

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор — **Ильченко Людмила Юрьевна** — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Заместитель главного редактора — **Былова Надежда Александровна** — к.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Редакционная коллегия

Адашева Татьяна Владимировна — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Айнабекова Баян Алькеновна — д.м.н., профессор, АО «Медицинский университет Астана» (Казахстан, Алматы)
Ватутин Николай Тихонович — д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
Виноградский Борис Викторович — д.м.н., Кливлендский медицинский центр (Кливленд, США)
Волкова Наталья Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Гендлин Геннадий Ефимович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Заугольников Татьяна Васильевна — к.м.н., доцент, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Карабиненко Александр Александрович — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Карпов Игорь Александрович — д.м.н., профессор, Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь, Минск)
Медведев Владимир Эрнстович — к.м.н., доцент, Российский университет дружбы народов (Москва, Россия)
Михин Вадим Петрович — д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия)
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Ойроткина Ольга Шонкоревна — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Сайфутдинов Рустам Ильхамович — д.м.н., профессор, Оренбургская государственная медицинская академия (Оренбург, Россия)
Стаценко Михаил Евгеньевич — д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)
Ткачева Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, Российский геронтологический научно-клинический центр РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Чесникова Анна Ивановна — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Ягода Александр Валентинович — д.м.н., профессор, Ставропольский государственный медицинский университет (Ставрополь, Россия)
Якушин Сергей Степанович — д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. И.И. Павлова (Рязань, Россия)

Редакционный совет

Бойцов Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, РКНПК Минздрава РФ (Москва, Россия)
Васюк Юрий Александрович — д.м.н., профессор, МГМСУ имени А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (Москва, Россия)
Мельниченко Галина Афанасьевна — д.м.н., профессор, академик РАН, Институт клинической эндокринологии (Москва, Россия)
Мухин Николай Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)
Насонов Евгений Львович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)
Никитин Юрий Петрович — д.м.н., профессор, академик РАН, НИИ терапии СО РАН (Новосибирск, Россия)
Скворцова Вероника Игоревна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Министерство здравоохранения РФ (Москва, Россия)
Терентьев Владимир Петрович — д.м.н., профессор, РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)
Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Федосеев Глеб Борисович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Хохлов Александр Леонидович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Ярославский государственный медицинский университет (Ярославль, Россия)
Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, ФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Научно-практический журнал для работников здравоохранения

Включён в Перечень ведущих рецензируемых периодических изданий ВАК Минобрнауки РФ



ARCHIVE OF INTERNAL MEDICINE

www.medarhive.ru

ОКТАБРЬ 2017 (№ 5(37))

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
115088, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145
Тел.: (495) 777-41-17
E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

115088, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 145
Тел.: (495) 777-41-17

Научный консультант

Федоров Илья Германович, к.м.н., доцент,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

Верстка

Виталий Котов

Отдел распространения и рекламы

Александр Мазуров
reklama@medarhive.ru

Тираж 3000 экземпляров.

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации

ПИ № ФС77-45961 от 26 июля 2011 г.

ISSN 2226-6704 (Print)

ISSN 2411-6564 (Online)

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»

ООО «Сам Полиграфист»

г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5

www.onebook.ru

Ⓐ авторский материал

⒫ публикации на правах рекламы

Контент доступен под лицензией

Creative Commons Attribution 4.0 License.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Статьи журнала представлены в Российской универсальной научной электронной библиотеке www.elibrary.ru

Подписной индекс в каталоге «Почта России» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-5

THE EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF — **Ilchenko Ludmila Yurievna** — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF — **Bylova Nadezda Alexandrovna** — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

