39. Belen E. et al. Low-level vitamin D is associated with atrial fibrillation in patients with chronic heart failure // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. – 2016. – V. 25. – №. 1. – P. 51-57. doi: 10.17219/acem/34690.

40. Özşin K. K. et al. Effect of plasma level of vitamin D on postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting // *Brazilian journal of cardiovascular surgery*. – 2018. – V. 33. – №. 3. – P. 217-223. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0214.

41. Liu X. et al. The relationship between vitamin D and risk of atrial fibrillation: a dose-response analysis of observational studies // *Nutrition journal*. – 2019. – V. 18. – №. 1. – P. 73. doi: 10.1186/

s12937-019-0485-8.

42. Kara H., Yasim A. Effects of high-dose vitamin D supplementation on the occurrence of post-operative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: randomized controlled trial // *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2019. – P. 1-8. doi: 10.1007/s11748-019-01209-0.

43. Daie M. et al. Relationship between Vitamin D Levels and the Incidence of Post Coronary Artery Bypass Graft Surgery Atrial Fibrillation // *The Journal of Tehran University Heart Center*. – 2018. – V. 13. – №. 4. – P. 159. PMID: PMC645081.

44. Williams J. B. et al. Central venous pressure after coronary artery bypass surgery: does it predict postoperative mortality or renal failure? // *Journal of critical care*. – 2014. – V. 29. – №. 6. – P. 1006-1010. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.05.027.

45. Costa M. A. C. et al. Comparison of two central venous pressure control strategies to prevent atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting // *Arquivos brasileiros de cardiologia*. – 2017. – V. 108. – №. 4. – P. 297-303. doi: 10.5935/abc.20170044.

46. Zakkar M. et al. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery // *Pharmacology & therapeutics*. – 2015. – V. 154. – P. 13-20. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.06.009.

47. Puskas J. D. et al. Off-pump techniques benefit men and women and narrow the disparity in mortality after coronary bypass grafting // *The Annals of thoracic surgery*. – 2007. – V. 84. – №. 5. – P. 1447-1456. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.06.104.

48. Базылев В. В. и др. Взаимосвязь SYNTAX score и фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде у пациентов после изолированного коронарного шунтирования // *КардиоСоматика*. – 2018. – Т. 9. – №. 1. – С. 5-9. [Bazylev V.V. et al. Relationship of SYNTAX score and atrial fibrillation in the early postoperative period in patients after isolated coronary bypass surgery // *Cardio-Somatica*. – 2018. – V. 9. – №. 1. – P. 5-9. In Russian]. Doi: 10.26442/2221-7185_2018.1.5-9.

49. Auer J. et al. Serum potassium level and risk of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery // *Journal of the american college of cardiology*. – 2004. – V. 44. – №. 4. – P. 938-939. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.035.

50. Olesen O. J. et al. P3798 High levels of C-reactive protein after coronary artery bypass graft surgery is associated with postoperative atrial fibrillation // *European Heart Journal*. – 2019. – V. 40. – №. Supplement_1. – P. ehz745. 0643. doi: 10.1093/eurheartj/ehz745.0643.

51. Kashani R. G. et al. Predicting postoperative atrial fibrillation using CHA2DS2-VASc scores // *Journal of surgical research*. – 2015.

– V. 198. – №. 2. – P. 267-272. doi: 10.1016/j.jss.2015.04.047.

52. Burgos L. M. et al. Postoperative atrial fibrillation is associated with higher scores on predictive indices // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2019. – V. 157. – №. 6. – P. 2279-2286. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.10.091.

53. Silva N. A. et al. Left Atrial Size Contribution to the Predictive Capacity of Two Scores for Atrial Fibrillation in the Postoperative Period of Cardiac Surgeries // *International Journal of Cardiovascular Sciences*. – 2019. – №. AHEAD. doi: 10.5935/2359-4802.20190042.

54. Chen Y. et al. CHA2DS2-VASc Score for Identifying Patients at High Risk of Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Meta-analysis // *The Annals of thoracic surgery*. – 2019. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.07.084.

55. Pollock B. D. et al. Predicting new-onset post-coronary artery bypass graft atrial fibrillation with existing risk scores // *The Annals of thoracic surgery*. – 2018. – V. 105. – №. 1. – P. 115-121. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.06.075.

56. Ozturk S., Kalyoncuoglu M., Sahin M. Comparison of SYNTAX Score I and SYNTAX Score II for Predicting Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery // *The heart surgery forum*. – 2019. – V. 22. – №. 5. – P. E319-E324. doi: 10.1532/hcf.2495. Lin S. Z. et al. AA Novel Risk Score to Predict New Onset Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting // *The heart surgery forum*. – 2018. – V. 21. – №. 6. – P. E489-E496. doi: 10.1532/hcf.2151.

57. Mariscalco G. et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – V. 3. – №. 2. – P. e000752. doi: 10.1161/JAHA.113.000752.

58. Колесников В. Н. и др. Впервые возникшая фибрилляция предсердий в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования: моделирование риска // *Креативная кардиология*. – 2017. – Т. 11. – №. 2. – С. 118-128 [Kolesnikov V.N. et al. First-occurring atrial fibrillation in the early postoperative period of coronary artery bypass grafting: risk modeling // *Creative Cardiology*. – 2017. – V. 11. – №. 2. – P. 118-127. In Russian]. doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-2-118-128

ПЕРИВАСКУЛЯРНАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ И МЕТОДЫ ЕЕ НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ

А.Н. Коков, Н.К. Брель*, В.Л. Масенко, Ю.А. Дылева, О.В. Груздева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

PERIVASCULAR ADIPOSE TISSUE AND ITS NONINVASIVE ASSESSEMENT

A.N. Kokov, N.K. Brel*, V.L. Masenko., Yu.A. Dyleva, O.V. Gruzdeva

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

E-mail: brel.n.k@mail.ru

Аннотация

Данные значительного количества исследований подтверждают негативное влияние висцерального ожирения как компонента метаболического синдрома на сердечно-сосудистый риск. Наряду с прочими локальными депо висцеральной жировой ткани внимание исследователей привлекает ее периваскулярный компартмент с позиции влияния на кардиометаболический риск. Данный обзор посвящен изучению свойств периваскулярной жировой ткани и оказываемых ею эффектов. Периваскулярная жировая ткань непосредственно воздействует на сосудистую стенку, являясь одним из факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. В норме эффекты периваскулярной жировой ткани направлены на поддержание нормальных гемодинамических и метаболических процессов в стенках кровеносных сосудов. Однако в патофизиологических условиях возрастает продукция вазоактивных веществ, ведущих к структурным изменениям сосудистой стенки и, как следствие, прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. Использование современных методов неинвазивной оценки периваскулярной жировой ткани предоставляет возможность комплексного анализа жировой ткани данной локализации как звена патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем отсутствие нормативных значений и единого алгоритма количественной оценки эктопических жировых депо ставит новые задачи перед исследователями.

Ключевые слова: периваскулярная жировая ткань, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

Abstract

A significant number of research findings has confirmed a negative effect of visceral obesity - as a component of metabolic syndrome- at cardiovascular risks. Along with other local depots of visceral adipose tissue, its perivascular compartment attracts researchers' specific attention because of its potential to influence the cardiometabolic risk. The given article analyzes properties of perivascular adipose tissue and its effects. Perivascular adipose tissue directly affects vascular walls, being one of risk factors in developing cardiovascular diseases and in their progressing. In healthy subjects, perivascular adipose tissue maintains normal hemodynamic and metabolic processes in blood vascular walls. However, in pathophysiological states the production of vasoactive substances increases, thus leading to structural changes in vascular walls and, as a result, to worsening cardiovascular diseases. Modern techniques of non-invasive assessment of perivascular adipose tissue allows to make a comprehensive analysis of adipose tissue state at a given location as a chain of pathogenesis of cardiovascular diseases. However, the absence of standard limits and the absence of unified algorithm for quantitative assessment of ectopic fat depots put new challenges to researchers.

Key words: perivascular adipose tissue, multispiral computed tomography, magnetic resonance tomography

Ссылка для цитирования: Коков А.Н., Брель Н.К., Масенко В.Л., Дылева Ю.А., Груздева О.В. Периваскулярная жировая ткань и методы ее неинвазивной оценки. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 115-122.

Несмотря на развитие и внедрение новых медицинских технологий диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смертность от болезней системы кровообращения по-прежнему занимает лидирующие позиции среди причин смерти как в России, так и во всем мире. На этом фоне рост распространенности метаболического синдрома и ожирения вызывает значительное увеличение затрат здравоохранения, сопряженных с данными ко-

морбидными патологиями [1]. Результаты проведенных за последние десятилетия мультицентровых эпидемиологических исследований указывают на достоверную связь ожирения с риском развития инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа (СД2), артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда, застойной сердечной недостаточностью, а также внезапной сосудистой смертью [2].

Однако, несмотря на то, что ожирение является признанным модифицируемым фактором риска ССЗ, у больных с избыточной массой тела отмечается варибельность метаболического профиля, а также степени взаимосвязи индекса массы тела (ИМТ) с сердечно-сосудистым риском. Избыточная жировая ткань в организме накапливается не только в подкожной жировой клетчатке, являющейся типичной локализацией депонирования, но и в эктопических жировых депо. Доказанное негативное влияние абдоминального висцерального жира на развитие метаболического синдрома и прогрессирование атеросклеротического поражения сосудистой стенки указывает на то, что именно характер распределения жировой ткани в организме является более значимым фактором риска развития ССЗ, чем феномен ожирения в целом [3]. Таким образом, дифференцированный подход к оценке жировой ткани, с учетом локализации и выраженности того или иного депо, представляется целесообразным и обоснованным.

На основании превалирующего патофизиологического механизма влияния на организм принято условное разделение эктопических жировых депо на две группы: группа 1 - представлена компартментами жировой ткани с преимущественным системным воздействием (висцеральная жировая ткань (ВЖТ), жировая ткань паренхимы печени и в мышцах); группа 2 - эктопические жировые депо с локальными эффектами (периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ), миокардиальный стеатоз, жировая ткань в проекции почечного синуса, а также паракардиальная жировая ткань, включая ее перикардиальный и эпикардиальный компоненты) [4].

Взаимосвязь жировых депо между собой обусловлена общими патогенетическими механизмами развития адипоцитов различной локализации и действия гуморальных факторов, оказывающих влияние на накопление жировой ткани. На выраженность того или иного эктопического жирового депо оказывает влияние множество факторов, включая факторы кардиометаболического риска и особенности фенотипа.

Изучение количественных данных, характеризующих выраженность эктопического ожирения, позволило установить прямую связь между стеатозом печени и объемом ВЖТ, перикардиальной и эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ). Кроме того, избыточная ЭЖТ является предиктором изменения структуры и функции левого желудочка на фоне жировой дистрофии печени и увеличения объема ВЖТ [5]. По данным J.J. Lee и соавт., при сопоставлении всех эктопических депо ВЖТ наиболее сильно коррелировала с внутригрудной, паракардиальной, парааортальной (ПАЖТ) и пара-

пельвикальной жировой тканью. Однако высокий риск кардиометаболических нарушений, по данным этого исследования, ассоциировался только с сочетанным увеличением ВЖТ и ПАЖТ. Также была выявлена прямая связь объема подкожной и внутривисцеральной жировой ткани с факторами риска, связанными с дислипидемией и АГ [6]. Полученные данные демонстрируют варибельность ассоциации вариантов распределения жировой ткани с риском развития неблагоприятных событий, связанных с поражением сердечно-сосудистой системы.

Сосудистая стенка артериального русла представляет собой сложную систему с определенными особенностями адаптации к метаболическим и гемодинамическим требованиям конкретного органа. Большинство кровеносных сосудов окружены функционально уникальным и специализированным компонентом ВЖТ, за исключением интракраниальных артерий [7]. В настоящее время местное воздействие эктопических жировых депо на развитие морфологического субстрата атеросклеротического поражения стенки артерий, непосредственно прилежащих к скоплению ВЖТ, остается предметом дискуссии. Дифференцировать местное воздействие периваскулярных адипоцитов на эндотелий и метаболические эффекты ВЖТ довольно сложно. Высокая степень корреляции количества ПАЖТ на уровне грудного и брюшного отделов аорты с ВЖТ, подкожной жировой тканью, а также с такими антропометрическими параметрами, как ИМТ и окружность талии, в исследовании С.L. Schlett и соавт. позволила предположить, что имеет место сочетанное системное влияние ВЖТ на сосудистую стенку [8]. Наличие прямой взаимосвязи накопления жировой ткани паренхимой печени с прогрессированием кальциноза на уровне брюшного отдела аорты объясняется выработкой адипоцитами печени адипокинов и провоспалительных цитокинов, проатерогенный эффект которых реализуется через воздействие на клетки эндотелия, запускающее каскад воспалительного ответа с поражением аорты. Но в то же время для ВЖТ подобный эффект не прослеживается и убедительная связь абдоминального висцерального ожирения и кальцификации аорты отсутствует. Однако при увеличении ПАЖТ отмечается значительное прогрессирование атероматозных изменений аорты с формированием выраженного кальциноза [9].

При исследовании ЭЖТ у пациентов сплошной выборки, в том числе по ходу коронарных артерий, не выявлено связи с кальцинозом коронарных артерий и атеросклеротическим поражением. Но у пациентов с низким ИМТ и многососудистым поражением коронарного русла, верифицирован-

ным по данным ангиографии, отмечена достоверно большая толщина ЭЖТ с преобладанием ее массива по ходу коронарных артерий. Аналогичная закономерность распределения ЭЖТ отмечена и у пациентов с высоким значением кальциевого индекса [10].

Результаты исследований функции периваскулярных адипоцитов указывают на то, что благодаря расположению в непосредственной близости от адвентициальной оболочки артерий большого, среднего и малого калибра, ПВЖТ является важным пара- и эндокринным органом кардиометаболической регуляции [11]. Адипоциты ПВЖТ ответственны за производство значительного количества биологически активных факторов с аутокринными и/или паракринными эффектами, модулирующими васкулярную функцию (вазоконстрикторы и вазодилататоры) и кардиометаболические эффекты [12]. К числу этих биологических агентов относят адипонектин, лептин и резистин, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкины (ИЛ), а также молекулы оксида азота и сероводород [13]. Однако следует отметить, что в зависимости от анатомической локализации ПВЖТ имеет достаточно значимые различия функционального статуса. Преобладание того или иного фенотипа адипоцитов позволяет выделить два типа жировой ткани, окружающей адвентицию сосуда – белую и бурую [14]. Феномен изменения фенотипа ПВЖТ в зависимости от анатомической локализации впервые был отмечен в опытах на грызунах и затем нашел подтверждение и в исследованиях человеческого секционного и биопсионного материала [15]. Отмечено, что ПВЖТ, окружающая грудную аорту, представлена адипоцитами бурой жировой ткани, в которых, помимо небольшого количества липидных капель, отмечается высокое содержание митохондрий и, как следствие, высокий уровень экспрессии термогенных генов [16]. Жировая ткань, окружающая мезентериальные сосуды, преимущественно представлена адипоцитами белой жировой ткани. Для адипоцитов данной локализации характерно наличие относительно больших липидных капель, низкого содержания митохондрий. Клетки белой жировой ткани имеют относительно низкий уровень митохондриального разобщающего белка термогенина, обеспечивающего механизм быстрого окисления питательных веществ с низкой интенсивностью фосфорилирования [17]. Смешанный фенотип в виде сочетания адипоцитов белой и бурой жировой ткани обычно встречается периваскулярно периферическому артериальному руслу и наиболее значимо представлен ЭЖТ по ходу коронарных артерий [18]. Фенотипические особенности ПВЖТ с достоверными различиями в функци-

ональном аспекте с разнонаправленными ауто- и паракринными эффектами определяют необходимость дифференцированного подхода к изучению периваскулярного жирового депо в зависимости от его локализации. В связи с чем следует более подробно рассмотреть отдельные анатомические компартменты периваскулярного жира.

Парааортальная жировая ткань

ПАЖТ из всех периваскулярных жировых компартментов является наиболее массивным скоплением адипоцитов по ходу артериального русла. Охватывая по периметру адвентициальную оболочку аорты на всем протяжении, жировая ткань, с одной стороны, обеспечивает изолирующую функцию, с другой - обеспечивает антиконтрактильный эффект. Ввиду анатомического расположения аорты при изучении этого жирового депо принципиально важно выделять ПАЖТ, окружающую грудную аорту, и ПАЖТ брюшного отдела [19]. Эволюционная функция бурой жировой ткани обусловлена необходимостью терморегуляции. Кроме того, в ряде исследований у людей отмечены протективные свойства ПАЖТ, направленные на уменьшение провоспалительной и проатерогенной активности цитокинов [20]. В ходе Framingham Heart Study увеличение объема ПАЖТ на уровне грудного отдела у лиц с ожирением было ассоциировано с высоким риском ССЗ и низким уровнем липопротеидов высокой плотности, а также была выявлена взаимосвязь объема ПАЖТ, ИМТ, окружности талии с наличием АГ [21]. Объем ПАЖТ на уровне грудного отдела аорты ассоциирован с кальцификацией стенки брюшного отдела аорты и коронарных артерий у пациентов с абдоминальным типом ожирения и инсулинорезистентностью [22]. Курение также связано с увеличением объема ПАЖТ на уровне грудного отдела аорты и низким уровнем липопротеидов высокой плотности у лиц с нормальной массой тела независимо от пола и возраста [23]. В исследовании С.С. Фох и соавт. была выявлена взаимосвязь ПАЖТ на уровне грудного отдела аорты с перемежающейся хромотой и низким лодыжечно-плечевым индексом систолического артериального давления (ЛПИ). При количественной оценке ПАЖТ отношение шансов для низкого ЛПИ составило 1.79 (95% доверительный интервал 1.4-2.3; $p < 0.01$). Корректировка результатов с учетом ВЖТ и ИМТ практически не повлияла на исходные данные. При этом связи ИМТ с низким ЛПИ и перемежающейся хромотой не выявлено [24]. Таким образом, системное воспаление и резистентность к инсулину могут приводить к сдвигу в секреторной активности жировой ткани от противовоспалительного и антиатерогенного к провос-

палительному и проатерогенному профилю. Более того, взаимодействие между бурой ПАЖТ и сосудистой системой носит обоюдно направленный характер.

ПАЖТ на уровне брюшного отдела аорты сходна по своим свойствам с абдоминальной ВЖТ [14], для которой характерно преобладание адипоцитов белой жировой ткани. ПАЖТ на уровне брюшной аорты вырабатывает множество высокоактивных веществ, таких как ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- α , лептин и многие другие. На фоне окислительного стресса и гипоксии, возникающих вследствие ожирения, происходит усиление выработки вазоактивных веществ ПВЖТ. Запуск регионального каскада воспаления на фоне атеросклероза стенки брюшной аорты потенцирует выработку прилежащей жировой тканью провоспалительных цитокинов, что усугубляет развитие атероматозных изменений.

С учетом вероятного локального провоспалительного воздействия не только на эндотелий аорты, но и на мышечную стенку ряд авторов указывают на связь увеличения объема ПАЖТ с развитием аневризматического расширения брюшного отдела аорты [23]. В исследовании M. Dias-Neto и соавт. отмечено достоверное утолщение слоя ПАЖТ по ходу брюшной аорты у пациентов с аневризматическим расширением аорты на этом уровне с учетом поправки на другие факторы риска. Таким образом, авторы предполагают, что именно увеличение количества жировой ткани данной локализации приводит к развитию аневризмы брюшной аорты за счет паракринных и эндокринных эффектов [24].

Перикоронарная и эпикардиальная жировая ткань

Сердце, как и другие анатомические структуры средостения, располагается в окружении жировой клетчатки. Понятие «паракардиальная жировая ткань» несколько обобщено, и на практике довольно сложно четко ограничить зону жировой клетчатки средостения, соответствующую данному определению. Учитывая анатомическое расположение и эмбриологические этапы развития, можно выделить два основных компартмента паракардиальной жировой ткани, характеризующихся определенными свойствами и функциональными особенностями. Перикардиальная жировая ткань располагается поверх наружной поверхности париетального листка перикарда и не имеет определенной внешней анатомической границы [25]. Состоящая преимущественно из белой жировой ткани, перикардиальная клетчатка в большей степени обладает системным паракринным эффектом. Так, в исследовании D. Deу и соавт. было показано, что объем па-

ракардиальной жировой ткани можно рассматривать как один из факторов сердечно-сосудистого риска, наряду с площадью ВЖТ [26].

Однако если перикардиальная жировая ткань за счет продукции биологически активных провоспалительных модуляторов играет роль системного паракринного органа, то для ЭЖТ характерна смешанная функция. Жировая ткань, располагающаяся между внутренней поверхностью висцерального листка перикарда и эпикардиальным слоем миокарда, аналогично периваскулярной ткани выполняет функцию изолирующего и амортизирующего субстрата [27]. Благодаря интимному прилеганию к сердечной мышце ЭЖТ оказывает непосредственное региональное провоспалительное воздействие на миокард. Выраженность кардиофиброза напрямую связана с увеличением толщины слоя ЭЖТ у пациентов через год после перенесенного инфаркта миокарда и сочетается с повышением уровня интерлейкина-33. Увеличение толщины ЭЖТ также ассоциируется с дисбалансом адипокина, повышенными уровнями лептина и низкими уровнями адипонектина в ранний постинфарктный период [28].

Совершенно логично сочетание метаболического синдрома с гипертрофией ЭЖТ у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Но данные ряда исследований свидетельствуют о достоверном увеличении толщины ЭЖТ у курящих пациентов без связи с сахарным диабетом, избыточной массой тела и висцеральным ожирением [29].

Изучение влияния толщины ЭЖТ на развитие будущих конечных точек (изменение класса стенокардии на более высокий, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть) в исследовании M. Possner и соавт. показало, что абсолютные значения объема ЭЖТ были достоверно выше у лиц с прогрессирующими дефектами перфузии миокарда левого желудочка по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Объем ЭЖТ напрямую связан с развитием неблагоприятных коронарных событий и наряду с известными факторами может быть использован в стратификации сердечно-сосудистого риска [30].

Периваскулярный компонент ЭЖТ, непосредственно окружающий коронарные артерии, в настоящее время является предметом изучения с позиции оценки его роли в атерогенезе. Однако в литературе продолжают споры, обусловленные особенностями морфологии и сложностью верификации данного компонента на фоне ЭЖТ.

Гистологические исследования на грызунах указывают на преобладание адипоцитов бурой жировой ткани по ходу коронарных артерий. Тогда как у людей отмечается значительно большее ко-

личество адипоцитов белой жировой ткани [31]. С учетом доказанной связи белой жировой ткани с метаболизмом сфинголипидов роль перикоронарной жировой ткани (ПКЖТ) в атерогенезе коронарного русла предстает высоковероятной [32]. В рамках исследования The Heinz Nixdorf Recall Study была выявлена взаимосвязь ПКЖТ с развитием коронарных событий независимо от классических факторов сердечно-сосудистого риска. В исследовании А.А. Mahabadi и соавт. было продемонстрировано значительное преобладание ЭЖТ (в том числе ее перикоронарного компонента) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, по сравнению с группой лиц без инфаркта миокарда [33]. Гемодинамически значимые стенозы и выраженный кальциноз коронарных артерий в когорте пациентов с СД2 ассоциируются с увеличением толщины ЭЖТ и ПКЖТ [34]. Взаимосвязь количества ПКЖТ с висцеральным ожирением, компонентами метаболического синдрома, кальцинозом коронарных артерий, а также с факторами риска ИБС наглядно указывает на необходимость комплексного подхода к оценке висцерального ожирения в целом и ПКЖТ [35].