The Editorial Board

Adasheva Tatyana Vladimirovna — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Ayanabekova Bayan Alkenovna — Dr. Sci. (Med.), prof., Medical University of Astana (Kazakhstan, Almaty)
Vatutin Nikolay Tikhonovich — Dr. Sci. (Med.), prof., M. Gorky Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
Vinogradsky Boris — Dr. Sci. (Med.), University Hospitals Cleveland Medical Center (Cleveland, USA)
Volkova Natalia Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Gendlin Gannadiy Efimovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Dvoretzky Leonid Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Zaugolnikova Tatyana Vasilievna — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Karabinenko Alexandr Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Karpov Igor Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Medvedev Vladimir Ernstovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the People's Friendship University of Russian (Moscow, Russia)
Mikhlin Vadim Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Kursk state medical university (Kursk, Russia)
Nikiforov Victor Sergeevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Oynotkinova Olga Shonkorovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Sayfutdinov Rustam Ilkhamovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)
Statsenko Mikhail Evgenyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)
Tkachyova Olga Nikolaevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Russian Gerontology Clinical Research Center the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Chesnikova Anna Ivanovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Yagoda Alexander Valentinovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia)
Yakushin Sergey Stepanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov (Ryazan, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Boitsov Sergey Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Russian cardiology research and production complex, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)
Vasyuk Yuri Alexandrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Moscow State Medical and Dental University (Moscow, Russia)
Mazurov Vadim Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Maleev Victor Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, professor, the Central Research Institute for Epidemiology (Moscow, Russia)
Melnichenko Galina Afanacievna — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of Clinical Endocrinology (Moscow, Russia)
Mukhin Nikolay Alekseevich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Nasonov Evgeny Lvovich — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, the Institute of rheumatology of the Russian Academy of Medical Science (Moscow, Russia)
Nikitin Yuri Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, the Siberian Branch of the Russian Academy of Science (Novosibirsk, Russia)
Skvortsova Veronika Igorevna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Russian Ministry of Health (Moscow, Russia)
Terentev Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Tyurin Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, Russia)
Fedoseev Gleb Borisovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia)
Khokhlov Alexander Leonidovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, the Yaroslavl state medical university (Yaroslavl, Russia)
Shlyakhto Evgeny Vladimirovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the Russian Academy of Science, the Federal Almazov North-West Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia)

Scientific and practical journal for health professionals

Included the List of the Russian reviewed scientific magazines in which the main scientific results of theses on competition of academic degrees of the doctor and candidate of science have to be published.



FOUNDER AND PUBLISHER

«SYNAPSE» LLC
 115088, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145
 info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Chernova Olga Alexandrovna
 o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

115088, Moscow, Ugreshskaya str., 2-145
 Phone: +7(495)777-41-17

SCIENTIFIC CONSULTANTS

Fedorov Ilya Germanovich — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

PAGE-PROOFS

Kotov Vitaly

ADVERTISING

Mazurov Alexandr
 reklama@medarhive.ru

Circulation 3000 exemplars

It is registered by state committee of the Russian Federation on the press

The certificate on registration of mass media ПИ № ФС77-45961,
 26 July 2011

ISSN 2226-6704 (Print)
 ISSN 2411-6564 (Online)

Printed «Onebook.ru»

«Sam Poligrafist»
 Moscow, Volgograd Prospect, 42-5
 www.onebook.ru

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

- Ⓐ copyrighted material
- Ⓔ as advertising publishing

The journal is included in Russia Science Citation Index (RSCI)

Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Subscription index in the catalogue «Russian Post» 87732

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-5

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*Н.Ф. Плавун, В.А. Кадышев,
Т.Я. Чернобровкина, Л.Н. Проскурина*
Особенности клиники и дифференциальной
диагностики рожи. Обзор 327

*Н.Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин, Л.Г. Попелнухина,
Ю.П. Гриценко, И.А. Сидоренко*
Лечение перипартальной кардиомиопатии
(обзор литературы) 340

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ковалева А.О.
Некоторые особенности артериальной
гипертонии, протекающей на фоне ожирения
у мужчин трудоспособного возраста,
служащих в системе МВД 350

*Н.Ф. Плавун, Н.И. Гапонова, В.А. Кадышев,
В.С. Фильмонов, А.Е. Акимов, А.С. Безмянный,
А.Ю. Красильников*
Анализ повторных вызовов бригад скорой
медицинской помощи к пациентам
с повышением артериального давления
в городе Москва 358

И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин, Д.В. Дупляков
Впервые диагностированная инсульт-
ассоциированная фибрилляция предсердий:
риски развития неблагоприятных
клинических исходов (результаты субанализа
когортного исследования АПОЛОН) 364

М.В. Горбунова, С.Л. Бабак, А.Г. Малявин
Эффекты длительной терапии постоянным
положительным воздушноносным давлением
(CPAP-терапия) у гипертензивных
пациентов с обструктивным апноэ сна
и метаболическими нарушениями 371

*Е.В. Пашенко, А.И. Чесникова,
В.И. Кудинов, В.П. Терентьев*
Клиническое значение определения
уровня мозгового натрийуретического
пептида для диагностики сердечной
недостаточности у коморбидных
пациентов с ишемической болезнью
сердца и тиреотоксикозом 378