Жировая ткань в проекции почечного синуса

Еще одним важным в функциональном плане депо висцерального жира со значимым локальным воздействием на сосудистую стенку является жировая ткань в проекции почечного синуса. Она окружает почечные артерию, вену, лимфатические сосуды, таким образом, данный жировой компартмент можно отнести к ПВЖТ. Морфологической особенностью жира данной локализации является то, что преимущественно он представлен адипоцитами бурой жировой ткани [36]. Но, несмотря на то, что имеются данные о прокрейтивных эффектах бурой жировой ткани в проекции почечного синуса за счет подавления выработки провоспалительных факторов эндотелиальных клеток и подоцитов, большинство авторов отмечают ее негативное влияние [11]. Увеличение количества жировой ткани в проекции почечного синуса оказывает механическое давление на такие структуры, как почечные артерия и вена, лимфатический сосуд, а также мочеточник. Тем самым это ведет к увеличению гидростатического давления, а также активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), что приводит к развитию АГ, инсулинорезистентности, а также прогрессированию атеросклероза [37]. В дальнейших исследованиях была отмечена связь повышенной массы жировой ткани почечного синуса с АГ при СД2 [38]. По данным японских авторов, увеличение объема жировой ткани в почеч-

ном синусе является предиктором быстрого прогрессирования атеросклероза, АГ, а также коронарной кальцификации [39].

Методы визуализации и количественной оценки периваскулярной жировой ткани

На начальных этапах изучения периваскулярной жировой ткани использовали лишь данные гистологического анализа, биохимические и иммуноферментные методики. Однако последующие исследования потребовали проведения целенаправленной прижизненной и желательной неинвазивной верификации жировой ткани вокруг сосудистой стенки с качественной и количественной оценкой. Развитие методов лучевой диагностики позволило в большей мере ответить на эти запросы фундаментальной науки. Количественная оценка эктопического жира в сочетании с возможностью морфологического анализа патологических изменений сердечно-сосудистой системы дает возможность детального изучения локальных патофизиологических механизмов воздействия периваскулярного жира на сосудистую стенку.

Из всех лучевых методик ультразвуковая диагностика зарекомендовала себя как наиболее доступный метод. Сонографические методики позволяют проводить количественную оценку таких эктопических жировых депо, как абдоминальное висцеральное, эпикардальное, а также измерить количество жировой ткани в проекции почечного синуса. Толщину ЭЖТ можно измерить на свободной стенке правого желудочка датчиком из парастернального доступа [40]. Несомненное достоинство данного метода диагностики в доступности, отсутствии противопоказаний и возможности использования в качестве скрининга. Возможности методики ограничены высоким уровнем операторозависимости, наличием акустического окна. Данная методика не позволяет проводить достоверную количественную оценку периваскулярного, парааортального и перикоронарного жирового депо.

Компьютерная томография (КТ) в настоящее время широко используется для анатомической и структурной оценки на основании разницы рентгеновской плотности тканей организма. Данный метод зарекомендовал себя в качестве «золотого стандарта» количественной оценки жировых депо любой локализации благодаря высокой точности и воспроизводимости. Визуализация листков перикарда позволяет дифференцировать ЭЖТ от остального жирового комплекса средостения и не только выполнить линейные измерения, но и провести волюметрическую оценку ЭЖТ. Субмиллиметровая пространственная разрешающая способность метода КТ в сочетании

с КТ-коронароангиографией дает возможность изучения непосредственного влияния периваскулярных адипоцитов на структурные изменения стенки и атеросклеротический субстрат коронарных артерий. Следует отметить, что именно результаты КТ указали на феномен отсутствия атеросклеротических изменений в области «мышечных мостиков» коронарных артерий, лишенных непосредственного воздействия периваскулярного жира.

Однако множество существующих и используемых подходов к выделению зоны интереса и различные способы расчета количественных показателей жировых депо создают некоторый сумбур в стандартизации и определении нормативных показателей. Отсутствие унифицированного метода оценки зачастую не позволяет достоверно соотносить абсолютные значения результатов, полученных разными исследователями. Но, несмотря на это, метод рентгеновской КТ, несомненно, является высокоинформативным инструментом диагностики периваскулярного ожирения и методом, позволяющим достоверно оценить динамику периваскулярного липогенеза. Существенным недостатком КТ, несмотря на развитие низкодозовых методик сканирования, остается лучевая нагрузка на пациента.

Методом, не уступающим в информативности КТ, при этом не оказывающим негативного воздействия в виде рентгеновского излучения, является магнитно-резонансная томография (МРТ). За последние несколько лет МРТ стала надежным методом верификации жировой ткани и оценки ее распределения во всем организме [41]. Разработка и внедрение в практику метода МРТ на основе химического сдвига с улучшенным качеством разделения сигнала от жировой ткани и воды поставили данный метод на один уровень с КТ [42]. Возможности МРТ с высокой разрешающей способностью активно используются в исследованиях количественной оценки депонирования жира в области брюшной полости, вокруг аорты и сердца [43]. МРТ высокого разрешения также используется для количественного определения ПВЖТ вокруг артерий, например жировой ткани, окружающей сонные артерии [44]. Отсутствие ионизирующего излучения МРТ позволяет безопасно проводить повторные сканирования и морфометрию жировых депо в проспективных исследованиях. Таким образом, МРТ является безопасным и практичным методом для определения ожирения даже у детей [45]. Определенными недостатками использования МРТ является более длительное по сравнению с КТ время получения изображения и чувствительность магнитного поля к материалам с ферромаг-

нетическими свойствами, находящимся в теле пациента.

Современные неинвазивные инструментальные подходы к верификации и количественной оценке жировой ткани позволяют с уверенностью использовать их в исследовательском процессе изучения роли эктопических жировых депо в стратификации кардиометаболического риска. Развитие технологий сканирования с использованием МР-спектроскопии открывает дальнейшие перспективы в изучении периваскулярного компартмента ВЖТ с позиции не только количественной оценки, но и возможности детального изучения структуры на молекулярном уровне.

Заключение

В настоящее время взаимосвязь ПВЖТ и течения заболеваний сердечно-сосудистой системы является неоспоримым фактом. Однако далеко не все механизмы и эффекты влияния доказаны, а некоторые до сих пор остаются спорными. Применение современных лучевых методик позволило более детально взглянуть на проблему формирования эктопических жировых депо, а также выявить некоторые закономерности распределения жировой ткани в организме человека. Несмотря на большое количество проводимых исследований, направленных на изучение эктопических жировых депо в целом и ПВЖТ в частности, все еще отсутствуют общепринятые нормативные значения количественной оценки. Определение пороговых значений для ПВЖТ является необходимым условием для понимания истинных механизмов ее влияния на сердечно-сосудистую систему.

Финансирование:

Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Литература

1. Trujillo M. E., Scherer P. E. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease // *Endocrine reviews*. – 2006. – V. 27. – №. 7. – P. 762-778. doi:10.1210/er.2006-0033.
2. Henry P. et al. Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality // *Hypertension*. – 2002. – V. 40. – №. 4. – P. 458-463. doi: 10.1161/01.hyp.0000032853.95690.26
3. Ghazizadeh H. et al. Association between obesity categories with cardiovascular disease and its related risk factors in the MASHAD cohort study population // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2020. – V. 34. – №. 5. – P. e23160. doi: 10.1002/jcla.23160
4. Britton K. A., Fox C. S. Ectopic fat depots and cardiovascular disease // *Circulation*. – 2011. – V. 124. – №. 24. – P. e837-e841. doi:10.1161/circulationaha.111.077602
5. Granèr M. et al. Ectopic fat depots and left ventricular function

- in nondiabetic men with nonalcoholic fatty liver disease // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2015. – V. 8. – №. 1. – P. e001979. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.001979.
6. Lee J. J. et al. Visceral and intrahepatic fat are associated with cardiometabolic risk factors above other ectopic fat depots: the Framingham Heart Study // *The American journal of medicine*. – 2018. – V. 131. – №. 6. – P. 684-692. e12. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.002.
7. Gil-Ortega M. et al. Regional differences in perivascular adipose tissue impacting vascular homeostasis // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – V. 26. – №. 7. – P. 367-375. doi:10.1016/j.tem.2015.04.003.
8. Nattenmueller J. et al. CT-based compartmental quantification of adipose tissue versus body metrics in colorectal cancer patients // *European radiology*. – 2016. – V. 26. – №. 11. – P. 4131-4140. doi: 10.1007/s00330-016-4231-8
9. Kuipers A. L. et al. Association of ectopic fat with abdominal aorto-iliac and coronary artery calcification in african ancestry men // *Atherosclerosis*. – 2017. – V. 263. – P. 198-204. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.030.
10. Gorter P. M. et al. Relation of epicardial and pericoronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography // *The American journal of cardiology*. – 2008. – V. 102. – №. 4. – P. 380-385. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.
11. Siegel-Axel D. I., Häring H. U. Perivascular adipose tissue: a unique fat compartment relevant for the cardiometabolic syndrome // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2016. – V. 17. – №. 1. – P. 51-60. doi:10.1007/s11154-016-9346-3.
12. Almagro T. A. M. et al. Perivascular fat, AMP activated protein kinase and vascular diseases // *British Journal of Pharmacology*. – 2014. – V. 171. – №. 3. – P. 595-617. doi:10.1111/bph.12479.
13. Szasz T., Webb R. C. Perivascular adipose tissue: more than just structural support // *Clinical science*. – 2012. – V. 122. – №. 1. – P. 1-12. doi:10.1042/CS20110151.
14. Padilla J. et al. Divergent phenotype of rat thoracic and abdominal perivascular adipose tissues // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2013. – V. 304. – №. 7. – P. R543-R552. doi:10.1152/ajpregu.00567.2012.
15. Payne G. A. et al. Periadventitial adipose tissue impairs coronary endothelial function via PKC- δ -dependent phosphorylation of nitric oxide synthase // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2009. – V. 297. – №. 1. – P. H460 - H465. doi:10.1152/ajpheart.00116.2009.
16. Contreras G. A. et al. Periparturient lipolysis and oxylipid biosynthesis in bovine adipose tissues // *PloS one*. – 2017. – V. 12. – №. 12. – P. e0188621. doi:10.1371/journal.pone.0188621.
17. Gálvez-Prieto B. et al. Comparative expression analysis of the renin-angiotensin system components between white and brown perivascular adipose tissue // *Journal of Endocrinology*. – 2008. – V. 197. – №. 1. – P. 55-64. doi:10.1677/JOE-07-0284.
18. Lian X., Gollasch M. A clinical perspective: contribution of dysfunctional perivascular adipose tissue (PVAT) to cardiovascular risk // *Current hypertension reports*. – 2016. – V. 18. – №. 11. – P. 82. doi:10.1007/s11906-016-0692-z.
19. Matthias A. et al. Characterization of perfused periaortic brown adipose tissue from the rat // *Canadian journal of physiology and pharmacology*. – 1994. – V. 72. – №. 4. – P. 344-352.
20. Be towski J. et al. Hydrogen-sulfide-mediated vasodilatory effect of nucleoside 5'-monophosphorothioates in perivascular adipose tissue // *Canadian journal of physiology and pharmacology*. – 2015. – V. 93. – №. 7. – P. 585-595. doi:10.1139/cjpp-2014-0543.
21. Britton K. A. et al. Prevalence, Distribution, and Risk Factor Correlates of High Thoracic Periaortic Fat in the Framingham Heart Study // *Journal of the American Heart Association*. – 2012. – V. 1. – №. 6. – P. e004200. doi: 10.1161/JAHA.112.004200.
22. Lehman S. J. et al. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: the Framingham Heart Study // *Atherosclerosis*. – 2010. – V. 210. – №. 2. – P. 656-661. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.007.
23. Fox C. S. et al. Periaortic fat deposition is associated with peripheral arterial disease: the Framingham heart study // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. – 2010. – V. 3. – №. 5. – P. 515-519. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.
24. Dias-Neto M. et al. High density of periaortic adipose tissue in abdominal aortic aneurysm // *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. – 2018. – V. 56. – №. 5. – P. 663-671. doi:10.1016/j.ejvs.2018.07.008.
25. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in endocrine and metabolic diseases // *Endocrine*. – 2014. – V. 46. – №. 1. – P. 8-15. doi:10.1007/s12020-013-0099-4.
26. Dey D. et al. Automated quantitation of pericardiac fat from noncontrast CT // *Investigative radiology*. – 2008. – V. 43. – №. 2. – P. 145-153. doi: 10.1097/RLI.0b013e31815a054a.
27. Rabkin S. W. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity // *Obesity reviews*. – 2007. – V. 8. – №. 3. – P. 253-261. doi:10.1111/j.1467-789X.2006.00293.x.
28. Gruzdeva O. et al. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adiponectin indicator profiles post-myocardial infarction // *Cardiovascular diabetology*. – 2018. – V. 17. – №. 1. – P. 40. doi: 10.1186/s12933-018-0679-y.
29. Коков А. Н. и др. Количественная оценка висцерального жирового депо у больных ишемической болезнью сердца с использованием современных томографических методик // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2017. – Т. 6. – №. 3. [Kokov A.N. et al. Quantitative assessment of visceral adipose depot in patients with ischemic heart disease by using of modern tomographic methods. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. – 2017. – V. 6. – №. 3. – P. 113-119. In Russian]. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-3-113-119.
30. Possner M. et al. Quantification of epicardial and intrathoracic fat volume does not provide an added prognostic value as an adjunct to coronary artery calcium score and myocardial perfusion single-photon emission computed tomography // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. – 2016. – V. 17. – №. 8. – P. 885-891. doi:10.1093/ehjci/jev209.
31. Chatterjee T. K. et al. Human coronary artery perivascular adipocytes overexpress genes responsible for regulating vascular morphology, inflammation, and hemostasis // *Physiological genomics*. – 2013. – V. 45. – №. 16. – P. 697-709. doi:10.1152/physiolgenomics.00042.2013.
32. Gaborit B. et al. Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, peri-ventricular, or peri-coronary location // *Cardiovascular research*. – 2015. – V. 108. – №. 1. – P. 62-73. doi:10.1093/cvr/cvv208.
33. Mahabadi A. A. et al. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study // *European heart journal*. – 2009. – V. 30. – №. 7. – P. 850-856. doi:10.1093/eurheartj/ehn573.
34. Demircelik M. B. et al. Epicardial adipose tissue and pericoronary fat thickness measured with 64-multidetector computed tomography: potential predictors of the severity of coronary artery disease // *Clinics*. – 2014. – V. 69. – №. 6. – P. 388-392. doi: 10.6061/clinics/2014(06)04.
35. Fitzgibbons T. P., Czech M. P. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – V. 3. – №. 2. – P. e000582. doi:10.1161/JAHA.113.000582.
36. Nagano G. et al. Activation of classical brown adipocytes in the adult human perirenal depot is highly correlated with PRDM16-EHMT1 complex expression // *PloS one*. – 2015. – V. 10. – №. 3. – P. e0122584. doi: 10.1371/journal.pone.0122584.

37. Favre G. et al. Perirenal fat thickness measured with computed tomography is a reliable estimate of perirenal fat mass // *PLoS One*. – 2017. – V. 12. – №. 4. – P. e0175561. doi: 10.1371/journal.pone.0175561
38. Foster M. C. et al. Fatty kidney, hypertension, and chronic kidney disease: the Framingham Heart Study // *Hypertension*. – 2011. – V. 58. – №. 5. – P. 784-790. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175315.
39. Murakami Y. et al. Renal sinus fat volume on computed tomography in middle-aged patients at risk for cardiovascular disease and its association with coronary artery calcification // *Atherosclerosis*. – 2016. – V. 246. – P. 374-381. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.014.
40. Iacobellis G. et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction // *Obesity research*. – 2003. – V. 11. – №. 2. – P. 304-310. doi:10.1038/oby.2003.45.
41. Machann J. et al. Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI // *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2005. – V. 21. – №. 4. – P. 455-462. doi:10.1002/jmri.20292.
42. Reeder S. B. et al. Water-fat separation with IDEAL gradient echo imaging // *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2007. – V. 25. – №. 3. – P. 644-652. doi:10.1002/jmri.20831.
43. Hu H. H., Nayak K. S., Goran M. I. Assessment of abdominal adipose tissue and organ fat content by magnetic resonance imaging // *obesity reviews*. – 2011. – V. 12. – №. 5. – P. e504-e515. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00824.x.
44. Lastra G., Manrique C. Perivascular adipose tissue, inflammation and insulin resistance: link to vascular dysfunction and cardiovascular disease // *Hormone molecular biology and clinical investigation*. – 2015. – V. 22. – №. 1. – P. 19-26. doi: 10.1515/hmbci-2015-0010
45. Franz D. et al. Magnetic Resonance Imaging of Adipose Tissue in Metabolic Dysfunction // *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. – Georg Thieme Verlag KG, 2018. – V. 190. – №. 12. – P. 1121-1130. doi: 10.1055/a-0612-8006

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В ПЕДИАТРИИ

М.А. Хан^{1,2,3*}, Е.В. Гусакова^{1,4}, И.И. Иванова¹, Е.В. Филатова¹, М.С. Петрова⁵

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

²Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины,

³ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова», Москва,

⁴ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва,

⁵Главное медицинское управление УД Президента РФ, Москва

MODERN TECHNOLOGIES OF MEDICAL REHABILITATION IN PEDIATRICS

M.A Khan^{1,2,3*}, E.V. Gusakova^{1,4}, I.I. Ivanova¹, E.V. Filatova¹, M.S. Petrova⁵

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

²Moscow Scientific Practical Center of Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia

³Filatov Children's Hospital, Moscow, Russia

⁴Central Clinical Hospital with Outpatient Health Center, Moscow, Russia

⁵Main Medical Department of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: 605701@mai.l.ru

Аннотация

Развитие медицинской реабилитации является одним из ведущих направлений отечественной педиатрии. Эффективность реабилитационных мероприятий во многом зависит от оптимального выбора не только лекарственных, но и немедикаментозных технологий. В статье представлен обзор научно обоснованных инновационных методов аппаратной физиотерапии, бальнеотерапии, грязелечения, мануальной терапии, рефлексотерапии, лечебной физкультуры и психотерапии, эффективность которых в комплексной медицинской реабилитации детей с различными заболеваниями определена с позиций доказательной медицины. Представленные технологии основаны на применении низких интенсивностей, щадящих и наиболее физиологичных параметров воздействия, что позволяет уменьшить энергетическую нагрузку на детский организм.

Ключевые слова: медицинская реабилитация, дети, физиотерапия, кинезотерапия, природные физические факторы.

Abstract

Medical rehabilitation is one of the leading directions in Russian pediatrics. Rehabilitation effectiveness depends on the optimal choice of both medical preparations and non-medicamentous modalities. The article reviews evidence-based innovative methods of apparatus physiotherapy, balneotherapy, peloid therapy, manual therapy, reflexotherapy, kinesitherapy and psychotherapy. The discussed technologies use low intensities, which are sparing and mostly physiological to the organism; thus, reducing the energetic loading at the child's body.

Key words: medical rehabilitation, children, apparatus physiotherapy, kinesitherapy, natural physical factors

Ссылка для цитирования: Хан М.А., Гусакова Е.В., Иванова И.И., Филатова Е.В., Петрова М.С. Современные технологии медицинской реабилитации в педиатрии. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 123-128.

Физическая терапия и ее принципы занимают главенствующее место в медицинской реабилитации детей. В настоящее время обоснован широкий спектр лекарственных и немедикаментозных технологий медицинской реабилитации: природные физические факторы (бальнео-, пелоидо-, климатотерапия), физиотерапия, массаж, ЛФК, мануальная терапия, рефлексотерапия, лечебное и профилактическое питание, психотерапия, эрготерапия [1,2].

Достижением отечественной педиатрии является широкое и активное использование технологии физиотерапии в реабилитационном процессе.

За последние годы достигнуты существенные успехи в развитии детской физиотерапии:

научно обоснован широкий спектр естественных и искусственных физических факторов для медицинской реабилитации;

изучен механизм формирования лечебного действия новых для педиатрии методов физиотерапии;

определены принципы выбора технологий физиотерапии с учетом анатомо-физиологических особенностей ребенка, периода заболевания и этапа медицинской реабилитации.

К числу чрезвычайно актуальных проблем детской физиотерапии относится обоснование воз-

возможности применения различных физических факторов в педиатрии с позиций доказательной медицины, в основе концепции которой лежит принцип использования только методов, эффективность и безопасность которых доказана в ходе проведения многоцентровых клинических исследований.

Актуальной проблемой детской физиотерапии являются принципы персонализированного подхода к применению физических факторов с учетом индивидуальных анатомо-физиологических особенностей ребенка

В последние годы проведено научное обоснование многих инновационных технологий физиотерапии в педиатрии: динамической электростимуляции, вазоактивной электростимуляции, транскраниальных воздействий (электростимуляция, магнитотерапия, микрополяризация), неселективной и селективной хромотерапии, низкочастотного электростатического поля, криовоздействия, высокоинтенсивной импульсной магнитной стимуляции.

Важным при применении методов физиотерапии в педиатрии является использование низких интенсивностей с целью более щадящего воздействия на функциональное состояние различных систем детского организма. Поэтому перспективными для педиатрии остаются импульсные воздействия, позволяющие уменьшить энергетическую нагрузку на организм ребенка [2].

В настоящее время разрабатываются модифицированные технологии известных импульсных токов (СМТ, ИТ), позволяющих в более щадящем режиме проводить электростимуляцию мышц детям раннего возраста.

К числу новых технологий импульсной терапии в педиатрии относится динамическая электростимуляция (ДЭНС), оказывающая биорезонансное и биорегулирующее действие. Преимуществом ДЭНС-терапии является наличие обратной биологической связи, идентичность импульса по форме и частоте импульсам нервных клеток, изменение параметров тока в зависимости от импеданса тканей в зоне воздействия. Доказана эффективность динамической электростимуляции при заболеваниях нервной системы, опорно-двигательного аппарата, органов дыхания, мочевой системы, болезнях глаза и его придаточного аппарата у детей. Сегодня расширяются возможности применения фактора с самого раннего возраста в связи с выпуском специальных аппаратов с низкоинтенсивными параметрами воздействия [1,3-5].

Селективная электростимуляция лимфоциркуляции и венозного оттока является новым методом вазоактивной электростимуляции, при которой

специфические импульсы действуют на гладкую мускулатуру стенок лимфатических и венозных сосудов, вызывая их сокращение, выраженное лимфодренирующее, противоотечное действие. Установлена высокая эффективность этого физического фактора при травматических повреждениях конечностей в раннем периоде после микрохирургических операций, что характеризуется уменьшением отека тканей уже после 1-й процедуры у 80% детей. По данным лазерной доплеровской флоуметрии отмечается улучшение микроциркуляции тканей, что проявляется увеличением индекса перфузионной сатурации кислорода в крови после 1-й процедуры и нормализацией этого показателя к 10-й процедуре [5,6].

Для расширения влияния на неврогенные механизмы формирования ряда заболеваний в педиатрии широко применяется нейротропная импульсная электротерапия в виде транскраниальной электростимуляции (ТЭС), в основе которой лежат асимметричные биполярные импульсы низкочастотного тока с частотой 77.5 Гц. Доказано, что под влиянием ТЭС достигается восстановление сосудистого тонуса, нормализация АД и вегетативной регуляции [5,7,8].

В современной физиотерапии, в том числе детской, особое значение придается импульсному бегущему магнитному полю, обладающему самым большим спектром биотропных параметров и имеющему наибольшую магнито-биологическую активность.

При включении в комплекс медицинской реабилитации детей с последствиями перинатального поражения ЦНС транскраниальной магнитотерапии отмечается ускорение темпов моторного и предречевого развития [9].

Транскраниальная микрополяризация (ТКМП) является инновационной физиотерапевтической технологией, позволяющей направленно изменять функциональное состояние ЦНС, воздействовать не только на корковые структуры, находящиеся в подэлектродном пространстве, но и на состояние глубоко расположенных структур. Под влиянием ТКМП у детей с двигательными нарушениями наблюдается улучшение показателей зрительно-пространственной ориентации, социально-бытовых навыков, снижение числа судорожных приступов [10].

В настоящее время аппараты, генерирующие магнитное поле в щадящем импульсном режиме, позволяют более широко использовать фактор в педиатрии с целью уменьшения энергетической нагрузки на детский организм.

В рамках проведенных исследований установлена эффективность применения низкочастотной

импульсной магнитотерапии при сколиозе, нарушении осанки, компрессионных переломах позвоночника, травматических артритах, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей [1,2].

К числу современных технологий магнитотерапии относится высокоинтенсивная импульсная магнитная стимуляция, оказывающая более активное возбуждающее действие на состояние нервно-мышечного аппарата, чем электростимуляция.

Высокая частота посттравматических повреждений периферических нервов (до 35% в структуре заболеваний периферической нервной системы) обосновывает необходимость применения высокоинтенсивной импульсной магнитотерапии у таких детей, что позволяет сократить сроки восстановления.

В настоящее время доказана целесообразность включения магнитной стимуляции в комплексное восстановительное лечение детей, оперированных по поводу сколиоза III – IV степени, что способствует повышению эффективности реабилитационных мероприятий [5,11].

Чрезвычайно важным направлением является развитие новых технологий светотерапии в педиатрии в виде полихроматического поляризованного света, селективной хромотерапии, оказывающих шадящее действие, что позволяет применять метод с первых дней жизни ребенка и расширяет возможности медицинской реабилитации новорожденных (желтуха новорожденных, омфалиты, отиты и др.). Особенно актуально применение поляризованного света в раннем периоде после кардиохирургических операций с целью профилактики и лечения послеоперационных осложнений [12].

Особое внимание в последние годы привлечено к видимому поляризованному свету, первичные механизмы действия которого связаны с феноменом специфической фотоакцепции и поляризации, что значительно увеличивает глубину проникновения видимого спектра. За последние годы разработаны технологии применения селективной хромотерапии у часто болеющих детей, как с лечебной, так и с профилактической целью. Определен спектр видимого излучения для купирования первых признаков острой респираторной инфекции в виде синего света на проекцию очагов воспаления в носоглотке и зеленого - паравертебрально на уровне шейного отдела позвоночника и область грудины [5,13].

Детям, часто болеющим острыми респираторными заболеваниями, с профилактической целью проводится селективная хромотерапия с применением голубого спектра на проекцию очагов хронической инфекции в носоглотке. При наличии функциональных нарушений вегетативной нерв-

ной системы таким детям дополнительно проводится воздействие зеленым спектром паравертебрально на шейно-воротниковую зону и область грудины [13].

Доказана эффективность зеленого спектра при бронхиальной астме у детей с локализацией воздействия на шейно-воротниковую зону, межлопаточную, поясничную и область проекции надпочечников при повышенном уровне тревожности и эмоциональной лабильности, что сопровождается снижением частоты или исчезновением приступообразного кашля, улучшением бронхиальной проходимости, уменьшением эмоциональной лабильности [14].

Импульсное низкочастотное электростатическое поле (ИНЭСП) является инновационной технологией, создающей глубокую резонансную вибрацию. Действующим фактором метода является сагиттальное возвратно-поступательное смещение подлежащих тканей тела пациента («глубокая осциляция тканей»), способствующее восстановлению эластичности и улучшению функционального состояния тканей, усилению локальной гемодинамики, микроциркуляции, улучшению транспорта интерстициальной жидкости [15].

Показана эффективность ИНЭСП при бронхиальной астме у детей, что проявлялось уменьшением бронхиальной обструкции на уровне периферических бронхов, исчезновением генерализованных вентиляционных нарушений, повышением уровня общей физической работоспособности. Это способствовало уменьшению объема лекарственных препаратов и продлению ремиссии заболевания. Клинические наблюдения и специальные исследования выявили благоприятное влияние ИНЭСП на функциональное состояние коленного сустава при посттравматической артралгии, мышц спины при сколиозе I-II степени, улучшение дренажной функции бронхов при муковисцидозе у детей [16, 17].

В педиатрической практике широко используются различные виды криотерапии: локальная воздушная ($T = -30^{\circ}\text{C}$), кондукционная криотерапия ($T = -10^{\circ}\text{C}$), криомассаж [1,2].

В настоящее время показана высокая эффективность локальной воздушной криотерапии при посттравматических состояниях, благодаря которой достигается более выраженное обезболивающее и миорелаксирующее действие.

Применение кондукционной криотерапии, особенно в сочетании с электростимуляцией области живота и мышц тазового дна, оказалось более результативным при хронических запорах у детей.

Перспективной технологией криотерапии с целью закаливания детей, часто болеющих ОРЗ, яв-

ляется криомассаж стоп, использование которого способствует снижению частоты острых респираторных вирусных инфекций в 2.5 раза [5,18].

Проблемы синергии в современной физиотерапии заслуживают самого пристального внимания и активных исследований, так как именно на синергичных явлениях базируются сочетанные методы физиотерапии.

Поэтому важнейшим направлением исследований детской физиотерапии является разработка и научное обоснование сочетанных (симультанных) воздействий, позволяющих усилить принцип синергизма, сократить сроки медицинской реабилитации, повысить эффективность.

В настоящее время установлена высокая эффективность галотерапии, оказывающей выраженное регидратирующее, дренирующее, муколитическое, противовоспалительное и саногенетическое действие. Разработка сочетанных технологий галотерапии с импульсным низкочастотным электростатическим полем, флаттер-терапией, магнито-терапией, ЛФК способствует значительному улучшению дренажной функции бронхов и сокращению сроков медицинской реабилитации детей с обструктивным бронхитом [19,20].

Важное значение в повышении эффективности реабилитационных мероприятий в педиатрии имеют природные физические факторы. Новые технологии доставки лечебных грязей расширили возможности применения пелоидотерапии во внекурортных условиях. Разработаны новые сочетанные технологии грязелечения в виде магнитофореза, ультрафонофореза, электрофореза грязевого раствора и т.д.

Новым видом теплолечения для педиатрии является аргиллотерапия. В настоящее время научно обоснована эффективность применения серой глины в комплексной реабилитации детей с заболеваниями органов дыхания, пищеварения и опорно-двигательного аппарата [2,5].

В последние годы вновь возрос интерес к псаммотерапии, что расширяет возможности применения технологий теплолечения в реабилитационных программах детей с различными заболеваниями [2].

Новым видом грязелечения являются препараты, получаемые из специально подобранных экологически чистых торфов, в которых гуминовые кислоты содержатся в активном состоянии. Исследования, проведенные у детей с посттравматической артропатией, показали, что применение подобных препаратов улучшает кровоснабжение параартикулярных тканей и способствует купированию спастико-ишемического синдрома [21].

Огромное значение в системе медицинской ре-

абилитации детей имеет бальнеотерапия, к числу актуальных проблем которой в педиатрии относится разработка новых, более щадящих технологий с учетом анатомо-физиологических особенностей ребенка. Исключение гидростатического давления воды позволяет оказывать более мягкое щадящее действие на детский организм, что определяет возможность применения этого метода у детей более раннего возраста и при наличии нарушений кардиореспираторной системы [22].

В настоящее время актуальным направлением развития лечебной физкультуры в педиатрии является внедрение высокоэффективных инновационных технологий кинезотерапии, прежде всего направленных на нейромышечную активацию [5]:

Vojta-терапия - метод, основанный на применении рефлекторных локомоций путем раздражения зон на теле ребенка;

метод КастильоМоралес - кинезотерапия при нарушениях функции глотания и речи, направленная на восстановление сенсорно-моторных и орорациальных навыков путем коммуникативного развития и физического воздействия;

дыхательная гимнастика по методике К. Шрот (Германия) с целью предупреждения прогрессирования сколиоза у детей;

ПНФ (PNF) (Герман Кабат, Маргарет Нотт) — методика проприоцептивного нейромышечного преодоления;

кинезиотейпирование.

В настоящее время создано высокотехнологичное многофункциональное оборудование — аппараты-роботы для механотерапии с биологической обратной связью.

Проведенными исследованиями доказана более высокая эффективность медицинской реабилитации детей с последствиями травматических повреждений конечностей при комплексном применении вазоактивной электростимуляции и роботизированной механотерапии [5,6].

По данным лазерной доплеровской флоуметрии выявлена более выраженная динамика микрогемодинамических показателей (перфузии, микродинамического тонуса) при применении селективной стимуляции лимфодинамики и венозного кровотока с последующим использованием роботизированной механотерапии. По данным электромиографии значительно повысилась скорость проведения импульса и амплитуда мышечного сокращения [6].

Мануальная терапия в последние годы находит все более широкое применение в педиатрии. Мануальная диагностика и терапия в педиатрии имеют свои отличия, исходя из особенностей анатомии, физиологии и этапов психического развития

ребенка, клинических проявлений болезни, компенсаторных возможностей детского организма. К настоящему времени определены особенности проведения мануальной диагностики и терапии у детей [2,23].

В комплексной реабилитации детей важную роль играют методы рефлексотерапии. Включение иглорефлексотерапии в комплексную реабилитацию детей раннего возраста способствует нормализации мозговой гемодинамики [2].

Неотъемлемой частью медицинской реабилитации являются методы психологической коррекции. Психологическая реабилитация – это система психологических мероприятий, направленных на восстановление, коррекцию или компенсацию нарушенных психических функций, состояний, личностного статуса больных. В последние годы фокус внимания детских клинических психологов сместился с теоретических проблем психического развития и закономерностей в область практической помощи детям с нарушениями развития [2].

Эрготерапия – это новое направление медицинской реабилитации в России, которая является продолжением трудотерапии, ее принципы используются в реабилитации детей-инвалидов. Эрготерапия направлена на восстановление, поддержание, развитие или компенсацию утраченных функциональных навыков детей с помощью игровых заданий, тренажеров, что позволяет значительно улучшить качество жизни ребенка. Конечной целью эрготерапии является не просто восстановление утраченных двигательных функций, но и адаптация ребенка к нормальной жизни, помощь ему в достижении максимальной самостоятельности и независимости в быту [2].

Заключение

Медицинская реабилитация является одним из наиболее активно развивающихся направлений педиатрии. В настоящее время разработаны вопросы нормативно-правовой базы медицинской реабилитации в педиатрии, утвержден порядок организации медицинской реабилитации детей (Приказ МЗ РФ № 878н от 23.10.2019 г.), в которых установлены правила организации медицинской реабилитации детей на основе применения природных лечебных факторов, лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов по основным классам заболеваний детского возраста.

В реабилитационный процесс необходимо внедрять научно обоснованные немедикаментозные технологии, включающие методы физиотерапии, лечебной физической культуры, мануальной терапии, рефлексотерапии, эрготерапии и психологической реабилитации, эффективность которых

установлена с позиций доказательной медицины на основании результатов многочисленных, в том числе фундаментальных, исследований. Внедрение представленных в статье современных технологий медицинской реабилитации позволит повысить эффективность реабилитационных мероприятий при различных заболеваниях у детей.

Литература

1. Абушева Г. Р. и др. *Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство. Краткое издание.* – 2019. – С. 512. [Abuseva G.R. et al. *Physical and rehabilitation medicine: national leadership. Short Edition - 2019.* – P. 512. In Russian].
2. Хан М. А. и др. *Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии // М.: ГЭОТАР-Медиа.* – 2018. – С. 408. [Khan M.A. et al. *Physical and rehabilitation medicine in pediatrics // M.: GEOTAR-Media.* - 2018. – P. 408. In Russian].
3. Новикова Е. В. *Лечение и медицинская реабилитация детей с гиперактивным мочевым пузырем // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* – 2018. – Т. 8. – №. 4. – С. 105-110 [Novikova E.V. *Treatment and medical rehabilitation of children with hyperactive bladder // Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation.* - 2018. - T. 8. - No. 4. – P. 105-110. In Russian]. DOI: 10.30946/2219-4061-2018-8-4-105-110.
4. Погонченкова И. В. и др. *Физические факторы в медицинской реабилитации детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* – 2017. – Т. 94. – №. 6. – С. 53-58. [Pogonchenkova I.V. et al. *Physical factors in the medical rehabilitation of children with neurogenic dysfunction of the bladder // Problems of balneology, physiotherapy and physiotherapy.* - 2017. - T. 94. - No. 6. - P. 53-58. In Russian]. DOI: 10.17116/kurort201794653-58
5. Хан М. А. и др. *Современные технологии медицинской реабилитации в педиатрии // Физиотерапевт.* – 2020. – № 2. – С. 52-58 [Khan M.A. et al. *Modern technologies of medical rehabilitation in pediatrics // Physiotherapist - 2020.* - No. 2. - P. 52-58. In Russian]. DOI: 10.33920/med-14-2004-07
6. Погонченкова И.В. и др. *Применение импульсной электротерапии и лечебной физической культуры в медицинской реабилитации детей с травмой нижних конечностей. Методические рекомендации.* – 2018. – С. 14 [Pogonchenkova I.V. et al. *The use of pulsed electrotherapy and physiotherapy in the medical rehabilitation of children with lower limb injuries. Guidelines.* - 2018. – P. 14. In Russian]
7. Сизова В. Ю., Волчанский Е. И. *Состояние гемодинамики у детей с атопическим дерматитом на фоне применения транскраниальной электростимуляции // Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2013. – Т. 8. – №. 3. – С. 35-38. [Sizova V. Yu., Volchansky EI. *The state of hemodynamics in children with atopic dermatitis on the background of the use of transcranial electrical stimulation // Medical Herald of the North Caucasus.* - 2013. - T. 8. - No. 3. – P. 35-38. In Russian]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2013.08008>
8. Погонченкова И.В. и др. *Физические факторы в медицинской реабилитации детей с синдромом вегетативной дисфункции. Методические рекомендации.* – 2018. – С. 17. [Pogonchenkova I.V. et al. *Physical factors in the medical rehabilitation of children with autonomic dysfunction syndrome. Methodical recommendations.* - 2018. – P. 17. In Russian].
9. Panina O.S. et al. *Rehabilitation of neonates with perinatal injuries to the central nervous system using transcranial magnetotherapy // Neuroscience and Behavioral Physiology.* – 2012. – Т. 42. – № 7. – P. 745-747. DOI: 10.1007/s11055-012-9628-5
10. Князева О. В. и др. *Применение транскраниальной ми-*

крополяризации в комплексной реабилитации детей с расстройством экспрессивной речи //Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12. – №. 1. – С. 64-69. [Knyazeva O. V. et al. The use of transcranial micropolarization in the complex rehabilitation of children with expressive speech disorders //Bulletin of modern clinical medicine. – 2019. – Т. 12. – No. 1. – P. 64-69. In Russian] DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).

11. Хан М.А. и др. Способ лечения детей, оперированных по поводу сколиоза. Патент на изобретение RU 2357769 С1. – 2009. [Khan M.A., et al. Method for treating children operated on for scoliosis. Patent for invention. RU 2357769 C1, – 2009. In Russian].

12. Хан М.А. и др. Применение поляризованного света у детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца //Физиотерапевт. – 2020. – № 1. – С. 35-44. [Khan M.A. et al. The use of polarized light in children operated on for congenital heart defects //Physiotherapist. – 2020. – No. 1. – P. 35-44. In Russian]. DOI: 10.33920/med-14-2002-06

13. Погонченкова И.В. и др. Применение селективной хромотерапии для оздоровления часто болеющих детей. Методические рекомендации. – 2016. [Pogonchenkova I.V. et al. The use of selective chromotherapy for the recovery of frequently ill children. Methodical recommendations. – 2016. In Russian].

14. Погонченкова И.В. и др. Применение селективной хромотерапии в медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой. Методические рекомендации. – 2018. – С. 16. [Pogonchenkova I.V. et al. The use of selective chromotherapy in medical rehabilitation of children with bronchial asthma. Methodical recommendations. – 2018. – P. 16. In Russian].

15. Разумов А.Н. и др. Применение импульсного низкочастотного электростатического поля в педиатрии //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры – 2019. – Т. 96. – № 1. – С. 55-62. [Razumov A.N. et al. The use of pulsed low-frequency electrostatic field in pediatrics //Issues of balneology, physiotherapy and physiotherapy. – 2019. – Т. 96. – No. 1. – P. 55-62. In Russian] DOI: 10.17116/kurort20199601155

16. Иванова Д. А. и др. Импульсное низкочастотное электростатическое поле в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2015. – Т. 92. – №. 4. – С. 30-35 [Ivanova D.A. et al. Pulse low-frequency electrostatic field in the complex treatment of children with bronchial asthma. Issues of balneology, physiotherapy and physiotherapy. – 2015. – V. 92. – No. 4. – P. 30-35. In Russian] DOI: 10.17116/kurort2015430-35

17. Погонченкова И.В. и др. Способ лечения посттравматического артралгического синдрома у детей. Патент на изобре-

ние RU 2709961 С1. – 2019. [Pogonchenkova I.V. et al. A method for the treatment of post-traumatic arthralgic syndrome in children. Patent for the invention RU 2709961 C1. – 2019. In Russian]

18. Никитюк Ю.В., Хан М.А., Микитченко Н.А., Вахова Е.Л., Супова М.В. Немедикаментозные технологии в медицинской реабилитации детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями //Физиотерапевт. – 2019. – № 5. – С. 31-36. [Nikityuk Yu.V., Khan M.A., Mikitchenko N.A., Vakhova E.L., Supova M.V. Non-drug technologies in medical rehabilitation of children often suffering from acute respiratory infections //Physiotherapist. – 2019. – No 5. – P. 31-36. In Russian] DOI: 10.33920/med-14-1905-06

19. Хан М. А., Иванова И. И., Микитченко Н. А., Дедурина А. В., Лян Н. А. Галотерапия в оздоровлении детей в общеобразовательных учреждениях //Физиотерапевт. – 2020. – № 2. – С. 30-36. [Khan M.A., Ivanova I.I., Mikitchenko N.A., Dedurina A.V., Lyan N.A. Halotherapy in the healing of children in educational institutions //Physiotherapist. – 2020. – No. 2. – P. 30-36. In Russian]. DOI: 10.33920/med-14-2004-04

20. Хан М.А., Лян Н.А., Корчажкина Н.Б., Червинская А.В., Иванова И.И. Галотерапия в педиатрической практике //Физиотерапевт. – 2019. – № 6. – С. 15-24 [Khan M.A., Lyan N.A., Korchazhkina N.B., Chervinskaya A.V., Ivanova I.I. Halotherapy in pediatric practice //Physiotherapist. – 2019. – No 6. – P. 15-24. In Russian]. DOI: 10.33920/med-14-1905-03

21. Куликов А.Г. и др. Применение лечебной грязи «ТОМЕД» в клинической практике. Учебное пособие. – 2017. – С. 42. [Kulikov A.G. and others. The use of therapeutic mud «TOMED» in clinical practice. Tutorial. – 2017. – P. 42. In Russian].

22. Хан М.А., Погонченкова И.В., Вахова Е.Л., Рассулова М.А., Лян Н.А., Бокова И.А. Сухие углекислые ванны в медицинской реабилитации детей //Доктор.Ру. – 2018. – Т. 149. – № 5. С. 51-56. [Khan M.A., Pogonchenkova I.V., Vakhova E.L., Rassulova M.A., Lyan N.A., Bokova I.A. Dry carbonic baths in medical rehabilitation of children //Doctor.Ru. – 2018. – Т. 149. – No. 5. P. 51-56. In Russian]. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-149-5-51-56

23. Дедурина А. В. Роль мануальной терапии в комплексной медицинской реабилитации //Физиотерапевт. – 2020. – № 2. – С. 77-82. [Dedurina A.V. The role of manual therapy in complex medical rehabilitation //Physiotherapist. – 2020. – No. 2. – P. 77-82. In Russian]. DOI: 10.33920/med-14-2004-11

РЕПРОДУКТИВНАЯ АНДРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ: ЧТО СЛЕДУЕТ ЗНАТЬ ГИНЕКОЛОГАМ-РЕПРОДУКТОЛОГАМ?

В.А. Божедомов^{1,2,3}, М.А. Машина², Е.И. Шарапова^{2*}, А.А. Камалов¹

¹Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

²ФГБУ «Поликлиника №3 УД Президента РФ», Москва,

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

STATE-OF-ART OF REPRODUCTIVE ANDROLOGY: WHAT SHOULD FERTILITY SPECIALISTS KNOW?

V.A. Bozhedomov^{1,2,3}, M.A. Mashina², E.I. Sharapova^{2*}, A.A. Kamalov¹

¹ Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

² Polyclinic No 3 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

³ Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

E-mail: gynecology@list.ru

Аннотация

В обзоре представлены современные сведения о роли мужского фактора в возникновении бесплодия, прерывании беременности и врожденных аномалиях у детей в объеме, необходимом врачу-репродуктологу. Приведены современные требования к необходимому объему андрологического обследования мужчин из бездетных пар. Дана характеристика используемых критериев качества спермы: стандартной спермограммы по ВОЗ-2010 и методов оценки функциональных нарушений сперматозоидов. Сформулированы рекомендации для репродуктологов по ведению пар с мужским фактором снижения репродуктивной функции, в том числе современные данные об эффективности различных методов лечения мужского фактора бездетного брака.

Ключевые слова: бездетный брак, оксидативный стресс, хроматин сперматозоидов, фрагментация ДНК, лечение бесплодия, вспомогательные репродуктивные технологии.

Abstract

The present review highlights current information on the role of male factor in infertility, pregnancy loss and congenital anomalies in children. The proposed amount of information is sufficient for reproductive specialists. Modern requirements for male andrological examination in childless couples are described. One can also find characteristics of sperm quality criteria: standard spermogram by WHO 2010 parameters and techniques for assessing functional spermatozoa disorders. Recommendations for reproductologists are also given on how to manage couples having the male factor and reduced reproductive function. The proposed recommendations include modern data on the effectiveness of various approaches in treating the male factor in childless marriage.

Key words: childless marriage, oxidative stress, sperm chromatin, DNA fragmentation, infertility treatment, assisted reproductive technologies

Ссылка для цитирования: Божедомов В.А., Машина М.А., Шарапова Е.И., Камалов А.А. Репродуктивная андрология сегодня: что следует знать гинекологам-репродуктологам? Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 129-137.