*Н.В. Ларионова, А.М. Шупов,
М.В. Мензоров, Е.В. Ефремова,
В.В. Касалинская*
Факторы риска развития аритмий
у больных с острой декомпенсацией
хронической сердечной недостаточности 385

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Е.В. Шелеско, О.С. Зайцев, Н.А. Черникова
Редкий случай спонтанной
пневмоцефалии как осложнение
нетравматической назальной ликвореи.
Обзор литературы 391

К.А. Демина, П.С. Никитенко
Вестибулярный нейронит как причина
системного головокружения 398

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2017):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

CONTENT

REVIEW ARTICLES

*N.F. Plavunov, V.A. Kadyshchev,
T.Ya. Chernobrovkina, L.N. Proskurina*
Characteristic of clinic and diagnostics
of erysipelas. Review 327

*N.T. Vatutin, G.G. Taradin, L.G. Popelnukhina,
Y.P. Gritzenko, I.A. Sidorenko*
Treatment of peripartum cardiomyopathy
(review) 340

ORIGINAL ARTICLE

A.O. Kovaleva
Some features of arterial hypertension,
taking place on the background of obesity
in men of working age, employees
in the system of internal affairs 350

*N.F. Plavunov, N.I. Gaponova, V.A. Kadyshchev,
V.S. Filimonov, A.E. Akimov, A.S. Bezymyannyi,
A.Y. Krasilnikov*
Analysis of emergency ambulance recalls among
patients with high blood pressure in Moscow 358

I.A. Zolotovskaya, I.L. Davydkin, D.V. Duplyakov
Newly diagnosed stroke-associated atrial
fibrillation: risk of development of unfavorable
clinical outcomes (the results of the subanalysis
cohort study APOLLO) 364

M.V. Gorbunova, S.L. Babak, A.G. Maliavin
Long-term effect of continuous positive airway
pressure therapy (CPAP) in hypertensive
patients with sleep apnea and metabolic
impairment 371

*E.V. Pashchenko, A.I. Chesnikova,
V.I. Kudinov, V.P. Terent'ev*
Clinical significance of determining the level
of the brain natriuretic peptide for the diagnosis
of heart failure of comorbid patients with
coronary heart disease and thyrotoxicosis 378

*N.V. Larionova, A.M. Shutov, M.V. Menzorov,
E.V. Efremova, V.V. Kasalinskaya*
Risk factors of arrhythmias in patients
with acute decompensation of chronic
heart failure 385

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

E.V. Shelesko O.S. Zaitsev N.A. Chernikova
A rare case of spontaneous pneumocephalus
as a complication of nontraumatic
cerebrospinal fluid rhinorrhea.
An evidence-based review 391

K.A. Demina, P.S. Nikitenko
Vestibular neuritis as the cause
of systemic vertigo 398

SINCE 2016, ARTICLES IN THE JOURNAL HAVE BEEN ACCEPTED
THROUGH THE EDITORIAL PLATFORM:

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

NEW GUIDELINES OF PUBLICATION FOR AUTHORS OF ARTICLES (2017):

<http://www.medarhive.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Н.Ф. Плавунов^{1,2}, В.А. Кадышев^{1,2},
Т.Я. Чернобровкина³, Л.Н. Проскурина²

¹ — ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», кафедра скорой медицинской помощи лечебного факультета, Москва, Россия

² — ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова», Москва, Россия

³ — ФГБОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова», кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, Москва, Россия

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РОЖИ. ОБЗОР

N.F. Plavunov^{1,2}, V.A. Kadyshev^{1,2}, T.Ya. Chernobrovkina³, L.N. Proskurina²

¹ — Federal State budget institution of higher education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Moscow, Russia

² — First aid station named after A.S. Puchkov, Moscow, Russia

³ — Federal State budget institution of higher education «Pirogov Russian National Research Medical University», Department of Infectious Diseases and Epidemiology (general medicine faculty), Moscow, Russia