Примерно в 50% случаев бесплодие обусловлено мужским фактором: изолированно (30%) или в сочетании с женским фактором (20%) [1-3].

С внедрением методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в первую очередь интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ/ИКЦИ), появилась возможность достичь отцовства в случаях, которые рань-

ше казались безнадежными [4]. Однако в течение последних лет эффективность программ ИКСИ не увеличивается, несмотря на все нововведения, и составляет чуть больше 20% живорождений на перенос [4]. Это означает, что лимитирующим фактором является качество гамет.

До 40% случаев замерших беременностей на ранних сроках связывают с теми или иными де-

фектами сперматозоидов: анеуплоидиями сперматозоидов, нарушением протаминации, фрагментацией и окислением ДНК [3,5-7]. В недавно опубликованном Руководстве Европейской ассоциации репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) подчеркивается, что риск раннего прерывания беременности при воздействии на мужчину различных вредных факторов образа жизни и среды повышается почти в 12 раз [8]. В последние годы признается влияние низкого качества сперматозоидов на здоровье детей, в том числе на развитие раковых заболеваний [7].

В настоящее время появились методы оценки качества сперматозоидов, позволяющие обнаружить дефекты, приводящие к подобным нарушениям. Идет разработка методов коррекции низкого качества сперматозоидов и/или их отбора для применения в программах ВРТ [9,10].

Цель настоящей статьи – познакомить врачей, связанных с проблемами репродуктивной медицины, с новыми представлениями о возможностях оказания помощи парам с мужским фактором бездетного брака.

Мужская репродуктивная функция в норме

Продолжительность сперматогенеза составляет, по современным данным, 62 ± 8 сут. Любые изменения гомеостаза, вызванные как внутренними, так и внешними факторами в течение 2 мес, предшествующих эякуляции, будут оказывать влияние на качество спермы.

Согласно рекомендациям ВОЗ последней 5-й редакции [11], в эякуляте должно быть не менее 4% морфологически нормальных форм, строгая оценка морфологии подразумевает окраску по Папаниколау. Доля сперматозоидов с фрагментацией ДНК не должна превышать 15-20%, с нарушением конденсации хроматина – 30% [7].

У молодых и здоровых мужчин и женщин вероятность беременности составляет около 50% за 3 мес, 75% за 6 мес и 90% за 12 мес; без лечения в течение второго года совместной жизни без контрацепции беременность наступает еще в 10% случаев [6,10]. При частоте половых актов 2-3 раза в неделю шанс забеременеть в первые месяцы составляет 20-25% за один менструальный цикл, в случае одного раза в неделю снижается до 10%.

Оптимальный ритм половой жизни зависит от количества сперматозоидов в эякуляте конкретного мужчины. Если при воздержании в 1 сут спермограмма соответствует требованиям ВОЗ [11], секс может быть ежедневным, при меньшей концентрации – с воздержанием 2-3 сут. Сперматозоид приобретает способность оплодотворять яйцеклетку только после завершения капа-

цитации – созревания, через 18-20 ч пребывания в матке. В связи с этим подчеркивается, что секс в день овуляции менее эффективен для зачатия, чем за 1-2 сут до нее [8]. С возрастом количество и качество сперматозоидов снижаются [3,10].

Мужской фактор бездетного брака

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет мужской фактор бесплодия как наличие нарушений в спермограмме или наличие сексуальной или эякуляторной дисфункции, препятствующих попаданию спермы в половые пути женщины [1]. Мужское бесплодие может быть при нормальных результатах спермограммы, поскольку они имеют статистическую мощность для прогнозирования естественного наступления беременности 60% [3].

Этиология и патогенез нарушений репродуктивной функции мужчин. Мужское бесплодие – симптом множества различных патологических состояний, затрагивающих как половую, так и другие системы организма.

Фертильность мужчин может снижаться в результате следующих факторов [6,10,12]:

Врожденные, приобретенные аномалии, повреждения яичек или дополнительных половых органов.

Инфекционно-воспалительные процессы: эпидидимиты, простатовизикулиты.

Повышение температуры в мошонке, например, вследствие варикоцеле, лихорадочных состояний, злоупотребления тепловыми процедурами.

Эндокринные причины – состояния, при которых имеет место нарушение продукции и/или рецепции различных гормонов.

Генетические причины (синдром Клайнфелтера, Y-делеции, точечные мутации и полиморфизмы различных генов Y, X и соматических хромосом).

Иммунологические причины – возникновение антител против сперматозоидов (АСАТ).

Системные заболевания (диабет, ожирение, хроническая почечная и печеночная недостаточность).

Влияние вредных факторов окружающей среды (Бисфенол А, полихлорированные бифенилы, фталаты, тяжелые металлы, курение и др.).

В зависимости от уровня нарушений по оси гипоталамус–гипофиз–гонады выделяют формы:

1. Претестиккулярные, обычно гипогонадотропные – снижение фертильности мужчины в результате нарушения функции гипоталамуса и/или гипофиза (синдромы Кальмана, Лоренса–Муна–Бидля и др.).

2.Тестикулярные, гипергонадотропные или нормогонадотропные формы бесплодия - снижение фертильности мужчины в результате нарушения функции непосредственно яичек (анеуплоидии, орхит, крипторхизм и др.).

3.Посттестикулярные формы - снижение фертильности мужчины в результате аномалий, и/или непроходимости семявыводящего тракта, и/или нарушения функции дополнительных половых желез, или нарушения копулятивной функции.

По меньшей мере в 30% случаев причинный фактор мужского бесплодия не выявляется. В анализе эякулята обнаруживается олигозооспермия или азооспермия, астенозооспермия и тератозооспермия. Эти изменения в спермограмме часто наблюдаются одновременно и обозначаются как олигоастенотератозооспермия (ОАТ-синдром). Идиопатическое мужское бесплодие при первичном бесплодии является следствием генетических отклонений, при вторичном - следствием загрязнения окружающей среды, образа жизни, оксидативного стресса (ОС) сперматозоидов [13,15].

В 30-40% случаев мужское бесплодие может иметь место при нормальных показателях спермограммы, что связано с функциональными нарушениями сперматозоидов: акросомной реакцией, большим количеством АСАТ, нарушениями рецепторов сперматозоидов и структуры хроматина [3,5,12].

Распространенность основных форм мужского бесплодия отражена в табл.1.

Диагностика нарушений репродуктивной функции мужчин. Эксперты ВОЗ предложили алгоритм обследования мужчин из бесплодных пар [15].

Анамнез должен содержать данные о сексуальной жизни, семье, детстве и развитии бесплодной пары, хирургических вмешательствах, а также о наличии системных заболеваний, образе жизни и ряд других. К неблагоприятным факторам относятся длительный период вынужденного бесплодия (невываживание, мертворождение, отсутствие половой жизни и т.д.), первичный характер нарушений и поздний репродуктивный возраст.

С возрастом вероятность зачатия для мужчины снижается и значительно возрастает риск генетических нарушений; примерно с 35 лет начинает возрастать фрагментация ДНК и апоптоз гамет [7,16]. Риск иметь ребенка с аутосомно-доминантной патологией для пожилого мужчины так же высок, как для женщины старше 45 лет родить ребенка с синдромом Дауна.

Наличие в анамнезе спонтанных аборт на ранних сроках или генетических аномалий плода позволяет предположить вмешательство мужского фактора [3,7,8].

Осмотр. Клинически важным является обнаружение пальпируемого варикоцеле - удлинения, расширения и извитости яичковых вен по ходу семенного канатика. Это состояние диагностируют у 7-20% взрослых мужчин в общей популяции и 25-40% пациентов с отклонениями в качестве спермы [2,12].

Наиболее часто применяют следующую классификацию варикоцеле [2]:1-я степень – расширенные вены пальпируются при напряжении брюшной стенки (проба Вальсальвы); 2-я степень – расширенные вены пальпируются в покое; 3-я степень – расширенные вены определяются при простом осмотре больного.

Цветное доплеровское картирование (ЦДК) показывает наилучшие диагностические резуль-

Таблица 1

Распространенность различных форм мужского бесплодия, %

Причина бесплодия	WHO, 2000 (n = 7053)	E. Nieschlag, H.M. Behre, eds., 2010 (n = 12 945)	В. Божедомов и соавт., 2013 (n = 5029)
Сексуальные дисфункции	1.7	2.4	0.5
Инфекционно-воспалительные заболевания	6.6	9.3	19.0
Врожденные аномалии развития (гермофродитизм, крипторхизм и др.)	2.1	11.2	6.2
Неблагоприятные факторы среды	2.6	-	3.0
Варикоцеле	12.3	14.8	23.4
Эндокринные нарушения	0.6	10.1	6.5
Иммунологический фактор	3.1	3.9	14.5
Другие ненормальности	3.0	8.5	5.0
Идиопатические нарушения	75.1	30.0	35.0

таты: чувствительность ЦДК приближается к 50%, а специфичность – к 90%.

Лабораторные методы исследования. Основным методом оценки фертильности мужчин является исследование спермы, дополнительными методами – исследование гормонов и генетические методы, в определенных случаях – лучевые методы.

Исследование эякулята. Стандартная спермограмма дает базовую информацию о количестве и качестве сперматозоидов, наличии воспалительного процесса, функциональном статусе семявыносящих протоков, придатка яичка и вспомогательных половых желез. В настоящее время исследование спермы регламентируются «Руководством ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека» в последней 5-й редакции 2010г. [11]. Рекомендованное сексуальное воздержание перед проведением анализа спермы – 2-7 сут. Стандартные тесты включают определение объема, рН эякулята, концентрации и подвижности сперматозоидов, их морфологии, содержания лейкоцитов, антиспермальных антител (АСАТ); дополнительно рекомендуется исследование биохимических маркеров дополнительных половых желез, взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью, вычисление индекса тератозооспермии. Референсные значения представлены в табл.2.

Существуют специальные термины для описания отклонений от нормативных показателей эякулята: а) олигозооспермия: <15 млн сперматозоидов в 1 мл; б) астенозооспермия: <32% прогрессивно подвижных сперматозоидов; в) тера-

тозооспермия: <4% сперматозоидов нормальной формы при использовании строгих критериев с окраской препаратов по Папаниколу; г) лейкоспермия (синонимы: лейкоцитоспермия, пиоспермия): > 1 млн лейкоцитов в 1 мл эякулята. Азооспермия: диагностируется при полном отсутствии сперматозоидов в эякуляте после центрифугирования [17]. Азооспермия может наблюдаться при механической обструкции семявыносящего протока или вследствие нарушения продукции спермы яичками. С клинической точки зрения важно разделение на гипо-, нормо- и гипергонадотропные формы [6].

При отклонении от нормы основных показателей рекомендовано повторное исследование через 1-2 мес; при установленных факторах риска в образе жизни и необходимости их коррекции – через 2.5-3 мес [15].

При превышении уровня лейкоцитов в эякуляте показано обследование на инфекции добавочных мужских половых желез [6,18]. Более чувствительными маркерами воспаления является спермальная эластаза и продукция активных форм кислорода (АФК) в нативном эякуляте [18, 19].

Корректность действующих в настоящее время референсных границ в оценке спермограммы остается предметом дискуссий. Следует четко понимать, что отклонения какого-либо из параметров стандартной спермограммы за референсные границы не означает, что мужчина бесплоден, и, наоборот, формальное соответствие норме концентрации, подвижности и морфологии – «нормозооспермия» - не означает, что мужчина

Таблица 2

Нижняя граница стандартных показателей эякулята по ВОЗ-2010

Критерии	Нижняя граница (нижний 5% центиль с 95%-доверительным интервалом)
Объем эякулята, мл	1.5 (1.4-1.7)
Общее количество сперматозоидов, млн в эякуляте	39 (33-46)
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	15 (12-16)
Общая подвижность (поступательные и непоступательные движения сперматозоидов), %	40 (38-42)
Сперматозоиды с поступательным движением, %	32 (31-34)
Жизнеспособность (количество живых сперматозоидов), %	58 (55-63)
Морфология — нормальная форма, % (по строгим критериям)	4 (3.0-4.0)
Другие пороговые значения, определенные консенсусом	
рН	>7.2
Пероксидаза-позитивные лейкоциты (млн/мл)	<1.0
Дополнительные исследования:	
Подвижные сперматозоиды, покрытые латексными шариками с антителами (MAR-тест), %	<50

Таблица 3

Прошлое, настоящее и будущее функциональных тестов для сперматозоидов (по А.Аgarwal и соавт., 2019 [3])

Прошлое	Настоящее	Будущее
НЕРА – пенетрация ооцита золотистого хомячка Электронная микроскопия Биохимический акрозин, Zn, альфа-глюкозидаза Анализ связывания маннозы Посткоитальный тест Тест окисления липидов Акрсомная реакция	ORP – окислительный редуцирующий потенциал/ ROS – активные формы кислорода SDF – фрагментация ДНК сперматозоидов; TUNEL – метод TdT-опосредованной метки dUTP-конца разрыва цепи ДНК; SCSA – анализ структуры хроматина сперматозоида SCD – дисперсия хроматина в агарозном геле TAC – общая антиоксидантная способность; Comet – метод электрофореза единичных клеток Гиперактивация Анеуплоидия	Протеомика Метабомика Геномика

точно фертилен. Причина снижения фертильности в этом случае – функциональные нарушения сперматозоидов, выявляемые специальными методами исследования.

Специальные методы исследования спермы. Методы, отнесенные в настоящее время к научным – оценка оксидативного стресса, поврежденный ДНК, акросомной реакции – позволяют оценить наиболее важные параметры функциональной активности сперматозоидов, необходимой для зачатия и успешного развития беременности. В новом руководстве ВОЗ снижены требования к морфологии, но требования к допустимым уровням фрагментации ДНК в последние годы ужесточились.

В обзоре А. Agarwal и соавт. [3] представлены данные, указывающие на то, что такие методы, как электронная микроскопия сперматозоидов (ЭМИС), определение содержания в сперме акрозина, посткоитальный тест и некоторые другие, следует считать устаревшими (табл.3). Методы оценки оксидативного стресса (ОС) и фрагментации ДНК сперматозоидов, которые считались «научными» [11], сегодня дают неоценимую клиническую информацию о качестве сперматозоидов [8,20,21]. Дефектные сперматозоиды, содержащие поврежденную ДНК, сохраняют способность к оплодотворению, однако с такими повреждениями ДНК связаны некоторые фенотипы бесплодия, например, идиопатическое бесплодие, повторяющиеся неудачи внутриматочной инсеминации (ВМИ) и ЭКО и привычные выкидыши [3,16,21]. Более того, с повреждениями ДНК спермы связан повышенный риск раковых заболеваний и передающихся дефектов у потомства [22,23]. При повышенной фрагментации ДНК даже специальные технологии отбора сперматозоидов, такие как PICSI/ПИКСИ, не позволяют добиться рождения здорового ребенка. По имеющимся публикациям, если процент сперматозоидов с выявленными разрывами ДНК больше 26-30%, даже в программах ВРТ рекомендуют применять донорские сперматозоиды, поскольку

ку наступившие беременности обычно спонтанно прерываются [24-26]. При этом методы преимплантационной диагностики позволяют выявлять анеуплоидии и точечные мутации, но не эпигенетические нарушения хроматина. Сегодня в арсенале урологов-андрологов существуют методы коррекции подобных нарушений.

Для оценки фрагментации применяют несколько методов: TUNEL – метод TdT-опосредованной метки dUTP-конца разрыва цепи ДНК, SCSA – анализ структуры хроматина сперматозоида, SCD – метод дисперсии хроматина в агарозном геле, Comet – метод электрофореза единичных клеток. В настоящее время наиболее чувствительным считается метод SCD [27], но увеличение доли TUNEL-позитивных сперматозоидов оказывает более выраженное влияние на результаты ВРТ.

Повышенная фрагментация может быть обусловлена несколькими механизмами: 1) нарушением конденсации хроматина, когда при спермогенезе не завершается замена ядерных белков гистонов на протамины; 2) индукцией апоптоза сперматозоидов в результате нарушения гормональной регуляции, адгезии микроорганизмов и действия некоторых цитокинов; 3) следствием некроза сперматозоидов при действии активных форм кислорода (АФК) и других факторов воспаления [7,16].

Активные формы кислорода – это побочные продукты метаболизма кислорода, которые в небольших концентрациях регулируют физиологические функции сперматозоидов, такие, как капилитация, акросомная реакция, гиперактивация и слияние с яйцеклеткой [28,29]. Лейкоциты спермы и незрелые сперматозоиды служат двумя главными источниками АФК. Используя различные механизмы окисления [28,29], АФК модифицируют липиды, вызывая их перекисное окисление, карбоксимоделирование белков и окисление ДНК. Подвергшиеся окислению модифицированные ДНК несут в себе серьезные повреждения типа точечных мутаций, участков по-

лиморфизма, делеций, перестановки хромосом, сдвиг рамки считывания, а также разрывы одной или обеих спиралей [7]. ОС считается механизмом снижения фертильности не только при инфекционно-воспалительных процессах в дополнительных половых железах, но и при варикоцеле, влиянии неблагоприятных факторов окружающей среды и образа жизни.

Гормональное обследование. При подозрении на мужской фактор бесплодия показано исследование крови на содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и общего тестостерона утром с 9.00 до 11.00, натошак [2]. Определенные лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), ингибина В дает дополнительную информацию о механизмах нарушения регуляции функции яичек. Повышение уровня ФСГ и/или снижение содержания ингибина В свидетельствуют о серьезном повреждении сперматогенеза, низкой эффективности терапии и являются основанием для применения ВРТ.

Генетическое обследование. Стандартный анализ кариотипа и тестирование на микроделеции Y-хромосомы (локусы AZF) рекомендованы всем мужчинам с выраженной олигозооспермией или необструктивной азооспермией до применения ВРТ. Мутации гена, вызывающего муковисцидоз (CFTR), должны быть проанализированы у мужчин со структурными аномалиями семявыносящего протока или при наличии клинического муковисцидоза [2].

Манифестация может варьировать от полной клинической формы, которая в случае аутосомно-рецессивного наследования несовместима с жизнью, до умеренной, т.е. собственно двустороннего отсутствия vas deferens, который обнаруживают примерно у 1.3% мужчин с бесплодием. Те или иные генетические маркеры муковисцидоза (CFTR), по нашим данным, были обнаружены у 5.9% пациентов с азооспермией [30]. Партнерше мужчины также показано обследование на предмет мутации этого гена-регулятора, так как она может являться носителем (риск составляет до 4%). Это исследование должно быть проведено до забора спермы для искусственного оплодотворения [31]. Проведение генетического обследования рекомендовано перед любыми методами по извлечению сперматозоидов для последующего применения в программах ВРТ [32].

Приблизительно у 6-10% бесплодных мужчин имеются хромосомные аномалии, а среди мужчин с азооспермией это число достигает 16% [13,30]. Мужчины с наиболее частым генетическим синдромом - синдромом Клайнфелте-

ра (47, XXY) - могут иметь биологических потомков с нормальным кариотипом, поскольку зародышевые клетки способны формировать гаплоидные нормальные гаметы [13]. Сперматозоиды имеются у 20-50% мужчин с синдромом Клайнфелтера и выявленной азооспермией, и при использовании ИКСИ беременность возможна в 30-50% случаев.

Анеуплоидии в сперматозоидах наблюдаются реже, чем в яйцеклетках: ~ 9 и 20% соответственно. Если анеуплоидии аутосом чаще передаются по материнской линии (93% трисомий хромосомы 18, 95% трисомий хромосомы 21, 100% трисомии хромосомы 16), то анеуплоидии половых хромосом чаще связаны с мужским фактором: 50% при 47,XXY, 100% при 47,XYY, 70-80% при 45,X [13,33].

Микроделеции Y-хромосомы (AZF-фактор) обнаруживаются у 15% мужчин с азооспермией и у 6% мужчин с выраженной олигозооспермией (<1 млн/мл) [13,16]; по нашим данным ($n=366$) - в 8% случаев, в том числе AZFa – 0.3%, AZFb – 0.6% и AZFc – 7.3%; при азооспермии – 0.8%, 1.5% и 10.6% соответственно [30]. При микроделеции AZFa сперматозоиды в яичках отсутствуют, при AZFc забор сперматозоидов возможен у 50-71% пациентов; частота наступления беременности в условиях клиники при этом фактически та же, что и при идиопатической азооспермии [31], однако сын всегда наследует эту генетическую особенность.

Различные изменения структуры рецептора андрогенов, определяющие биологические эффекты тестостерона, имели место, по нашим данным [30], в 18.2% случаев. Увеличение числа глутаминовых повторов (CAG>26), которое снижает аффинность рецептора и приводит к гипогонадизму даже при нормальном уровне андрогенов, имело место в 15.5% случаев; уменьшение числа повторов (CAG<17), что повышает аффинность и увеличивает риск рака простаты, - в 2.7% [30].

Иммунологическое обследование. MAR-тест IgG и IgA определяет процент прогрессивно подвижных сперматозоидов, покрытых АСАТ. Данный тест рекомендован для диагностики иммунологического бесплодия у всех пациентов с бесплодием. Часто иммунное бесплодие имеет место при нормозооспермии; имеются доказательства того, что аутоиммунные реакции против сперматозоидов при нормозооспермии приводят к снижению фертильности при значениях MAR-теста IgG от 12 до 32% [34, 35]. Агглютинация сперматозоидов не является патогномичным признаком аутоиммунных реакций против сперматозо-

идов и наблюдается только у трети пациентов с иммунологическим бесплодием [6].

Биопсия яичек рекомендована у пациентов с необструктивной азооспермией прежде всего не с диагностической целью, а для выявления сперматозоидов и применения их в программах ВРТ [10].

Инструментальная диагностика. При мужском факторе бесплодия рекомендовано ультразвуковое исследование яичек для оценки их объема и структуры, придатков яичек с целью обнаружения в них кист, а так же семенных канатиков для подтверждения клинического варикоцеле. Простата и семенные пузырьки исследуются с применением трансректального датчика при указаниях на их поражение [10].

Оценка мужской фертильности основывается на совокупности данных полноценного физического обследования, всестороннего сбора анамнеза с выяснением эндокринологических, генетических и прочих особенностей пациента и результатов комплексного исследования эякулята [2,6,10,15].

КОНСУЛЬТАЦИЯ ГИНЕКОЛОГОМ пар с мужским фактором снижения репродуктивной функции.

Ниже приводится список практических рекомендаций для пар с мужским фактором бесплодия и невынашивания беременности:

Все смазки снижают подвижность сперматозоидов и способствуют повреждению ДНК сперматозоидов.

Мужчинам следует бросить курить, ограничить потребление алкоголя и воздерживаться от употребления любых наркотиков [14].

Здоровое питание оказывает положительное влияние на качество спермы; мужчинам с ожирением следует рекомендовать увеличение физической нагрузки и снижение веса [36].

Мужчинам следует избегать нагрева мошонки: не принимать горячих ванн, не посещать сауну, носить свободное белье, не размещать переносные компьютеры непосредственно на бедрах.

Снизить воздействие электромагнитного излучения мобильных телефонов и ноутбуков, которое может приводить к снижению качества спермы [37].

При отклонении показателей анализа спермы от нормы требуются физикальный осмотр и дополнительные лабораторные исследования.

Следует объяснить паре, что в зависимости от выявленных причин заболевания предусматриваются различные виды лечения, которые можно разделить на консервативные, оперативные, ВРТ и альтернативные (донорские программы, усыновление).

Паре с мужским фактором следует настраиваться на достаточно длительный период лечения: не менее 3, но желательно не более 12 мес.

Антибиотикотерапия инфекционно-воспалительных процессов дополнительных половых желез у бесплодных мужчин способна улучшать качественные характеристики сперматозоидов, но продолжительность лечения у мужчин существенно больше, чем у женщин [2].

Назначение урологами-андрологами нутриентов-антиоксидантов может приводить к улучшению параметров спермы и увеличению частоты наступления спонтанной беременности и в программах ВРТ [26,38] в зависимости от выраженности ОС сперматозоидов [39].

При клиническом варикоцеле после варикоцелэктомии вероятность естественного зачатия возрастает в 2.8 раза и повышаются шансы на успех последующей программы ВРТ [40,41], уменьшается фрагментация ДНК.

Внутриматочная инсеминация может быть методом терапии первой линии в случае молодого возраста супругов, при наличии проходимых маточных труб и отсутствии существенных нарушений репродуктивной системы у женщины [32] и обеспечивает меньшие риски и стоимость лечения [42].

В случае азооспермии следует ознакомить пару с доступными моделями лечения [3]. При обструктивной азооспермии могут помочь реконструктивные хирургические операции. Возможно извлечение сперматозоидов-чрескожная (PESA) или микрохирургическая (MESA) аспирация спермы из придатка или биопсия яичка (TESE)- с целью их применения при вспомогательных репродуктивных технологиях [32].

При неэффективности лечения мужского фактора бесплодия, или по желанию пары следует прибегнуть к вспомогательным репродуктивным технологиям [32].

Наилучшим методом забора сперматозоидов считается микрохирургический забор сперматозоидов (микро-TESE), уровень успешности которого достигает 40-60%; метод обеспечивает как сохранение васкулатуры яичек, так и минимизацию объема забираемой паренхимы. Процедура ИКСИ при использовании сперматозоидов от пациента с необструктивной азооспермией характеризуется более низкой частотой беременностей и родов по сравнению с таковой при использовании сперматозоидов, полученных от пациентов с ОА.

Бесплодные мужчины старше 40-50 лет нередко страдают хроническими заболеваниями, которые необходимо выявить и лечить, потому что они могут негативно влиять на фертильность [10].

Для достижения беременности важны качество ооцитов и возраст женщины, в связи с чем применение программ ВРТ должно быть своевременным, особенно у женщин старше 36 лет [43, 44].

Заключение

Ведение бездетных пар требует от гинекологов дополнительных знаний в области андрологии: этиопатогенеза нарушений репродуктивной функции мужчин, необходимых этапов обследования, понимания современных возможностей и ограничений этиотропного, патогенетического и симптоматического лечения таких нарушений.

Литература

1. Rowe P. J. et al. *WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male*. – Cambridge university press, 2004.
2. Jungwirth A. et al. *Guidelines on male infertility* // *Eur Urol*. – 2015. – V. 42.
3. Agarwal A. et al. *A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice* // *The world journal of men's health*. – 2019. – V. 37. doi: 10.5534/wjmh.190068
4. Oseguera-López I. et al. *Novel techniques of sperm selection for improving IVF and ICSI outcomes* // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2019. – V. 7. doi: 10.3389/fcell.2019.00298
5. Belloc S. et al. *Sperm deoxyribonucleic acid damage in normozoospermic men is related to age and sperm progressive motility* // *Fertility and sterility*. – 2014. – V. 101. – №. 6. – P. 1588-1593. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.006
6. Сухих Г. Т., Божедомов В. А. *МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ. Практическое руководство для урологов и гинекологов*, М.: Эксмо, 2009; С. 240 // *Медицинская практика*. – 2009. [Sukhikh G.T., Bozhedomov V.A. *Male infertility. A Practical Guide for urologists and gynecologists*, М.: Eksmo, 2009; P. 240. In Russian].
7. Zini A., Agarwal A. (ed.). *Sperm chromatin: biological and clinical applications in male infertility and assisted reproduction*. – New York, NY: Springer, 2011. – P. 512.
8. *RECURRENT PREGNANCY LOSS. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology*, 2019: P. 81-84.
9. Esteves S. C., Chan P. *A systematic review of recent clinical practice guidelines and best practice statements for the evaluation of the infertile male* // *International urology and nephrology*. – 2015. – V. 47. – №. 9. – P. 1441-1456.
10. *Andrology: Male Reproductive Health and Disfunction*. 3rd. E. Nieschlag., H.M. Behre, S. Nieschlag (Ed.), 2010; 629.
11. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. Fifth ed., WHO, 2010; 271.
12. Божедомов В. А. *Мужской фактор бездетного брака—пути решения проблемы* // *Урология*. – 2016. – Т. 1. – С. 29-35. [V.A. Bozhedomov *Male factor in childless marriage - ways of solving the problem*. *Urology*, 2016, 1, P. 29-35. In Russian]
13. Krausz C., Riera-Escamilla A. *Genetics of male infertility* // *Nature Reviews Urology*. – 2018. – V. 15. – №. 6. – P. 369-384.
14. Kaya C. et al. *The effect of modifiable lifestyle factors on semen quality* // *Revista Internacional de Andrologia*. – 2020. doi: 10.1016/j.androl.2019.09.001
15. Barratt C. L. R. et al. *The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO*

guidance—challenges and future research opportunities // *Human reproduction update*. – 2017. – V. 23. – №. 6. – P. 660-680. doi: 10.1093/humupd/dmx021

16. De Jonge C. J., Barratt C. L. R. // *The Sperm Cell: Production, Maturation, Fertilization, Regeneration*. – 2017. P. 304.

17. *Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Male Reproduction and Urology. Evaluation of the azoospermic male*. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S74–7.

18. Weidner W, Diemer Th, Wagenlehner W. *Male urogenital infection* // *Clinical Uro-Andrology*. Ed. V. Mirone-Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London, 2015, P. 205-212.

19. Божедомов В. А. и др. *Репродуктивная функция мужчин при хроническом простатите: клинико-анамнестические и микробиологические аспекты* // *Урология*. – 2015. – Т. 1. – С. 70-78 [V.A. Bozhedomov, A.V. Semenov, G.E. Bozhedomova and co. *Reproductive function of men with chronic prostatitis: clinical, medical history and microbiological aspects*. *Urology*, 2015; 1; P. 70-78. In Russian]

20. Elbardisi H. et al. *Predictive value of oxidative stress testing in semen for sperm DNA fragmentation assessed by sperm chromatin dispersion test*. *Andrology*. 2019.

21. McQueen D. B., Zhang J., Robins J. C. *Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis* // *Fertility and sterility*. – 2019. – V. 112. – №. 1. – P. 54-60. e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.003

22. Marcho C., Oluwayiose O. A., Pilsner J. R. *The preconception environment and sperm epigenetics* // *Andrology*. – 2020. doi: 10.1111/andr.12753

23. Zini A. et al. *Potential adverse effect of sperm DNA damage on embryo quality after ICSI* // *Human Reproduction*. – 2005. – V. 20. – №. 12. – P. 3476-3480. doi: 10.1093/humrep/dei266

24. Kumar K. et al. *Predictive value of DNA integrity analysis in idiopathic recurrent pregnancy loss following spontaneous conception* // *Journal of assisted reproduction and genetics*. – 2012. – V. 29. – №. 9. – P. 861-867.

25. Дударова А.Х., Смольникова В.Ю., Макарова Н.П. и соавт. *Различные методики селекции мужских половых клеток и их взаимосвязь с результатами программ ВРТ* // *Акушерство и гинекология*. 2017. – № 7.-С. 96-103 [A.H. Dudarova, V.U. Smolnikova, N.P. Makarova and co. *Different methods for male germ cell selection and their relationship with the results of ART programs*. *Obstetrics and gynecology*, 2017. №7.- P. 96-103. In Russian].

26. Showell M. G. et al. *Antioxidants for male subfertility* // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014. – №. 12. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub3.

27. Feijó C. M., Esteves S. C. *Diagnostic accuracy of sperm chromatin dispersion test to evaluate sperm deoxyribonucleic acid damage in men with unexplained infertility* // *Fertility and Sterility*. – 2014. – V. 101. – №. 1. – P. 58-63. e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.002.

28. Божедомов В. А. и др. *Активные формы кислорода и репродуктивная функция мужчин: фундаментальные и клинические аспекты (обзор литературы)* // *Андрология и генитальная хирургия*. – 2011. – Т. 3. – С. 10-16 [V.A. Bozhedomov, M.V. Toroptsev, I.V. Ushakov and co. *Active forms of oxygen and the reproductive function of men: fundamental and clinical aspects*. *Andrology and Genital Surgery* – 2011. – V. 3. – P. 26-33. In Russian].

29. Aitken R. J. *Reactive oxygen species as mediators of sperm capacitation and pathological damage* // *Molecular reproduction and development*. – 2017. – V. 84. – №. 10. – P. 1039-1052. doi: 10.1002/mrd.22871.

30. Божедомов В.А., Липатова Н.А., Спорши Е.А. *Роль структурных нарушений хроматина и ДНК сперматозоидов в*

- развитии бесплодия // *Андрология и генитальная хирургия*. – 2012. – №3. – С. 80-90. [Bozhedomov V.A., Lipatova N.A., Sporish E.A. The role of structural disorders of chromatin and DNA of sperm in the development of infertility. *Andrology and genital surgery*. – 2012. – No. 3. – S. 80-90. In Russian]
31. Esteves S. C., Miyaoka R., Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male // *Clinics*. – 2011. – V. 66. – №. 4. – P. 691-700. doi: 10.1590/S1807-59322011000400026.
32. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation 30th of August 2012 №107n, «On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions on their use». In Russian]
33. Neri Q. V. et al. Understanding the spermatozoon // *Human Fertility*. – Humana Press, New York, NY, 2014. – P. 91-119.
34. Bozhedomov V. A. et al. Functional deficit of sperm and fertility impairment in men with antisperm antibodies // *Journal of reproductive immunology*. – 2015. – V. 112. – P. 95-101. doi: 10.1016/j.jri.2015.08.002
35. Bozhedomov V. A. et al. The role of the antisperm antibodies in male infertility assessment after microsurgical varicocelectomy // *Andrology*. – 2014. – V. 2. – №. 6. – P. 847-855. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00254.x
36. Salas-Huetos A., Bulló M., Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies // *Human reproduction update*. – 2017. – V. 23. – №. 4. – P. 371-389. doi: 10.1093/humupd/dmx006
37. Adams J. A. et al. Effect of mobile telephones on sperm quality: a systematic review and meta-analysis // *Environment international*. – 2014. – V. 70. – P. 106-112. doi: 10.1016/j.envint.2014.04.015
38. Smits R. M. et al. Antioxidants for male subfertility // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – №. 3. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
39. Божедомов В. А. и др. Применение комплекса нутриентов при идиопатическом мужском бесплодии в форме астено-и/или тератозооспермии: поиск предикторов эффективности лечения (предварительные результаты) // *Урология*. – 2018. – №. 5. – С. 53-59. [Bozhedomov V.A. et al. The use of a complex of nutrients in idiopathic male infertility in the form of astheno- and / or teratozoospermia: the search for predictors of treatment effectiveness (preliminary results). *Urology* – 2018. – №. 5. – P. 53-59. In Russian]
40. Machen G. L. et al. Time to improvement of semen parameters after microscopic varicocelectomy: When it occurs and its effects on fertility // *Andrologia*. – 2020. – V. 52. – №. 2. – P. E13500. doi: 10.1111/and.13500
41. Esteves S. C., Oliveira F. V., Bertolla R. P. Clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection in infertile men with treated and untreated clinical varicocele // *The Journal of urology*. – 2010. – V. 184. – №. 4. – P. 1442-1446. doi: 10.1016/j.juro.2010.06.004
42. Bahadur G. et al. Observational retrospective study of UK national success, risks and costs for 319,105 IVF/ICSI and 30,669 IUI treatment cycles // *BMJ open*. – 2020. – V. 10. – №. 3. – P. E034566. doi: 10.1136/bmjopen-2019-034566.
43. Анишина, М. Б. Если вам нужен ребенок. Бесплодие, ЭКО, ИКСИ // М.: Дунак. – 2010. – P. 56-68. [M.B. Anshina “If you need a child” Infertility, IVF, ICSI // Moscow: Dipak. – 2010. – P. 56-68. In RusZhang Z. et al. Predictors of pregnancy outcome for infertile couples attending IVF and ICSI programmes // *Andrologia*. – 2016. – V. 48. – №. 9. – P. 962-969. doi: 10.1111/and.12525

РЕСПИРАТОРНАЯ И НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКИ: КАК ИХ СОВМЕСТИТЬ?

А.А. Мещеряков, И.Н.Пасечник*, В.В. Крылов

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

RESPIRATORY AND NUTRITION SUPPORT: HOW TO COMBINE THEM?

A.A. Meshcheryakov, I.N. Pasechnik*, V.V. Krylov

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

E-mail: pasigor@yandex.ru

Аннотация

В статье рассматриваются вопросы диагностики и коррекции пищевого статуса у больных с дыхательной недостаточностью. Подчеркивается, что пандемия новой коронавирусной инфекции ассоциирована с большой частотой развития тяжелой внебольничной пневмонии и острого респираторного синдрома, требующих проведения респираторной поддержки. При этом нутритивная поддержка должна быть дифференцированной и учитывать выраженность дыхательной недостаточности и вид респираторной терапии. Важной является преемственность в оказании помощи больным после их выписки из отделения реанимации и интенсивной терапии в отделения общего профиля.

Ключевые слова: дыхательная недостаточность, нутритивная поддержка.

Abstract

Diagnosics and correction of nutritional status in patients with respiratory failure are discussed in the article. It is emphasized that the pandemic of new coronavirus infection is associated with a high frequency of severe community-acquired pneumonia and acute respiratory syndrome which require the respiratory support. However, nutritional support has to be differentiated and should consider the severity of respiratory failure and the type of respiratory therapy. It is important to keep the continuity in care of patients after their transfer from ICU to a ward.

Key words: respiratory failure, nutritional support

Ссылка для цитирования: Мещеряков А.А., Пасечник И.Н., Крылов В.В. Респираторная и нутритивная поддержки: как их совместить? Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 138-143.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) повысила интерес врачей анестезиологов-реаниматологов к методам респираторной поддержки. Это прежде всего связано с тем, что у 15-20 % больных COVID-19 развивается острая дыхательная недостаточность на фоне тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [1]. Появились публикации, свидетельствующие о нестандартном течении ОРДС и его формах. Сообщается, что проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), согласно клиническим рекомендациям, не сопровождается ожидаемым эффектом [2]. Согласно гипотезе авторов, несмотря на то, что в большинстве случаев ТВП при COVID-19 попадает под «берлинские критерии» ОРДС [3], она является специфическим состоянием (заболеванием) для этой инфекции. На основании анализа собственных результатов исследователи предложили выделять два вида дыхательных нарушений при

ТВП и ОРДС, обусловленных COVID-19, – фенотипы L и H. Они имеют различные механизмы развития, но при прогрессировании заболевания фенотип L может переходить в H. Для фенотипа L характерны сочетание гипоксемии с гипокapнией, одышка, субплевральный отек легких, связанный с поражением вирусом, нормальная или высокая податливость легких (compliance), низкий вес легких и рекрутабельность. Фенотип H характеризуется выраженным интерстициальным отеком легких, низкой податливостью легких, высоким шунтированием крови справа налево, высокой рекрутабельностью. Принципиальным, по мнению авторов, является и вид респираторной поддержки, необходимый для лечения пациентов, который варьирует от высокопоточной оксигенации, неинвазивной ИВЛ (НИВЛ) до ИВЛ в прон-позиции (pronoposition) [2]. Необходимость дифференцированного подхода к респираторной поддержке подчеркивается и в других публикациях [4]. Кро-

ме того, важна преимущество в подходах к лечению в зависимости от тяжести состояния пациента, наличия сопутствующей патологии и особенностей течения заболевания.

ТВП и ОРДС в большинстве случаев осложняются возникновением полиорганной недостаточности. Лечение таких пациентов подразумевает комплексный подход, учитывающий все элементы патогенеза. У больных с COVID-19 при присоединении бактериальной инфекции возможно развитие сепсиса и септического шока. Важным компонентом лечения больных в критических состояниях (КС), в разряд которых попадают пациенты ТВП и ОРДС с COVID-19, является нутритивная поддержка (НП).

Нутритивная поддержка у больных с дыхательной недостаточностью. Основные положения НП у больных в КС и больных с COVID-19 представлены в рекомендациях Европейского общества клинического питания и метаболизма (ESPEN) [5, 6]. Традиционно вопросы НП хорошо изложены у больных, находящихся на инвазивной ИВЛ, аспекты же питания во время НИВЛ, проведения высокопоточной оксигенации освещены недостаточно. В литературе имеются сведения о том, что при НИВЛ стандартные подходы к НП неэффективны и, более того, чреваты осложнениями [7].

Пандемия COVID-19 сопровождается потребностью в длительной ИВЛ, использовании пропозиции. При проведении НП у больных на ИВЛ возможно снижение усвояемости нутриентов и энергии, а после экстубации часто регистрируется дисфагия, которая способствует ухудшению пищевого статуса пациента. Не следует забывать и об исходной нутритивной недостаточности (НН), которая нередко регистрируется у пациентов с ТВП и ОРДС.

При проведении НП у больных, требующих респираторной поддержки, необходимо придерживаться общего алгоритма коррекции пищевого статуса. Перед выбором тех или иных методов назначения клинического питания следует оценить пищевой статус больного. Части пациентов оксигенотерапия проводится вне стен отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), что в известной мере может быть связано с перегрузкой персонала и дефицитом реанимационных коек.

Для оценки риска развития НН можно использовать различные шкалы: MUST (Malnutrition Universal Screening Tool), NRS-2002 (Nutritional Risk Screening), предложенная ESPEN, и NUTRIC [8-10]. Шкала MUST чаще применяется для оценки пищевого статуса в общей популяции. Для больных в ОРИТ наиболее приемлемы NRS-2002 и NUTRIC. В шкале NUTRIC, разработанной

специально для больных в КС, акцент делается на тяжесть состояния пациента, а не на нутритивные показатели. Вместе с тем обе шкалы хорошо валидированы для реанимационных больных.

Выявление пациентов с риском НН, у которых развилась дыхательная недостаточность, требующая ингаляции кислорода, является первостепенной задачей. Это связано с тем, что до 25% энергии при развитии ОРДС расходуется дыхательной мускулатурой. Ограниченное поступление энергии и белков является одной из причин прогрессирования мышечной слабости и дыхательной недостаточности [11]. В общих отделениях оксигенотерапия обычно проводится через носовые катетеры или лицевую маску. Уже здесь у пациентов отмечается снижение аппетита и уменьшение потребления белка и калорий. Это во многом связано с неприятными ощущениями из-за давления на слизистые оболочки и кожу канюль и маски. Кроме того, больные жалуются на сухость во рту. На этом этапе желательно начинать дополнительное пероральное питание методом сипинга. Действительно, можно в небольшом объеме напитка доставить значительное количество белка и энергии. К примеру в 100 мл напитка Суппортан содержится 10 г белка, а энергетическая ценность его составляет 1.5 ккал/мл. Кроме того, в его состав входят ω -3 длинноцепочечные жирные кислоты, обладающие противовоспалительным эффектом. Пероральное дополнительное питание на этом этапе позволяет предотвратить прогрессирование НН на фоне течения основного заболевания.

Большинство больных, поступающих в ОРИТ с ТВП и ОРДС, особенно во время пандемии COVID-19, нуждаются в респираторной поддержке. В этих случаях НП назначается в соответствии с рекомендациями ESPEN для больных в КС [5]. Метод выбора – раннее энтеральное питание (ЭП) через зонд, установленный в желудок. НП начинают в первые 24-48 ч, что ассоциировано с увеличением выживаемости больных в КС [12]. Раннее ЭП имеет преимущества перед отсроченным по показателям эффективности лечения, длительности пребывания в стационаре и летальности [13]. В клинических рекомендациях предлагается определять потребность в энергии на основании непрямой калориметрии. Однако доступность этой методики в стационарах крайне низка, а при COVID-19 ее применение увеличивает нагрузку на персонал и вероятность его инфицирования.

Общепризнанной является практика постепенного увеличения доставки энергии и белка на 25% в течение острого периода с достижением на 4-е сутки целевых значений соответственно 20-25 ккал/кг/сут и 1,3 г/кг/сут. При выборе ЭП целесообразно

но в первые сутки использовать полимерные смеси с высоким содержанием белка [12]. Так, Фрезубин Интенсив содержит в 100 г смеси 10 г белка при энергетической ценности 1,2 ккал/мл. Назначение стандартной упаковки (объем 500 мл) позволяет на начальных этапах удовлетворять потребности пациентов с постепенным достижением расчетных значений.

Прон-позиция у больных COVID-19 ассоциирована с улучшением клинических исходов, причем проводить ИВЛ на животе рекомендуется не менее 16-18 ч в сутки. Многие клиницисты не имеют опыта проведения ЭП при прон-позиции у пациентов, находящихся на ИВЛ. Однако, на практике показана его безопасность. Использование гиперкалорийных гипернитрогенных смесей позволяет в небольшом объеме вводить значительное количество белка и энергии. Кроме того, за счет ускорения эвакуации смеси из желудка повышается толерантность питания, а за счет увеличения доли жиров по отношению к углеводам в смеси снижается дыхательный коэффициент.

При большом остаточном объеме желудка (>500 мл за 6 ч) ЭП не проводится. Однако для решения этой проблемы целесообразно использовать назначение прокинетики и пспилорическое кормление [6].

В ситуациях непереносимости ЭП или когда с его помощью не удастся доставить нужного количества белка и энергии рассматривается парентеральный путь их введения [12]. Неоднократно высказывалась мысль, что парентеральное питание (ПП) ассоциировано с большим числом осложнений и худшими исходами. Однако в недавнем исследовании было показано, что увеличение числа осложнений связано не со способом НП, а с избыточным введением энергии в первые сутки пребывания больных в ОРИТ [14]. Это исследование в очередной раз подтверждает тезис о необходимости постепенного увеличения энергии при развитии КС.

В клинических рекомендациях вопрос о ПП предлагается рассматривать на 3-7-е сутки пребывания больного в ОРИТ [5, 15]. При этом необходимо учитывать пищевой статус пациента и степень усвояемости ЭП. При выраженном истощении больного ПП начинают с 3-х суток. Часто речь идет о дополнительном ПП при невозможности ввести с помощью зондового питания 60% от потребностей белка и энергии.

При назначении ПП больным ОРДС целесообразно остановиться на препаратах «три в одном», а не на раздельном введении компонентов НП. Это позволяет снизить нагрузку на персонал и вероятность развития инфекционных осложне-

ний. Кроме того, они сбалансированы по составу. К дополнительным преимуществам препарата «три в одном» «СМОФКабивен» необходимо отнести включение в его состав рыбьего жира, активными компонентами которого являются эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты, обладающие выраженным противовоспалительным эффектом. В рекомендациях ESPEN содержится положение о необходимости включения в состав жировых эмульсий именно этих длинноцепочечных жирных кислот семейства ω -3 [5]. В недавнем систематическом обзоре и мета анализе было показано, что включение в состав ПП эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот ассоциировано со снижением риска развития септических осложнений и сокращением длительности пребывания в ОРИТ больных в КС [16].