CHARACTERISTIC OF CLINIC AND DIAGNOSTICS OF ERYSIPELAS. REVIEW

Резюме

Рожь занимает одно из первых мест по распространенности среди инфекционной патологии после острых респираторных, кишечных инфекций, вирусных гепатитов. В современных условиях рожа, как инфекционная патология человека, обусловлена в большинстве случаев моноинфекцией стрептококка группы А и нередко микст-инфекцией со стафилококком. Патогенез рожи характеризуется нарушениями местного иммунитета, недостаточностью клеточного и гуморального звеньев иммунитета, повышенной сенсibilизацией организма к антигенам бета-гемолитического стрептококка серогруппы А (по Ленсфильду), формированием хронического течения заболевания, обусловленного внутридермальным сохранением L-форм стрептококка, в виде очагов эндогенной инфекции, в том числе в макрофагах дермы, а также избыточной выработкой Т-лимфоцитами и мононуклеарами цитокинов, обладающих биоповреждающим действием. Заболевание характеризуется увеличением случаев с первичной и тяжелыми геморрагическими формами (более 60%), склонностью к развитию рецидивирующего течения (30-40%), медленной репарацией в очаге воспаления, сложностью проведения дифференциальной диагностики. Провоцирующими факторами при развитии рожи являются нарушения целостности кожных покровов, микозы, эмоциональные стрессы, переохлаждение или перегревание организма. Женщины болеют рожой чаще мужчин. Более чем в 60% случаев рожу переносят люди в возрасте 40 лет и старше. В отличие от других стрептококковых инфекций, для рожи характерна летне-осенняя сезонность. Недостаточная эффективность применяемых схем лечения рожи, как в отношении обратного развития клинических симптомов в остром периоде заболевания, так и применительно к профилактике его рецидивов, привела ученых к комбинированному назначению антибиотиков с иммунокорректорами, лазеротерапией.

Ключевые слова: рожа, бета-гемолитический стрептококк группы А, дифференциальная диагностика рожи, эпидемиология и клинические формы рожи, комплексная терапия рожи

Для цитирования: Плавунов Н.Ф., Кадышев В.А., Чернобровкина Т.Я., Проскурина Л.Н. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РОЖИ. ОБЗОР. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(5): 327-339. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-327-339

Abstract

Erysipelas is one of the first places on the prevalence of infectious disease after acute respiratory and intestinal infections, viral hepatitis. Currently, in most cases erysipelas is caused by beta-hemolytic group A Streptococcus bacterium, but in some cases could be due to co-infection with Staphylococcus aureus. The pathogenesis of erysipelas is characterized by impaired tissue immunity, cellular and humoral immunity deficiency, hypersensitivity to hemolytic streptococci group A (Lansfeld). Chronic recurrent erysipelas refers to endogenous infection caused by intradermal and intra-macrophage maintaining L-forms of Streptococcus, and biological damage caused by excess production of cytokines by T-lymphocytes and mononuclear cells. The disease is characterized by increased cases with primary and severe hemorrhagic forms (over 60%), a tendency to develop recurrent erysipelas (30 to 40%), slow

regenerative process in the focus of inflammation, the multiplicity of the differential diagnosis. Risk factors of the erysipelas are the disruption of the skin barrier, fungal skin infections, emotional stress, body hypothermia or overheating. Women suffer from erysipelas more often than men. Adults over age 40 years and older are more likely to develop erysipelas in more than 60% of cases. Erysipelas is characterized by seasonality- rise in the incidence observed in spring and autumn than other streptococcal infections. Depending on the lack of treatment efficacy in resolving symptoms of erysipelas, impaired prevention of disease recurrence, recommended treatment by scientists involves antibiotics with immunomodulation therapy and laser therapy.

Key words: *erysipelas, beta-hemolytic Streptococcus group A, differential diagnosis of erysipelas, epidemiology and clinical forms of erysipelas, combined therapy of erysipelas*

For citation: Plavunov N.F., Kadyshch V.A., Chernobrovkina T.Ya., Proskurina L.N. CHARACTERISTIC OF CLINIC AND DIAGNOSTICS OF ERYSIPELAS. REVIEW. Archive of internal medicine. 2017; 7(5): 327-339. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-327-339

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-327-339

β-ГСА — β-гемолитический стрептококк серогруппы А

Введение и актуальность

Возбудителем рожи является β-гемолитический стрептококк серогруппы А (β-ГСА) — грамположительная бактерия (кокк). Несмотря на доказанность этого этиологического фактора, гемокультуру β-ГСА у пациентов с рожей, удается выделить довольно редко — не более чем в 5% случаев [8].