Еще раз хочется повторить, что общие принципы проведения НП у больных с ТВП и ОРДС у больных COVID-19 соответствуют рекомендациям для реанимационных больных. Назначение углеводов не должно превышать 5 г/кг/сут, а ориентир для жиров – 1.0-1.5 г/кг/сут. Доставка микронутриентов и витаминов проводится в соответствии с суточными потребностями препаратами для ЭП и ПП.

Много вопросов возникает по обеспечению больных нутриентами и энергией во время проведения НИВЛ. Она лишена целого ряда недостатков обычной ИВЛ, хотя при ее проведении приходится сталкиваться с рядом особенностей. Использование НИВЛ в некоторых случаях позволяет избежать интубации трахеи, также она может быть восстановлена после отлучения больного от респиратора при возникновении дыхательной недостаточности. При НИВЛ часто НП не назначается. Это подтверждается данными скрининга, полученными в «нутриционный день». По результатам аудита, проводившегося раз в день в период с 2007 по 2013 г. в отделениях ОРИТ, было установлено, что в первый день НИВЛ 40% больных не получали никакого питания, во 2-й день их количество снизилось до 20% [17]. Отказ от проведения НП больным с НИВЛ может быть связан с несколькими моментами, которые спорны. Одной из причин голодания во время НИВЛ считается боязнь прогрессирования дыхательной недостаточности и потенциальная потребность в интубации трахеи. Считается, что при высоком остаточном объеме желудка возможно развитие регургитации и аспирации. Вентиляция с положительным давлением может способствовать попаданию воздуха в желудок и повышению внутрибрюшного давления, что негативно сказывается на условиях вентиляции.

При НИВЛ и зондовом кормлении трудно до-

стичь герметичности дыхательного контура. Однако в настоящий момент налажен выпуск масок с портом для зонда, хотя они не всегда доступны и дороги [18]. Кроме того, широкое распространение получили специальные шлемы для НИВЛ, в которых предусмотрена возможность зондового питания. В одноцентровом рандомизированном исследовании у 83 больных ОРДС было показано, что использование шлема для НИВЛ в сравнении с лицевой маской снижает вероятность интубации трахеи и приводит к уменьшению 90-дневной летальности [19].

S.J. Peterson и соавт. продемонстрировали, что во время НИВЛ, которая проводилась у больных в КС, после экстубации трахеи и повторного прогрессирования дыхательной недостаточности, доставка энергии больным не превышало 650 ккал/сут [20].

При проведении НИВЛ в дискретном режиме возможно назначение перорального дополнительного питания методом сипинга препаратами, содержащими большое количество белка и энергии в малом объеме. При невозможности прервать НИВЛ следует рассмотреть назначение периферического ПП [6]. При высокопоточной оксигенации чаще удается сохранить обычное кормление. Сообщается, что около 78% больных получали пероральное питание [21].

Таким образом, при проведении НИВЛ НП необходимо персонализировать в зависимости от используемой методики, состояния пациента и степени НН.

После экстубации трахеи и перевода больных из ОРИТ в профильное отделение вопросам НП необходимо уделять пристальное внимание. В рекомендациях ESPEN указывается, что потребности в энергии и белке на этом этапе лечения возрастают соответственно до 30 ккал/кг и 1,5-2,0 г/кг/сут [5]. Анестезиологи-реаниматологи, несомненно, лучше разбираются в вопросах НП, более того, в ОРИТ выше доступность препаратов. Сообщается, что нутритивный статус пациентов в профильных отделениях продолжает ухудшаться из-за недостаточного внимания лечащих врачей к этому вопросу. E.J. Ridley и соавт. проанализировали потребление белка и энергии у пациентов, переведенных из ОРИТ в профильное отделение [22]. Оказалось, что больные получали 1238 [869-1813] ккал и 60 [35-89.5] г белка. При этом, согласно результатам непрямой калориметрии, требовалось 1982 [1843-2345] ккал. Преобладающим был пероральный способ доставки питательных веществ. Получаемое пациентами питание было явно недостаточным для полноценной реабилитации.

Нутритивная поддержка у больных с дисфагией. Дисфагия является одной из причин неадекватности НП после перевода из ОРИТ. Клиницисты традиционно считают, что в отделении пациент может питаться обычной пищей. К сожалению, это далеко не всегда возможно. У больных, которым проводилась ИВЛ, часто развиваются нарушения глотания. Патогенез этого осложнения достаточно сложен и связан не только с механическим давлением интубационной трубки на глотку. Показано, что в развитии дисфагии важная роль отводится нарушениям в центральной нервной системе, полинейропатии больных в КС, гастроэзофагальному рефлюксу и пр. [23]. Для оценки степени выраженности дисфагии предложена специальная шкала - Dysphagia Outcome and Severity Scale (DOSS), которая учитывает выраженность нарушения глотания при прохождении пищи из ротовой полости в пищевод и риск аспирации [24]. При оценке в 7 баллов нарушения глотания отсутствуют, а при 1-2 баллах возможна аспирация пищи в дыхательные пути. Также используется «тест трех глотков» и ларингофарингеальное сенсорное тестирование FEES — Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing [25].

Дисфагия - одно из клинических проявлений синдрома после интенсивной терапии (ПИТ-синдром), значимо влияющее на результаты реабилитации [26]. Существует даже специальный термин «постэкстубационная дисфагия» [25].

Проблеме дисфагии у больных, перенесших ИВЛ, не уделяется должного внимания, и часто этот диагноз не звучит в истории болезни. Отсутствие статистики этого состояния связано в том числе и с тем, что для точной диагностики необходима консультация логопеда и оториноларинголога, что не всегда возможно.

Согласно исследованию S.A. Skoretz и соавт., дисфагия развивалась у 3-62% больных, которым проводилась ИВЛ более 5 сут [27]. В другом исследовании дисфагию обнаружили у 84% пациентов [28]. Причем ИВЛ более 7 сут была признана независимым фактором возникновения этого осложнения. Еще в одной работе сообщается, что дисфагия выявлялась в 29% случаев [23]. Авторы акцентируют внимание клиницистов на недооцененности проблемы дисфагии, так как не проводится скрининг этого осложнения. Вместе с тем развитие дисфагии затрудняет реабилитацию пациентов, ухудшает результаты лечения и увеличивает его стоимость. У больных с дисфагией часто регистрируются нарушения питания и аспирационные пневмонии. Необходима выработка тактики ведения таких пациентов.

Демонстративные данные о взаимосвязи между дисфагией и клиническими исходами были представлены в работе М. Macht и соавт [28]. Согласно их исследованиям при ИВЛ более 7 сут только у 16% больных отсутствовали явления дисфагии. При оценке частоты возникновения дисфагии из исследования были исключены пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения и имевшие исходную нейромышечную патологию. У 44% выявлена легкая степень дисфагии (5–6 баллов по шкале DOSS), у 23% – умеренная (3–4 балла) и у 17% – тяжелая (1–2 балла). При дальнейшем анализе установили, что умеренная и тяжелая дисфагия независимо ассоциированы с развитием нозокомиальной пневмонии, потребностью в реинтубации и летальным исходом. Авторы делают вывод о необходимости оценки явлений дисфагии у всех больных в КС.

Сходная точка зрения изложена и в другой публикации, посвященной дисфагии у больных в КС [23]. Решить эту проблему одним анестезиологам-реаниматологам не удастся, требуется привлечение других специалистов в рамках реабилитационных мероприятий. Эти авторы рассматривают три направления в преодолении последствий дисфагии: использование специального питания с модифицированной консистенцией, переобучение глотанию под руководством логопеда, невролога или оториноларинголога и методы нейромышечной стимуляции. Причем акцент делается на два первых предложения.

Для подбора питания при дисфагии широко используется методика V-VST (Volume-ViscositySwallowTest). С ее помощью определяют клинические знаки нарушения глотания (изменение голоса, кашель и снижение сатурации на $\geq 3\%$ от исходного уровня) при употреблении различных по текстуре продуктов [29]. Логопед предлагает пациенту проглотить нарастающие объемы (5–10–20 мл) пищи или питья с различной вязкостью: пудинг, кисель, сироп, вода. Важно соблюдать именно такую последовательность. Главный принцип теста: чем гуще продукт, тем легче его проглотить. Текстуру, при которой у пациента нет признаков дисфагии, признают оптимальной для питания. Таким образом, тест позволяет определить консистенцию продуктов, которая безопасна для конкретного больного [25].

Поскольку угроза аспирации болюсов пищи, жидкости или слюны в дыхательные пути у больных с дисфагией велика, логопед не только проводит тщательную оценку функции глотания, но и в целях профилактики возможных соматических осложнений уделяет внимание вопросам подбора определенного типа питания с модифициро-

ванной консистенцией пищи и жидкости, обучает пациента и его родственников, средний медицинский и немедицинский персонал, осуществляющий уход, навыкам и приемам преодоления данного расстройства. Наибольший опыт ведения таких больных накоплен неврологами. Их наработки применимы у больных в КС [30]. В настоящий момент у пациентов с дисфагией удобно использовать готовые питательные смеси с повышенной степенью вязкости, такие как Фрезубин Крем 2 ккал (4-й уровень вязкости с консистенцией пудинга или густой сметаны), Фрезубин Йогурт (3-й уровень вязкости с консистенцией йогурта), Фрезубин Сгущенный ступень II (2-й уровень вязкости с консистенцией меда или жидкого заварного крема), Фрезубин Сгущенный ступень I (1-й уровень вязкости с консистенцией сиропа). Они подходят для полного или дополнительного перорального питания, так как с их помощью удастся доставить больному нужное количество энергии и белка.

При кормлении больных с дисфагией необходим учет энергии и белка, который удастся доставить больному. Согласно рекомендациям ESPEN, после перевода из ОРИТ следует ориентироваться на доставку 1.5–2 г/кг/сут белка, до 30 ккал/кг/сут энергии.

В случае неэффективности или невозможности перорального питания при дисфагии рассматриваются варианты зондового кормления, а при высоком риске аспирации даже при поспилорическом его варианте – ПП [6]. При этом рекомендуются удаление зонда и реабилитационные мероприятия по переобучению глотанию.

Еще одним важным аспектом реабилитации больных является сочетание НП с дозированной физической активностью. Такой подход способствует восстановлению мышечной массы пациента и оптимизирует прогноз лечения [31].

Заключение

Пандемия COVID-19 привела к увеличению количества больных с острой дыхательной недостаточностью, требующей проведения респираторной поддержки. Успех лечения таких пациентов во многом зависит от правильной оценки их пищевого статуса и коррекции НН. Важно при выборе НП исходить из ее преемственности на всех этапах лечения и реабилитации пациентов. Потребность в проведении не только стандартной ИВЛ, но ИВЛ в прон-позиции, НИВЛ, высокопоточной оксигенации диктует необходимость персонализированного подхода к питанию каждого больного. Развитие ПИТ-синдрома, дисфагии подразумевает мультидисциплинарный подход к ведению больных в КС. С основными принципами проведения НП и со-

временной линейкой препаратов должен быть знаком самый широкий круг специалистов.

Литература

1. Yang X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
2. Gattinoni L. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. – 2020. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
3. Force A. D. T. et al. Acute respiratory distress syndrome // *Jama*. – 2012. – Т. 307. – №. 23. – С. 2526-2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
4. Arulkumaran N. et al. Use of non-invasive ventilation for patients with COVID-19: a cause for concern? // *The Lancet. Respiratory Medicine*. – 2020. doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30181-8.
5. Singer P. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // *Clinical nutrition*. – 2019. – Т. 38. – №. 1. – С. 48-79.
6. Barazzoni R. et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. – 2020. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.
7. Terzi N. et al. Initial nutritional management during noninvasive ventilation and outcomes: a retrospective cohort study // *Critical Care*. – 2017. – Т. 21. – №. 1. – С. 293. doi: 10.1186/s13054-017-1867-y.
8. Elia M. The 'MUST' report // *Nutritional screening for adults: a multidisciplinary responsibility. Development and use of the 'Malnutrition Universal Screening Tool' ('MUST') for adults. A report by the Malnutrition Advisory Group of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2003. – С. 127.
9. Kondrup J. et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials // *Clinical nutrition*. – 2003. – Т. 22. – №. 3. – С. 321-336.
10. Heyland D. K. et al. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool // *Critical Care*. – 2011. – Т. 15. – №. 6. – С. R268. doi: 10.1186/cc10546.
11. Singer P., Rattanachaiwong S. To eat or to breathe? The answer is both! Nutritional management during noninvasive ventilation. – 2018. doi: 10.1186/s13054-018-1947-7.
12. Пасечник И. Н. Нутритивная поддержка больных коронавирусной инфекцией в критических состояниях // *Анестезиология и реаниматология*. – 2020. – Т. 3. – С. 3. Doi. 10.17116/anaesthesiology202003170. [Pasechnik I.N. Nutritional support for patients with critical coronavirus infection. *Anesteziologiya i reanimatologiya (Anesthesiology and resuscitation)*. 2020;(3): 70-75. Doi. 10.17116/anaesthesiology202003170. In Russian].
13. Lewis S. J., Andersen H. K., Thomas S. Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2009. – Т. 13. – №. 3. – С. 569. doi: 10.1007/s11605-008-0592-x.
14. Elke G. et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Critical Care*. – 2016. – Т. 20. – №. 1. – С. 1-14. doi: 10.1186/s13054-016-1298-1.
15. vanZanten A. R. H., De Waele E., Wischmeyer P. E. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases // *Critical Care*. – 2019. – Т. 23. – №. 1. – С. 368.
16. Pradelli L. et al. ω-3 fatty acid enriched parenteral nutrition in hospitalized patients: systematic review with meta analysis and trial sequential analysis // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2020. – Т. 44. – №. 1. – С. 44-57. doi: 10.1002/jpen.1672.
17. Bendavid I. et al. NutritionDay ICU: a 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care // *Clinical nutrition*. – 2017. – Т. 36. – №. 4. – С. 1122-1129. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.012.
18. So E. C. et al. A new mask designed for patients implanted with a nasogastric tube // *Medical engineering & physics*. – 2008. – Т. 30. – №. 8. – С. 1020-1023.
19. Patel B. K. et al. Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial // *Jama*. – 2016. – Т. 315. – №. 22. – С. 2435-2441. doi: 10.1001/jama.2016.6338.
20. Peterson S. J. et al. Adequacy of oral intake in critically ill patients 1 week after extubation // *Journal of the American Dietetic Association*. – 2010. – Т. 110. – №. 3. – С. 427-433. doi: 10.1016/j.jada.2009.11.020.
21. Leder S. B. et al. Oral alimentation in neonatal and adult populations requiring high-flow oxygen via nasal cannula // *Dysphagia*. – 2016. – Т. 31. – №. 2. – С. 154-159. doi: 10.1007/s00455-015-9669-3.
22. Ridley E. J. et al. What Happens to Nutrition Intake in the Post-Intensive Care Unit Hospitalization Period? An Observational Cohort Study in Critically Ill Adults // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2019. – Т. 43. – №. 1. – С. 88-95.
23. Zuercher P. et al. Dysphagia in the intensive care unit: epidemiology, mechanisms, and clinical management // *Critical care*. – 2019. – Т. 23. – №. 1. – С. 103. doi: 10.1186/s13054-019-2400-2.
24. O'Neil K. H. et al. The dysphagia outcome and severity scale // *Dysphagia*. – 1999. – Т. 14. – №. 3. – С. 139-145.
25. Белкин А. А., Ершов В. И., Иванова Г. Е. Нарушение глотания при неотложных состояниях—постэкстубационная дисфагия // *Анестезиология и реаниматология*. – 2018. – №. 4. – С. 76-82. doi.org/10.17116/anaesthesiology201804176 [Belkin A. A., Yershov V. I., Ivanova G. E. Violation of swallowing in emergency conditions — postextubation dysphagia. *Anesteziologiya i reanimatologiya (Anesthesiology and resuscitation)*. 2018;4: 76-82. doi.org/10.17116/anaesthesiology201804176. In Russian].
26. Inoue S. et al. Post intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions // *Acute Medicine & Surgery*. – 2019. – Т. 6. – №. 3. – С. 233-246. doi: 10.1002/ams2.415.
27. Skoretz S. A., Flowers H. L., Martino R. The incidence of dysphagia following endotracheal intubation: a systematic review // *Chest*. – 2010. – Т. 137. – №. 3. – С. 665-673. doi: 10.1378/chest.09-1823.
28. Macht M. et al. Postextubation dysphagia is persistent and associated with poor outcomes in survivors of critical illness // *Critical care*. – 2011. – Т. 15. – №. 5. – С. R231. doi: 10.1186/cc10472.
29. Rofes L., Arreola V., Clavé P. The volume-viscosity swallow test for clinical screening of dysphagia and aspiration // *Stepping Stones to Living Well with Dysphagia*. – Karger Publishers, 2012. – Т. 72. – С. 33-42. doi: 10.1159/000339979.
30. Норвилс С. Н., Петрова А. В. Тактика логопедической работы и выбор клинического питания для пациента с нарушением глотания после перенесенного инсульта (клинический случай) // *Consilium Medicum*. – 2018. – Т. 20. – №. 9. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.17-21. [Norvils S. N., Petrova A.V. Tactics of speech therapy and choice of clinical nutrition for a patient with swallowing disorders after a stroke (clinical case). *Consilium Medicum*. 2018; 20 (9): 17–21. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.9.17-21. In Russian].
31. Puthucherry Z. A., Wischmeyer P. Predicting critical illness mortality and personalizing therapy: moving to multi-dimensional data. – 2017. doi: 10.1186/s13054-016-1597-6.

КОМОРБИДНОСТЬ И ЭПИЛЕПСИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

А.Б. Кожокару^{1,2*}, В.И. Шмырев¹, А.С. Орлова³, С.А. Устинская¹

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

²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва

COMORBIDITY AND EPILEPSY IN CLINICAL PRACTICE: A CASE REPORT

A.B. Kozhokaru^{1,2*}, V.I. Shmyrev¹, A.S. Orlova³, S.A. Ustinskaja¹

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

²Burnasyan Federal Medical Biophysical Center

³Sechenov State Moscow Medical University, Moscow, Russia

E-mail: angela.neural@gmail.com

Аннотация

В настоящее время проблема коморбидности приобретает все большую актуальность. Существуют руководства, определяющие оптимальные схемы медикаментозного воздействия при коморбидных состояниях у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако, учитывая проблему коморбидности, важно создание подобных рекомендаций и для других областей медицины. Цель работы – описание особенностей выбора фармакотерапии при впервые выявленной эпилепсии при коморбидной патологии. Представлен клинический случай пациентки со структурной височно – долевой эпилепсией с первичным гипотериозом на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита. В связи с тем что большинство противосудорожных препаратов влияют на уровень гормонов щитовидной железы, представленной пациентке был подобран препарат (лакосамид), клинические исследования которого не выявили изменения уровня соответствующих гормонов. Таким образом, продемонстрирована важность выбора противосудорожной терапии с учетом имеющейся сопутствующей патологии.

Ключевые слова: коморбидность, фокальная эпилепсия, гипотериоз, аутоиммунный тиреоидит, лакосамид.

Abstract

Background. Currently, attention to the problem of comorbidity is rapidly increasing. Guidelines describing optimal schemes of management of patients with cardiovascular diseases and comorbid conditions are readily available. However, the problem of comorbidity is a relevant issue for other fields of medicine; so, there is a high demand in such guidelines for them too. Purpose: To describe features of pharmacotherapy choice in a newly diagnosed epilepsy with a comorbid medical pathology. Material and methods. A case of structural temporal epilepsy with the primary hypothyroidism resulting from chronic autoimmune thyroiditis is presented by the authors. Most of antiepileptic drugs change thyroid hormone levels. This patient was prescribed Lacosamide which did not produce any effect at thyroid hormone levels in clinical trials. Conclusion. It has been demonstrated that antiepileptic therapy must be prescribed with considerations of the existing comorbid medical conditions.

Key words: comorbidity, focal epilepsy, hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, lacosamide

Ссылка для цитирования: Кожокару А.Б., Шмырев В.И., Орлова А.С., Устинская С.А. Коморбидность и эпилепсия в клинической практике: описание клинического случая. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 144-149.

Коморбидность, т.е. одновременное наличие двух и более заболеваний у одного пациента [1], является растущей проблемой здравоохранения. При анализе влияния коморбидности при любом заболевании [2] целесообразно напомнить о контексте, в котором термин был впервые применен, и как он интерпретируется. Концепция ко-

морбидности впервые была внедрена Алван Фейнштейн (Alvan Feinstein) (1925–2001) в 1970 г. [3]. Термин возник в результате опасения появления смешивающего эффекта сопутствующих заболеваний на результаты исследования определенных вмешательств в период, когда медицина переходила от исследования инфекционных заболеваний к из-



Рис. 1. Субклинический ЭЭГ – паттерн фокального эпилептического приступа (начало).

учению хронических болезней. Вероятность наличия различных сопутствующих патологий резко увеличивается в случае хронических заболеваний, что делает необходимым понимание их взаимосвязи. Файнштейн определил коморбидность как «любое определенное дополнительное клиническое состояние, имеющее место... в период клинического наблюдения пациента с основным заболеванием» [3].

Коморбидность представляет собой широкую концепцию, включающую в себя осложнения или эффекты, причины, признаки или симптомы основного заболевания [3, 4]. Она включает сходные состояния с одинаковым патофизиологическим профилем риска и планом лечения (например, эпилепсия и мигрень), а также совершенно различные по патогенезу и проявлениям заболевания (например, эпилепсия и подагра) [4].

Распространенность коморбидности во всем мире оценивается на уровне от 3.5 до 100% [5]. Столь высокая вариабельность оценок связана с различиями в используемых определениях и методах измерения, особенностях популяции, возрастном диапазоне и среднем уровне доходов населения в стране исследования [6]. Несмотря на это, существует согласованное мнение о значительном и неуклонно растущем бремени коморбидности в современном обществе. Рост бремени коморбидности может приводить к усложнению лечения пациентов, снижению связанного со здоровьем качества жизни и повышению обращаемости за медицинской помощью в сочетании с ростом затрат.

Цель работы – описание особенностей выбора фармакотерапии у пациентки с впервые выявленной эпилепсией при коморбидной патологии.

Клинический случай

Пациентка К., 48 лет. Жалобы на нарушения сна (трудности при засыпании), повышенную раздражительность, снижение работоспособности, бы-

струю утомляемость, диспепсические нарушения (тошнота, рвота), тремор конечностей, липотимические состояния и утрату сознания, что в ряде случаев сопровождается повышением АД до 180-190/120 мм.рт.ст. (адаптирована к 120-130/80 мм.рт.ст.), состоянием удушья с чувством нехватки воздуха, страхом, тахикардией 105-115 ударов в минуту.

Со слов родственников, у пациентки наблюдаются состояния следующего характера:

- в бодрствовании – фиксация взора перед собой, прекращение выполнения действий. В такие моменты она перестает реагировать на окружающих. Подобные состояния имеют продолжительность до 5 мин. и наблюдаются с частотой 1 раз в месяц;

- во время сна - встает, ходит по квартире, на окружающих не реагирует. Данные состояния длятся до 10 мин, возникают с частотой 1-2 в неделю;

- также во время сна отмечалось однократное возникновение тонико-клонического приступа с утратой сознания, прикусом языка, продолжительностью до 3-4 мин. Постприступно - сон. Пациентка приступы амнезирует.

В анамнезе:

В 1.5 года – утопление, фебрильные судороги отрицает, ЗЧМТ (в возрасте 6 лет). Сотрясение головного мозга отрицает.

Оперативное лечение кистозного образования легких и абсцесса легких (в 22 года).

На момент обращения принимала: эналаприл 10 мг 2 раза в день, индапамид 1.5 мг утро.

В неврологическом статусе: очаговой и менингеальной симптоматики не отмечалось.

Результаты инструментальных исследований:

Во время ночного видео-ЭЭГ-мониторинга выявлялась региональная эпилептиформная активность в левой височной области, в структуре регионального тета-, реже дельта- замедления; индекс региональной эпилептиформной активности низ-

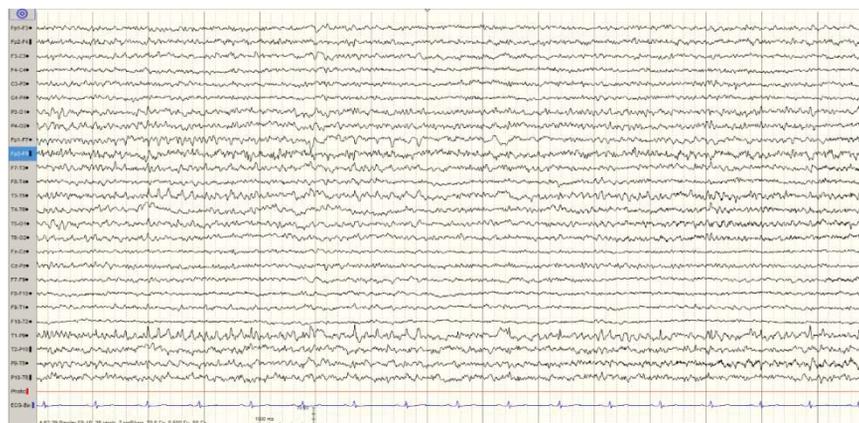


Рис. 2. Субклинический ЭЭГ-паттерн фокального эпилептического приступа (окончание).

кий. Во время исследования, по ходу сна, трижды выявлены субклинические ЭЭГ – паттерны эпилептических приступов с фокальным началом, исходящие из левой височной области (под электродами F7, T3, T1) продолжительностью 23-25 с (рис. 1).

На рис.1 и 2 представлен пример субклинического ЭЭГ – паттерна эпилептического приступа, возникшего из левой височно-передневисочной области.

Как видно на рис. 1 и 2 на ЭЭГ регистрировались региональные ритмичные низкоамплитудные острые волны бета-, альфа- диапазона в левой височно-передневисочной области с последующим распространением на соседние отделы унилатерального полушария и трансформацией в ритмичную островолновую тета- активность в левой передневисочной области.

При МРТ головного мозга выявлены признаки кортикальной дисплазии медиального височного комплекса слева (указано стрелкой): повышение МР-сигнала и нарушение структуры коры и размеров гиппокампа (рис. 3).

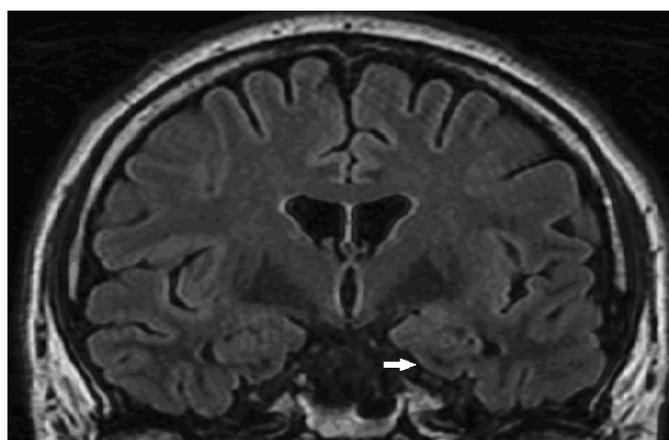


Рис. 3. МРТ головного мозга (режим T2 FLAER).

Результаты дополнительных исследований:

Гормональный профиль от 06.09.2019: ТТГ 8.460 мкМЕ/мл (N 0.4-4.0), Т4 свободный 5.3 пмоль/л (N 9.0-19.1), антитела к пероксидазе 817 МЕ/мл (N<5.6).

Исследования от 06.09.2018:

в биохимическом анализе крови - без особенностей,

в общем анализе крови - гемоглобин 96 г/л (N 120—160),

уровень железа в крови— 6.8 мкмоль/л (N 9-30.40),

уровень ферритина в крови от 06.09.2018 – 7.2 нг/мл (N 10-120).

УЗИ щитовидной железы (Epic 5 Philips) акустический доступ: без особенностей. Расположение типичное. Размеры правой доли: ширина 20 мм, толщина 16 мм, длина 47 мм, объем 7.20 мл. Размеры левой доли: ширина 17 мм, толщина 13 мм, длина 40 мм, объем 4.23 мл. Толщина перешейка: 4 мм. Общий объем железы 11.4 мл. Контуры четкие, неровные. Структура диффузно-неоднородная, выражено дольчатая, с множественными гиперэхогенными псевдоузловыми образованиями до 5-7 мм, с подчеркнутым стромальным рисунком. Эхогенность смешанная. Региональные лимфатические узлы: в зонах регионарного лимфооттока измененных лимфоузлов не выявлено. Сосудистый рисунок скудный, неравномерно выраженный. Заключение: УЗ-признаки умеренных диффузных изменений щитовидной железы (могут соответствовать аутоиммунному процессу).

Клинический диагноз:

Основной: «Структурная височно – долевая эпилепсия. Эпилептические приступы с фокальным началом: моторные, аутомоторные с утратой сознания и билатеральные тонико-клонические».

Сопутствующие: «Гипертоническая болезнь 2-й степени, II стадии, риск 3 ССО. Первичный гипотериоз на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита. Хроническая железодефицитная анемия легкой степени».

Инициальная терапия

Лакосамид в дозе 300 мг/сут (150-0-150) с титрованием 50 мг в неделю. На этапе титрования нежелательные явления не выявлялись, уже через 4 нед от начала приема отмечалось снижение частоты приступов в период бодрствования и во время сна.

При достижении терапевтической дозы (через 2 мес от начала терапии) отмечена редукция приступов в бодрствовании и во время сна.

Сопутствующая терапия

Левотироксин натрия 75 мкг/сут, Эналаприл 10 мг 2 раза в сут, Индапамид 1.5 мг утро, Анаприлин 20 мг/сут, Фенюльс 1 капсула + Фолибер 1 таблетка. С периода обращения, в течение 6 мес проводилась индивидуальная психокоррекция (занятия с клиническим нейропсихологом).

Катамнез 1 год и 7 мес – ремиссия по приступам (на настоящий момент отмечается полное отсутствие приступов и нежелательных явлений) на фоне приема противоэпилептической терапии.

В настоящий период принимает: Лакосамид 300 мг/сут, L-тироксин 50 мг утро, Эналаприл 5 мг 2 раза в день, Индапамид 1.5 мг утро, Конкор 2.5 мг утро, Анаприлин 10 мг (ситуационно), Фенюльс 1 капсула + Фолибер 1 таблетка.

Обсуждение

У коморбидных больных необходимо уточнять степень функциональных нарушений и морфологический статус всех выявленных нозологических форм. При появлении каждого нового, в том числе, маловыраженного, симптома следует проводить исчерпывающее обследование с целью определения его причины. При наличии коморбидных заболеваний следует учитывать выбор алгоритма диагностики и схемы лечения того или иного заболевания. Наличие коморбидных заболеваний приводит к полипрагмазии, что делает затруднительным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов и поэтому снижает их комплаенс, а также способствует резкому возрастанию вероятности развития местных и системных нежелательных явлений лекарственных препаратов.

Результаты многих исследований у детей и взрослых демонстрируют влияние краткосрочной и долгосрочной терапии противоэпилептическими

препаратами (ПЭП) на уровень гормонов щитовидной железы. Нарушения уровня гормонов щитовидной железы отмечаются при применении фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина, вальпроатов и окскарбазепина [7-11] и не возникают при приеме ламотриджина, леветирацетама, топирамата, тиагабина и вигабатрина [7, 11]. В то же время у пациентов с эпилепсией и нарушением уровня гормонов щитовидной железы клинических проявлений не обнаруживается (состояние протекает субклинически), а наблюдаемые гормональные изменения обратимы и исчезают после отмены ПЭП [10, 12, 13] или на фоне заместительной терапии L-тироксином [14].

Распространенность субклинического гипотиреоза составляет, по разным данным, 13.9 - 36.92% [7, 9] на фоне приема карбамазепина, 19.6 - 52.4% [11, 15] при приеме вальпроевой кислоты, 18.2% на фоне терапии фенобарбиталом [7]; 21.4% при приеме окскарбазепина [7] и 55% при сочетании карбамазепина с вальпроатами [9]. Изменения обнаруживаются уже на 3-4-й неделе от начала приема ПЭП [8, 11].

В представленном клиническом наблюдении пациентке был назначен лакосамид, который является одним из наиболее современных ПЭП третьего поколения, механизм действия которого заключается в селективном усилении медленной инактивации потенциалзависимых натриевых каналов. При этом препарат не влияет на их быструю инактивацию [16]. Лакосамид рассматривают в качестве наиболее перспективного у пациентов со структурной эпилепсией с эпилептическими приступами фокальным началом (с утратой сознания или без таковой) и с переходом в билатеральные тонико-клонические или без [16]. Важно отметить, что в клинических исследованиях не зарегистрировано его влияние на функцию щитовидной железы.

ПЭП могут вызывать изменение уровня гормонов щитовидной железы в сыворотке крови за счет нескольких механизмов. Прямого влияния ПЭП на щитовидную железу по данным исследований не оказывают. В качестве основного механизма снижения концентрации свободных и связанных тиреоидных гормонов при приеме индуцирующих ферменты печени ПЭП (таких, как фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин и окскарбазепин) рассматривают ускорение метаболизма [17]. Снижение концентрации тиреоидного гормона на периферии сопровождается компенсаторным повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови. Некоторые исследования демонстрируют нормализацию уровней ТТГ и свободного Т4 после замены карбамазепина на окскарбазепин [18]. Этот факт можно объяснить меньшей способно-

стью окскарбазепина индуцировать ферменты печени по сравнению с карбамазепином, так как окскарбазепин преимущественно подвергается восстановлению вместо окисления, как в случае с карбамазепином [19]. Однако при назначении в высоких дозах окскарбазепин может служить индуктором печеночных ферментов системы цитохрома P-450 [20]. Кроме того, возможным механизмом изменения уровня гормонов щитовидной железы на фоне приема ПЭП может являться индукция уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераз. Вальпроаты подвергаются метаболизму в печени путем конъюгации с глюкуроновой кислотой и окисления. Т4 и Т3 также в небольшой степени подвергаются метаболизму путем конъюгации с глюкуроновой кислотой и окисления. Однако изменения уровня гормонов щитовидной железы наблюдаются и при применении препаратов вальпроевой кислоты, являющихся ингибиторами ферментов печени, а также у некоторых пациентов, получающих карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал. Кроме того, сообщается о нормальном уровне гамма-глутаматтрансферазы (ГГТ), маркера индукции ферментов печени, а также об отсутствии корреляции между уровнем гормонов щитовидной железы и концентрациями ГГТ у пациентов, получающих карбамазепин и окскарбазепин. Все приведенные данные позволяют предполагать, что индукция ферментов печени не является основным или единственным механизмом снижения концентрации гормонов щитовидной железы в крови на фоне лечения ПЭП, способными индуцировать ферментные системы печени.

Данный клинический пример демонстрирует необходимость применения мультидисциплинарного подхода в фармакотерапии эпилепсии при наличии коморбидной патологии и необходимости длительного лечения.

Таким образом, необходимо помнить о том, что: 1) наличие коморбидной патологии утяжеляет течение и лечение эпилепсии, увеличивает риск полипрагмазии и приводит к снижению комплаенса; 2) одновременное лечение нескольких заболеваний требует строгого учета сочетаемости препаратов (поскольку нежелательные эффекты могут кумулироваться) и досконального соблюдения правил рациональной фармакотерапии.

Заключение

В приведенном клиническом примере у пациентки отмечалось два независимых заболевания – структурная фокальная эпилепсия с билатеральными тонико-клоническими приступами и гипотериоз (подтвержденный клинически и лабораторно) с многочисленными разнообразными жалоба-

ми при обращении. В подобном случае, принимая во внимание наличие коморбидной патологии, при эпилепсии выбор фармакотерапии должен проводиться с учетом имеющихся коморбидных заболеваний с целью достижения максимальной эффективности от проводимого лечения и улучшения качества жизни пациента.

Литература

1. Чуканова А.С. и др. Коморбидный пациент в практике невролога: возможности лечения // *Consilium medicum*. - 2019. - №2. - С.53-58 [Chukanova A.S., Chukanova E.I. Comorbid patient in neurologist practice: possibilities of treatment. // *Consilium medicum*. - 2019. - №2. - P.53-58. In Russian].
2. Keezer M.R. et al. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives // *Lancet Neurol*. - 2016. - №1. - P. 78–91. doi:10.1016/s1474-4422(15)00225-2.
3. Feinstein A. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // *J Chronic Dis*. - 1970. - №23. - P. 455–468. doi:10.1016/0021-9681(70)90054-8.
4. Valderas J.M. et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services // *Ann Fam Med*. - 2009. - №7. - P.357–363. doi:10.1370/afm.983.
5. Оганов Р.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. - 2019. - №1. - С.5-66 [Oganov R.G. et al. Comorbidities in clinical practice. algorithms for diagnostics and treatment // *Kardiovaskularnaja terapija i profilaktika*. - 2019. - №1. - P.5-66. In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
6. Biswas T. et al. Association between socioeconomic status and prevalence of non-communicable diseases risk factors and comorbidities in Bangladesh: findings from a nationwide cross-sectional survey // *BMJ Open*. - 2019. - №9(3). - P.25538. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025538.
7. Yilmaz U. et al. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children // *Seizure*. - 2014. - №23 (1). - P.29-35. doi:10.1016/j.seizure.2013.09.006.
8. Yu'ksel A. et al. Serum thyroid hormones and pituitary response to thyrotropin-releasing hormone in epileptic children receiving anti-epileptic medication // *Acta Paediatr Jpn*. - 1993. - №35(2). - P.108-112. doi:10.1111/j.1442-200x.1993.tb03018.x.
9. Hamed S.A. et al. Serum thyroid hormone balance and lipid profile in patients with epilepsy // *Epilepsy Res*. - 2005. - №66(1-3). - P.173-183. doi:10.1016/j.eplepsyres.2005.08.004.
10. Castro-Gago M. et al. Evolution of subclinical hypothyroidism in children treated with antiepileptic drugs // *Pediatr Neurol*. - 2007. - №37(6). - P.426-430. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.07.003.
11. Aygu'n F. et al. Thyroid hormones in children on antiepileptic therapy // *Int J Neurosci*. - 2012. - №122(2). - P.69-73. doi:10.3109/00207454.2011.627486.
12. Lossius M.I. et al. Reversible effects of antiepileptic drugs on thyroid hormones in men and women with epilepsy: a prospective randomized double-blind withdrawal study // *Epilepsy Behav*. - 2009. - №16(1). - P.64-68. doi:10.1016/j.yebeh.2009.07.014.
13. Betteridge T et al. Phenytoin toxicity and thyroid dysfunction // *N Z Med J*. - 2009. - №122(1303). - P.102-104.
14. De Luca F. et al. Changes in thyroid function tests induced by 2 month carbamazepine treatment in L-thyroxine-substituted hypothyroid children // *Eur J Pediatr*. - 1986. - №145(1-2). - P.77-79. doi:10.1007/bf00441860.
15. Kim S.H. et al. Subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy in children and adolescents with epilepsy // *Neuropediatrics*. - 2012. - №43(3). - P.135-139. doi:10.1055/s-0032-1313913.
16. Пылаева О.А. и др. Эффективность и переносимость

препарата лакосамид (Вимпат) в лечении эпилепсии у взрослых (Обзор литературы) // Русский журнал детской неврологии. – 2014. - №9(4). – P.59-68.[Pylaeva OA, Mukhin KYu, Mironov MB. Efficacy and tolerability of lacosamide (Vimpat) for treatment of epilepsy in adults (a review) // Russkij zhurnal detskoj nevrologii. – 2014. - №9(4).- P.59-68. In Russian].

17. Luoma P.V. et al. Plasma high-density lipoprotein cholesterol in patients with epilepsy treated with various anticonvulsants // *Eur Neurol.* – 1980. - №19(1). – P.67-72. doi:10.1159/000115130.

18. Isojärvi J.I. et al. Thyroid and myocardial function after replacement of carbamazepine by oxcarbazepine // *Epilepsia.* – 1995. - №36(8). – P.810-816. doi:10.1111/j.1528-1157.1995.tb01619.x.

19. Larkin J.G. et al. Lack of enzyme induction with oxcarbazepine (600 mg daily) in healthy subjects // *Br J Clin Pharmacol.* – 1991. - №31(1). – P.65-71. doi:10.1111/j.1365-2125.1991.tb03858.x.

20. Klosterskov Jensen P. et al. Possible interaction between oxcarbazepine and an oral contraceptive // *Epilepsia.* – 1992. - №33(6). – P.1149-1152. doi:10.1111/j.1528-1157.1992.tb01773.x.

НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАВЕРНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.А. Степанян^{1*}, С.В. Кондрахов¹, Е.Ю. Артеменкова¹,
Л.Л. Смолина¹, Л.А. Кадин¹, В.Г. Калюжный¹, И.О. Кугушев²

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,
²ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

NEUROSURGICAL TREATMENT OF BRAIN STEM CAVERNOUS MALFORMATIONS

M.A. Stepanyan^{1*}, S.V. Kondrakhov¹, E.Yu. Artemenkova¹,
L.L. Smolina¹, L.A. Kadin¹, V.G. Kaliuzhnyi¹, I.O. Kugushev²

¹Clinical Hospital №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow,
²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

E-mail: mastepanyan@mail.ru

Аннотация

Кавернозная мальформация ствола головного мозга является сложной сосудистой патологией с высоким риском возникновения грубой неврологической симптоматики и с возможным фатальным исходом. Вопрос принятия решения о тактике лечения является сложным и требует взвешенного подхода соответственно с каждой ситуацией. Своевременно выполненное нейрохирургическое лечение помогает спасти жизнь пациента и избежать возникновения неврологических осложнений.

Ключевые слова: кавернома, кавернозная мальформация, ствол головного мозга.

Abstract

Cavernous malformations in the brain stem is a complicated vascular pathology with a very high risk for developing a rough neurologic symptomatology with possible fatal outcome. To decide on a curative tactics is not an easy issue which requires a prudent approach to each situation. The timely performed neurosurgical care may save the patient's life and may prevent neurological complications.

Key words: cavernoma, cavernous malformation, brain stem

Ссылка для цитирования: Степанян М.А., Кондрахов С.В., Артеменкова Е.Ю., Смолина Л.Л., Кадин Л.А., Калюжный В.Г., Кугушев И.О. Нейрохирургическое лечение кавернозных мальформаций ствола головного мозга. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 3: 150-154.

Каверномы головного мозга долгое время рассматривались как сосудистые мальформации нервной системы. Так как при ангиографии патологическая сосудистая сеть каверном не визуализируется, они рассматриваются как криптогенные, или скрытые, сосудистые мальформации. Широко применяется термин «кавернозная мальформация» (КМ) вместо «кавернозной ангиомы», что указывает на отличие каверномы от истинных сосудистых новообразований, которые обозначаются термином «ангиома» [2,3].

Как указывают Н.Е. Goldstein и соавт., КМ головного мозга встречаются у 0.4-0.9% популяции и составляют 5-15% всех сосудистых аномалий центральной нервной системы. Это ангиографически скрытые образования, которые могут быть как бессимптомными, так и проявляться судорожны-

ми приступами, острым кровоизлиянием или очаговой неврологической симптоматикой. Чаще кавернозные мальформации имеют супратенториальную локализацию, 10-23% каверном центральной нервной системы выявляются в задней черепной ямке, 5% - в спинном мозге [1-3].

Каверномы ствола головного мозга составляют 9-35% от всех кавернозных мальформаций центральной нервной системы. В стволе мозга каверномы чаще располагаются на уровне моста – 78% случаев. Вторым по частоте является средний мозг – 34% случаев, реже они наблюдаются в продолговатом мозге – 5% случаев [1].

Каверномы ствола головного мозга по клиническому течению отличаются от каверном других локализаций. Вероятность геморрагических осложнений при ствольных каверномах на 30% выше,

чем при других локализациях в головном мозге. Из-за расположения в стволовых структурах кровоизлияние в них вызывает более серьезную неврологическую симптоматику.

Нейрохирургическое лечение каверном ствола головного мозга является сложной задачей, но высокоэффективно при симптоматических кавернозных мальформациях.

Материалы и методы

В отделении нейрохирургии ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ в течение 2018 г. были прооперированы 3 пациента с кавернозными мальформациями в стволе головного мозга. У одной пациентки КМ локализовалась в области латерального кармана 4-го желудочка головного мозга, у второй - в варолиевом мосту в области понтомедуллярной борозды у выхода лицевого нерва. В 3-м случае кавернома располагалась в среднем мозге в области четверохолмной пластины. Все указанные кавернозные мальформаций вызывали неврологическую симптоматику, обусловленную кровоизлиянием в них. При локализации в области дна 4-го желудочка в неврологическом статусе у пациента были тошнота, рвота, головокружение, нарушение походки. Симптомы беспокоили в течение 3 мес после кровоизлияния. При локализации в области четверохолмной пластинки неврологическая симптоматика проявлялась головной болью, нарушением конвергенции, двоением при взоре в стороны. КМ понтомедуллярной борозды проявлялась периферическим

парезом лицевого нерва, шумом в ухе, головокружением.

Учитывая наличие кровоизлияния и неврологической симптоматики, во всех случаях было принято решение выполнить нейрохирургическое вмешательство.

Применялись стандартные доступы к структурам задней черепной ямки соответственно локализации мальформации. Каверному среднего мозга удаляли путем субокципитальной краниотомии в положении пациента лежа на животе. При КМ варолиева моста применялась ретросигмовидная краниотомия в положении пациента на спине с поворотом головы в противоположную сторону. Каверному 4-го желудочка удаляли в положении пациента лежа на животе с помощью субокципитальной краниотомии теловеллярным доступом.

В проекции каверномы мозговое вещество имело ксантохромную окраску, рельефное изменение в виде выпячивания наблюдалось во всех случаях. При каверноме 4-го желудочка была выявлена относительно крупная дренирующая вена, которая впадала в венозную систему сосудистого сплетения. Крупных афферентных сосудов ни в одном случае не выявлено. Во всех случаях оперативные вмешательства выполнялись под контролем нейрофизиологического мониторинга.