β-ГСА, выделенный в вид *Streptococcus pyogenes*, обладает факторами вирулентности и патогенности, способствующих преодолению защитных барьеров организма человека и, как следствие, обеспечивающих широкое распространение этого возбудителя в популяции людей [19]. Всем известно участие β-ГСА в развитии таких заболеваний, как ангина, скарлатина, пиодермия, гломерулонефит, рожа, острый лимфаденит, узловатая эритема, ревматическая лихорадка и др. [27, 29].

По результатам ранее проведенных исследований, в случаях установления у пациента диагноза «рожа», обследование на стрептококк считается нецелесообразным, так как стрептококки нередко могут высеваться с поверхности кожи здоровых людей, а антитела к стрептококку могут быть результатом других форм стрептококковой инфекции [8, 19, 23].

В современных условиях рожа, как инфекционное заболевание продолжает сохранять свою высокую актуальность в системе здравоохранения г. Москвы. Общее количество больных рожей в г. Москве с 2013 г. составляет не менее 8 374 случаев [4, 13, 14].

Общая заболеваемость населения города Москвы стрептококковой инфекцией представлена в таблице 1.

Актуальность ранней диагностики рожи в мегаполисе определяется особенностями эпидемиологии и клинического течения заболевания за последние десятилетия [6]. Рожа характеризуется увеличением доли тяжелых форм и осложнений с преобладанием в клинической картине заболевания интоксикационного синдрома, вплоть до развития инфекционно-токсического шока, увеличением случаев с первичной и тяжелыми геморрагическими формами рожи (более 60%), склонностью к развитию рецидивирующего течения (30-40%), медленной репарацией в очаге воспаления, сложностью проведения дифференциальной диагностики [2, 3, 4, 7, 14].

Следует отметить, что рожа ухудшает течение сопутствующих заболеваний и часто развивается на фоне метаболического синдрома (сахарный диабет 2 типа, ожирение), сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь), постмастэктомической болезни, хронической лимфовенозной недостаточности нижних конечностей различного генеза, микоза стоп и ногтей, дерматозов, синуситов и других заболеваний [9, 29].

У пациентов с повторной рожей на фоне декомпенсации коморбидной патологии возникает высокий риск осложнений, который диктует необходимость дальнейшего совершенствования диагностических, терапевтических и профилактических мероприятий

Таблица 1. Динамика инфекционной заболеваемости населения Москвы за январь-декабрь 2016 и 2015 годы по данным Роспотребнадзора

Table 1. Dynamics of infectious morbidity of the population of Moscow for january-december 2016 and 2015 years according to Rosпотребнадзор

Нозоформа/ Disease	Абсолютное число/ absolute number		Показатель на 100 тыс. населения/ rate per 100 thousand population		Динамика изменения ↑-прирост ↓-снижен./ Dynamics changes
	2016 г/ 2016 y	2015 г/ 2015 y	2016 г/ 2016 y	2015 г/ 2015 y	
Стрептококковая инфекция/Streptococcal infection	3795	3923	31,23	32,57	↓4,1%
Скарлатина/Scarlet fever	2584	2884	21,26	23,95	↓11,2%
Стрептококковая септицемия/Streptococcal septicaemia	1	1	0,01	0,01	-

как рожи, так и фоновой патологии. Наибольшая летальность при роже регистрируется у пожилых пациентов [4, 14].

Актуальность проблемы определяется и исходами рожи, формированием хронической лимфovenозной недостаточности, приводящей к инвалидизации пациентов работоспособного возраста [18, 21, 28].

Не менее актуальной является и проблема лечения рожи. Основным направлением в лечении рожи является антибактериальная терапия, которая основывается на этиологической роли ГСА с учетом основных механизмов патогенеза рожи [5, 9]. Однако, этиотропная терапия, значительно улучшив результаты лечения рожи, не до конца решила проблему в целом. Недостаточная эффективность традиционных схем лечения рожи, как в отношении обратного развития клинических симптомов в остром периоде заболевания, так и применительно к профилактике его рецидивов, привела ученых к поиску новых методов терапии, в том числе назначению антибиотиков в сочетании с иммунокорректорами, лазеротерапией (на очаг воспаления и внутривенной) и др. [21, 22].

Учитывая вышесказанное очень важным является ранняя диагностика рожи, дифференциальная диагностика рожи, освещение новых схем терапии рожи с клинической демонстрацией, которые представлены нами в настоящем исследовании.