Окружающее мозговое вещество имело ксантохромную окраску, умеренно выступало над поверхностью мозга. Энцефалотомию выполняли в области максимально выступающей части, каверному осторожно отделяли от мозгового веще-

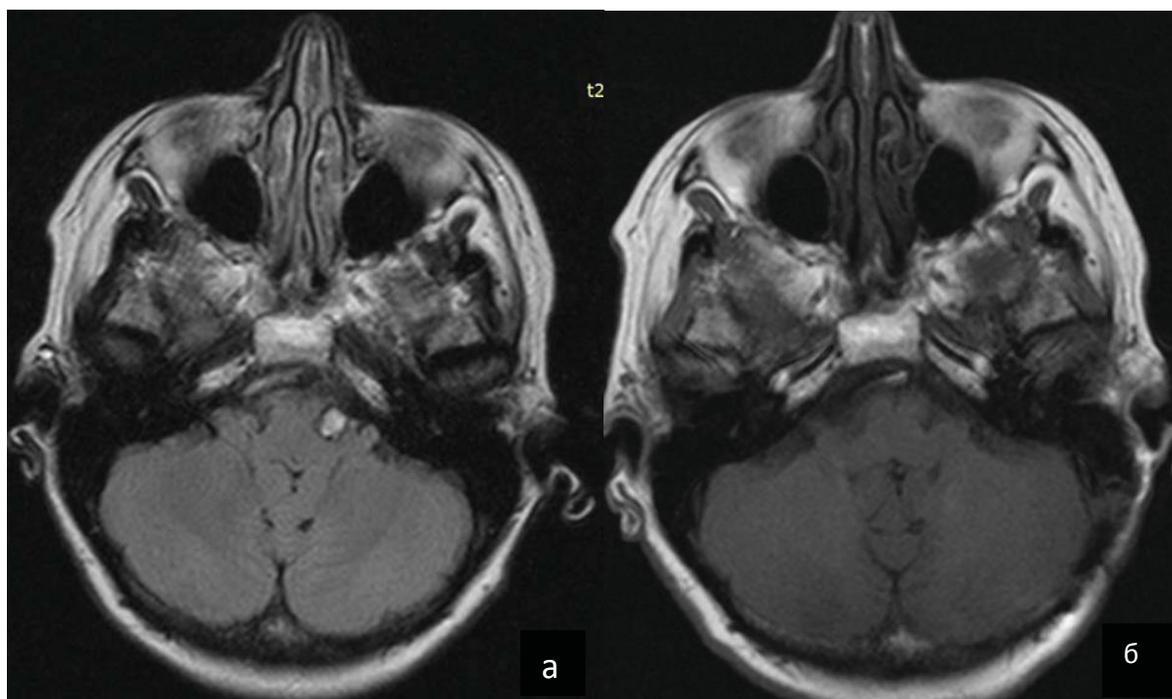


Рис. 1. Кавернозная мальформация моста в области понтомедуллярной борозды до (а) и после оперативного вмешательства (б).

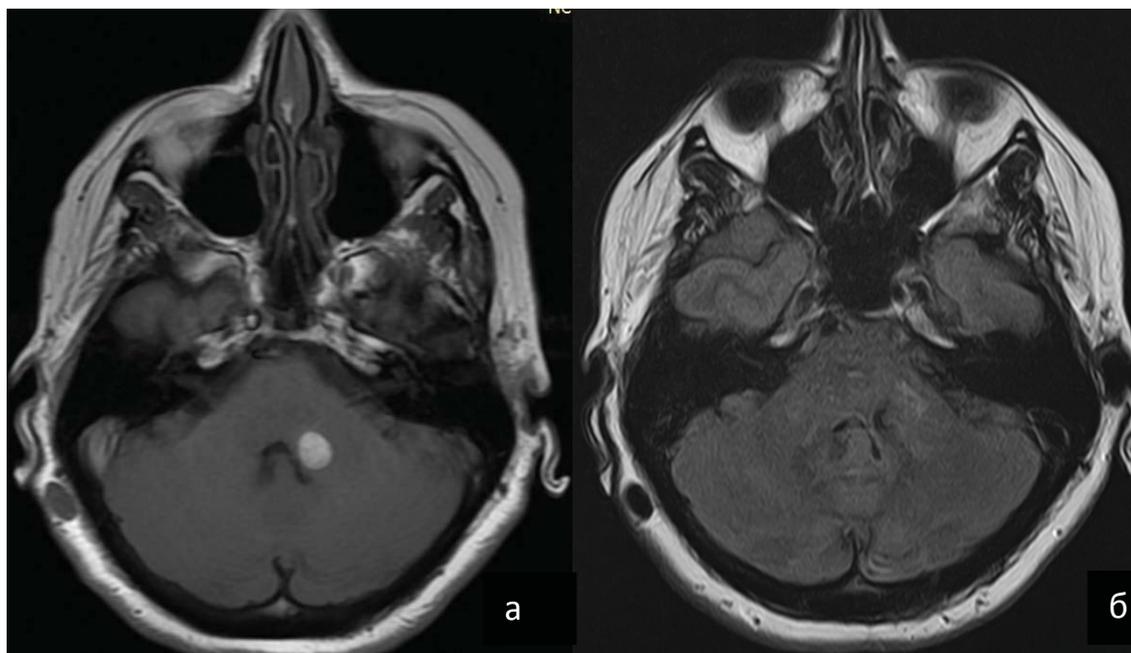


Рис. 2. Кавернозная мальформация дна 4-го желудочка до (а) и после оперативного вмешательства (б).

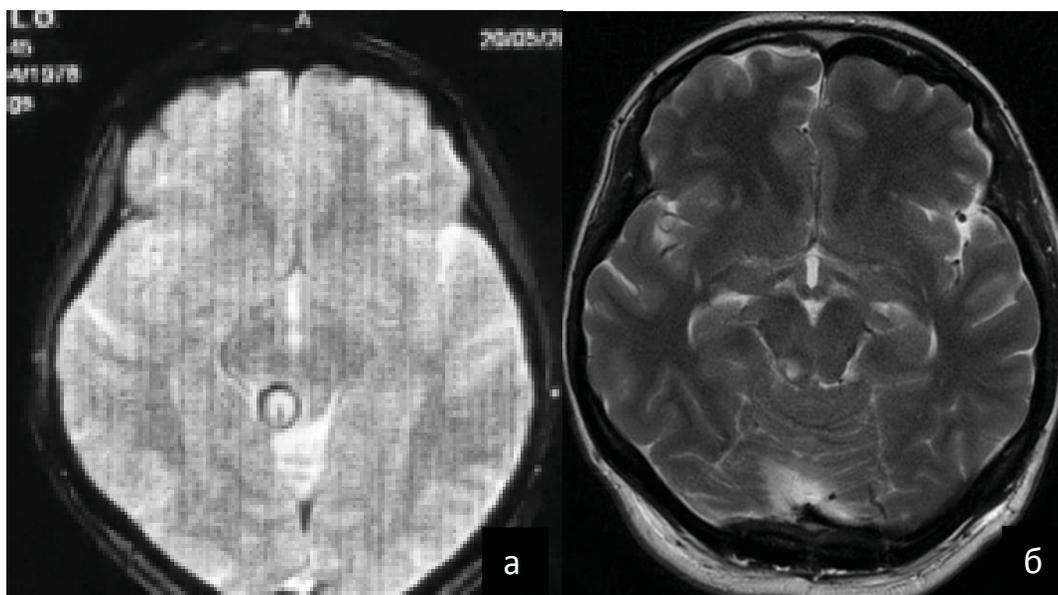


Рис. 3. Кавернозная мальформация четверохолмной пластины до (а) и после (б) удаления.

ства без применения коагуляции и удаляли единым фрагментом. Образование отправляли на гистологическое исследование, результат во всех случаях — «кавернозная мальформация».

Во всех случаях после операции неврологическая симптоматика регрессировала, дополнительных симптомов не возникало. Послеоперационной ликворреи не наблюдалось, пациенты были выписаны без неврологической симптоматики на 7-й день.

Пациенты наблюдались в течение 2 лет после оперативного вмешательства. При контрольных исследованиях признаки рецидива кавернозной ангиомы отсутствовали, дополнительная неврологическая симптоматика не возникала.

Результаты и обсуждение

По данным МРТ и аутопсии частота интракраниальных каверном головного мозга составляет 0,4 – 0,8% в общей популяции. КМ ствола головного мозга составляют, по разным данным, 8,5-35% от всех симптоматических интракраниальных каверном, встречаются в возрасте 20-50 лет, средний возраст пациентов 32 года [2,3].

При КМ ствола головного мозга вероятность неврологических проявлений низка - не превышает 6,5% (в среднем 4%). Неврологические осложнения при нейрохирургических вмешательствах при данной патологии превышают 10%, в связи с чем некоторые авторы считают, что удаление асимптомной КМ нецелесообразно [10].

Каверномы ствола головного мозга ассоциированы с высоким риском кровоизлияния, повторного кровоизлияния и неврологических нарушений. Кровоизлияние в КМ может привести к неврологическому дефициту. Частота кровоизлияний, ассоциированных с каверномами ствола головного мозга, составляет, по данным литературы, 2,7-6,0% в год и превышает частоту кровоизлияний во всех интракраниальных каверномах, что составляет 2,4%. Некоторые авторы (R.W. Porter и соавт.) отмечают, что частота кровоизлияний при инфратенториальных каверномах в 30 раз выше, чем при супратенториальных, в то время как другие авторы (D. Kondziolka в соавт.) указывают на одинаковую частоту кровоизлияний при супра и инфратенториальных каверномах, что составляет 2,4%. Вероятность повторного кровоизлияния, ассоциированного с каверномой, в течение первого года с момента первого кровоизлияния высока и составляет, по разным данным, 4,5 -60%. Nauck и соавт. отмечают, что средний интервал между первым и вторым кровоизлияниями составляет 2 года, но между вторым и третьим – 5 мес. Каждое последующее кровоизлияние является причиной новых, более тяжелых неврологических выпадений, в связи с чем после первого и особенно повторных кровоизлияний нужно думать о нейрохирургическом лечении [5, 8].

В нашей серии все 3 пациента были женского пола, в возрасте от 35 до 56 лет, средний возраст 45 лет. Кровоизлияния в кавернозные мальформации различных сроков давности встречались у всех пациентов. Повторные кровоизлияния были у одной пациентки с каверномой четверохолмной пластины. Манифестация клинической симптоматики соответствовала кровоизлиянию.

Многие авторы утверждают, что выжидательная тактика после первого кровоизлияния чревата риском повторных кровоизлияний и неврологическим ухудшением, в то время как радикальное удаление кавернозной ангиомы приводит к неврологическому улучшению [8].

Некоторые нейрохирурги рекомендуют выполнение оперативного вмешательства в острой фазе кровоизлияния в каверному ствола головного мозга. Это преследует цель декомпрессии и удаления свежей крови. Кроме того, они считают, что со временем после кровоизлияния вокруг каверномы образовывается глиальная ткань и кальцификация, что нарушает демаркационную зону и усложняет хирургическую резекцию [6,9].

Другие нейрохирурги рекомендуют удаление каверномы в подострой или хронической стадии, в течение 10-20 дней или 2-6 нед после кровоизлияния, так как гематому в этой стадии легче удалить и

к этому моменту окружающая нервная ткань в стабильном состоянии. С другой стороны, МРТ позволяет более четко выявить наличие кавернозной ангиомы и назначение стероидных препаратов в течение 1-2 нед позволяет уменьшить отек и облегчить удаление кавернозной мальформации. Считается, что подострая фаза является оптимальной для максимального удаления гематомы и каверномы с минимальным повреждением ствола [1,6,8].

В обсуждаемой нами серии в 1 случае оперативное вмешательство было выполнено в подострой фазе кровоизлияния в каверноме в области понто-медуллярной борозды. У пациентки после кровоизлияния возник периферический парез лицевого нерва, в связи с чем выполнена МРТ головного мозга, выявлено кровоизлияние в кавернозную мальформацию. Пациентку беспокоили головокружение, шум в ухе со стороны поражения.

В 2 случаях заболевание проявлялось общемозговой симптоматикой в виде головной боли, головокружения, тошноты и рвоты. Они длительно лечились у неврологов, в связи с чем исследование (МРТ головного мозга) было выполнено в более поздней, хронической стадии кровоизлияния.

Кавернома представляет собой доброкачественную сосудистую гамартому, состоящую из синусовидных сосудистых полостей с медленным током крови и из капсулы гематомы. Вследствие повторяющихся мелких геморрагий гематома и ее капсула увеличиваются и оказывают давление на окружающие структуры. Задачей хирургии является устранение давления на ствол головного мозга и предотвращение повторного кровоизлияния. Эксперты в хирургии кавернозных мальформаций ствола головного мозга считают, что при удалении каверномы важно энцефалотомию выполнить в функционально «немой» и максимально аваскулярной зоне.

В большинстве случаев поверхность ствола имеет ксантохромную окраску в проекции каверномы, иногда визуализируется темно-синее выпячивание, что соответствует гематоме. Повторные кровоизлияния выталкивают каверноме к поверхности ствола головного мозга, таким образом облегчая удаление патологического образования. Поэтому наиболее безопасной зоной для удаления образования является точка, в которой кавернома наиболее близко прилежит к поверхности ствола головного мозга или выходит под паутинную оболочку.

В нашей серии во всех 3 случаях окружающее мозговое вещество имело ксантохромную окраску. В 2 случаях были рельефные изменения в виде выпячивания в проекции кавернозной ангиомы. В случае расположения ангиомы в области латерального

кармана 4-го желудочка рельефных изменений не было. Ориентиром при удалении были анатомические структуры. Энцефалотомию выполняли в аваскулярной зоне, выявлялись патологическое образование, производили удаление остатков геморрагии в виде гемолизированной крови или сгустков. После внутренней декомпрессии мальформацию тупым путем отделяли от окружающего мозгового вещества и удаляли тотально. Гемостаз выполняли с применением гемостатических материалов.

В современной литературе представлено немало работ, посвященных оценке результатов нейрохирургического лечения кавернозных мальформаций ствола головного мозга.

В обзорной работе от 2019 г. авторы K.N, Kearns и соавт. анализировали результаты и осложнения после хирургического лечения каверном ствола головного мозга у 2493 пациентов за период с 1986 по 2018 г. по опубликованным 86 источникам литературы. Тотальное удаление было достигнуто в 92,3%. Послеоперационная морбидность составляла 34,8%, в числе которых двигательные нарушения наблюдались в 11% случаев, чувствительные нарушения - в 6,7%. Трахеостомы и гастростомы выполнялись 6% случаев, поражения черепных нервов были диагностированы в 29,4% случаев. Летальность составила 1,6% [4].

Большие репрезентативные материалы нейрохирургического лечения каверном ствола головного мозга представлены из НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и из Barrow Neurosurgical Institute. В первой серии представлены результаты нейрохирургического лечения 220 пациентов. Стойкий неврологический дефицит авторы отмечают у 15-30% оперированных пациентов [1, 8].

Во второй серии проанализированы отдаленные результаты хирургического лечения каверном ствола головного мозга у 100 пациентов, которые были прооперированы в Barrow Neurosurgical Institute с 1984 по 1997 г. Отдаленные результаты оценивались у 84 пациентов (84%). У 73 (87%) отмечалось неврологическое улучшение после операции, у 8 (10%) - ухудшение, 3 (3%) - скончались [8].

В нашей серии во всех 3 случаях после хирургического лечения у пациентов наблюдалось неврологическое улучшение. Интра- и послеоперационных осложнений не было. Во всех трех случаях неврологическая симптоматика регрессировала в послеоперационном периоде. Общемозговая симптоматика регрессировала в течение первых 7 дней, очаговая симптоматики полностью регрессировала в течение 3 мес. На протяжении 2 послеоперационных лет повторных кровоизлияний, рецидива каверномы и неврологических нарушений не наблюдалось.

Заключение

Оптимальным методом лечения симптоматических каверном ствола головного мозга является нейрохирургическое удаление. Оперативное вмешательство показано при кровоизлияниях в каверномы или при симптоматических КМ. Наиболее безопасным является удаление кавернозных мальформаций в острой или подострой стадии кровоизлияния. При немых кавернозных мальформациях оптимальным является динамическое наблюдение.

Оперативные вмешательства выполняются стандартными доступами к задней черепной ямке в зависимости от локализации патологического процесса. Энцефалотомию целесообразно выполнять в области, где КМ максимально приближена к поверхности мозга. Коагуляция применяется при крайней необходимости.

Своевременное нейрохирургическое вмешательство при симптоматических КМ позволяет достичь хороших функциональных результатов.

Литература

1. Белоусова О. Б. и др. Кавернозные мальформации центральной нервной системы // М.: Антитор. – 2014.
2. Goldstein HE, Solomon RA. Epidemiology of cavernous malformations // Handbook of Clin Neurol. 2017. – P 241-247.
3. Goldstein H. E., Solomon R. A. Epidemiology of cavernous malformations // Handbook of clinical neurology. – Elsevier, 2017. – V. 143. – P. 241-247.
4. Kearns K. N. et al. Outcomes of surgery for brainstem cavernous malformations: a systematic review // Stroke. – 2019. – V. 50. – №. 10. – P. 2964-2966.
5. Kondziolka D., Monaco III E. A., Lunsford L. D. Cavernous malformations and hemorrhage risk // Gamma Knife Radiosurgery for Brain Vascular Malformations. – Karger Publishers, 2013. – V. 27. – P. 141-146.
6. Ohue S. et al. Surgical management of brainstem cavernomas: selection of approaches and microsurgical techniques // Neurosurgical Review. – 2010. – V. 33. – №. 3. – P. 315-324.
7. Aguiar P. H. P. et al. Brainstem cavernomas: a surgical challenge // Einstein (Sao Paulo). – 2012. – V. 10. – №. 1. – P. 67-73.
8. Porter R. W. et al. Cavernous malformations of the brainstem: experience with 100 patients // Journal of neurosurgery. – 1999. – V. 90. – №. 1. – P. 50-58.
9. Negoto T. et al. Symptomatic brainstem cavernoma of elderly patients: timing and strategy of surgical treatment. two case reports and review of the literature // World neurosurgery. – 2018. – V. 111. – P. 227-234.
10. Xie M. G. et al. Brainstem cavernous malformations: surgical indications based on natural history and surgical outcomes // World Neurosurgery. – 2018. – V. 110. – P. 55-63.



На 65 году жизни скончался член редакционной коллегии журнала

КОЗЛОВ ВЛАДИМИР СЕРГЕЕВИЧ

6 июля 2020 г. после тяжелой скоротечной болезни ушел из жизни Козлов Владимир Сергеевич - выдающийся отечественный оториноларинголог, всемирно признанный авторитет в области ринологии, профессор, заслуженный врач Российской Федерации.

Профессиональный путь В.С. Козлова берет начало с Ярославского государственного медицинского института в 1984 г, когда Владимир Сергеевич приступил к работе ассистентом на кафедре оториноларингологии, которую впоследствии возглавлял с 2003 г. На базе Ярославской областной клинической больницы он организовал и стал руководителем первого в стране Ринологического центра, в дальнейшем преобразованного в Центр микроэндоскопической оториноларингологии.

С 2006 г. В.С. Козлов заведовал отделением оториноларингологии в ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, являлся научным руководителем по оториноларингологии.

С 2012 г. Владимир Сергеевич возглавлял кафедру оториноларингологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Профессор В.С. Козлов пользовался заслуженным авторитетом среди коллег, являлся членом правления Российского общества оториноларингологов и Российского общества ринологов, членом редакционных коллегий журналов Российская ринология, Российская оториноларингология, Rivista Italiana di Otorinolaringologia.

За заслуги в научной и практической деятельности Владимир Сергеевич в 2001 г. стал лауреатом Национальной премии лучшим врачам России «Призвание», в 2016 г. был награжден почетной грамотой Президента Российской Федерации. В.С. Козлов являлся автором более 350 научных публикаций, 18 патентов и авторских свидетельств на изобретения СССР и РФ, 3 из которых запатентованы в 26 странах мира. Всемирную известность он получил за счет создания новой технологии и устройств для лечения синуситов — синус-катетеров ЯМИК; троакара Козлова — инструмента для операции на верхнечелюстной пазухе и кюретки для аденотомии. Эти изобретения сегодня производятся серийно и широко применяются в клинической практике российскими и зарубежными врачами.

В последние годы он активно занимался темой симуляционного обучения в оториноларингологии, кафедрой оториноларингологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации были разработаны тренажеры для обучения эндоскопической внутриносовой хирургии, защищенные патентом Российской Федерации.

Человек невероятного научного и творческого потенциала, он был создателем научной школы эндоскопической эндоназальной хирургии, организатором первого российского курса «Функциональная внутриносовая микроэндоскопическая хирургия».

Владимир Сергеевич был замечательным врачом, блестящим хирургом, несмотря на большую педагогическую и научную работу, он ежегодно оперировал более 500 больных.

Трудно поверить в то, что оборвалась жизнь этого полного сил и стремлений человека. Много лет Владимир Сергеевич работал в редакционной коллегии «Кремлевской медицины», активно редактировал и рецензировал публикации. За эти годы при его участии были изданы многочисленные статьи по оториноларингологии. Редакция высоко ценит вклад Владимир Сергеевича в работу журнала.

Козлов Владимир Сергеевич навсегда останется в памяти и сердцах его коллег, учеников и пациентов.

Прейскурант цен

№ п/п	Наименование профессий, специальностей направлений подготовки	Период и форма обучения	Стоимость обучения за 1 год на договорной основе, руб. (НДС не облагается)
высшее образование-программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре			
1.	Болезни уха, горла, носа	3 года (очная форма)	290 000
2.	Болезни уха, горла, носа	4 года (заочная форма)	290 000
3.	Внутренние болезни	3 года (очная форма)	290 000
4.	Внутренние болезни	4 года (заочная форма)	290 000
5.	Кардиология	3 года (очная форма)	290 000
6.	Кардиология	4 года (заочная форма)	290 000
7.	Кожные и венерические болезни	3 года (очная форма)	290 000
8.	Кожные и венерические болезни	4 года (заочная форма)	290 000
9.	Нервные болезни	3 года (очная форма)	290 000
10.	Нервные болезни	4 года (заочная форма)	290 000
11.	Лучевая диагностика, лучевая терапия	3 года (очная форма)	290 000
12.	Лучевая диагностика, лучевая терапия	4 года (заочная форма)	290 000
13.	Стоматология	3 года (очная форма)	290 000
14.	Стоматология	4 года (заочная форма)	290 000
15.	Травматология и ортопедия	3 года (очная форма)	290 000
16.	Травматология и ортопедия	4 года (заочная форма)	290 000
17.	Хирургия	3 года (очная форма)	290 000
18.	Хирургия	4 года (заочная форма)	290 000
19.	Анестезиология- реаниматология	3 года (очная форма)	290 000
20.	Анестезиология- реаниматология	4 года (заочная форма)	290 000
21.	Общественное здоровье и здравоохранение	3 года (очная форма)	290 000
22.	Общественное здоровье и здравоохранение	4 года (заочная форма)	290 000
23.	Клиническая лабораторная диагностика	3 года (очная форма)	290 000
24.	Клиническая лабораторная диагностика	4 года (заочная форма)	290 000
25.	Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия	3 года (очная форма)	290 000
26.	Восстановительная медицина, спортивная медицина, курортология и физиотерапия	4 года (заочная форма)	290 000

Информацию уточнять на сайте cgma.su