Эпидемиологические особенности рожи

В настоящее время рожа характеризуется спорадической заболеваемостью и низкой контагиозностью. В семьях больных новые случаи рожи наблюдаются достаточно редко, также отсутствуют госпитальные вспышки. Показатели низкой контагиозности связаны, прежде всего, с широким использованием в лечении эффективных антибактериальных препаратов и очевидным улучшением противоэпидемического режима и санитарно-гигиенических условий в медицинских учреждениях [10, 27, 29].

Источниками инфекции при экзогенном пути заражения могут быть больные разными стрептококковыми инфекциями (ангина, скарлатина, гломерулонефрит, ревматизм, хронический тонзиллит) и здоровые бактерионосители стрептококка.

Наряду с основным контактным механизмом передачи инфекции, существует аэрозольный механизм с первичным инфицированием носоглотки и последующей контаминацией β -ГСА кожи руками, и дальнейшим распространением лимфогенным и гематогенным путями [29].

В эпидемиологии рожи важное значение уделяется наличию общей и местной предрасположенности организма к заболеванию. Клинически это проявляется многократными рецидивами болезни у отдельных лиц, а местный процесс имеет одну и ту же локализацию [2, 4].

Провоцирующими факторами при развитии рожи являются:

- нарушения целостности кожных покровов (ссадины, царапины, расчесы, потертости, трещины, ушибы, травмы);
- микозы;
- резкая смена температуры (переохлаждение, перегревание);
- эмоциональные стрессы;
- повышенная инсоляция.

Практически отсутствует рожа новорожденных.

Женщины болеют рожой чаще мужчин, особенно рецидивирующей формой заболевания. Более чем в 60% случаев рожу переносят люди в возрасте 40 лет и старше [4, 18]. В отличие от других стрептококковых инфекций, рожа обладает характерной летне-осенней сезонностью.

У людей занятых физическим трудом, заболевание регистрируется чаще, чем при другом характере трудовой деятельности. Наибольшая заболеваемость отмечается среди слесарей, грузчиков, каменщиков, плотников, шоферов, уборщиков, кухонных рабочих и лиц других профессий, связанных с загрязнением кожи, частой микротравматизацией и резкими сменами окружающей температуры [11, 12].

Патогенез и иммунопатогенез рожи

С современных позиций патогенез рожи можно представить в виде нескольких стадий:

- внедрение β -ГСА в кожу в результате ее повреждения (при первичной роже) или путем инфицирования из очага дремлющей инфекции (при часто рецидивирующей форме болезни) [2, 3]. Эндогенное распространение инфекции может происходить и непосредственно из очага самостоятельного заболевания стрептококковой этиологии (фарингит, синусит, отит и др.);
- размножение β -ГСА в лимфатических капиллярах дермы;
- развитие бактериемии, токсемии, что приводит к возникновению симптомов интоксикации (острое начало болезни с повышением температуры тела, ознобом, слабостью, головной болью и др.);
- развитие местного очага инфекционно-аллергического воспаления кожи с участием иммуно-комплексного процесса (образуются иммунные комплексы);
- нарушение капиллярного лимфообращения в коже и микроциркуляции с формированием лимфостаза, возможным образованием геморрагий и пузырей с серозным и геморрагическим содержимым;
- формирование очагов хронической стрептококковой инфекции в коже и регионарных лимфоузлах с наличием бактериальных и L-форм стрептококка, что приводит у части больных к развитию рецидивов заболевания (хроническому течению болезни);
- элиминация бактериальных форм β -ГСА с помощью фагоцитоза и выздоровление больного [8, 19, 35].

Основная роль в развитии рожи принадлежит иммуногенетической предрасположенности или, по выражению И.В. Давыдовского (1956г.) «рожистой реакции организма на стрептококк». По мнению В.В. Карташова (1982г.), предрасположенность эта определяется способностью организма к развитию аутоиммунных реакций по отношению к антигенам кожи. Указанная предрасположенность в сочетании с целым рядом неспецифических экзогенных факторов приводит к развитию гиперчувствительности замедленного типа с развитием серозного или серозно-геморрагического воспаления к антигенам стрептококка в определенных участках кожи. Возможно, это связано с дефектом иммунной системы, что обеспечивает индивидуальную толерантность к стрептококковому антигену [19].

Существует также нейро-эндокринная теория предрасположенности к роже, определяемая особенностями эндокринного статуса, имеющего выраженное влияние на развитие иммунного ответа [29]. При отсутствии иммуногенетической предрасположенности к антигенам стрептококка внедрение микроба в кожу приводит к развитию банального гнойного процесса или заболевание не возникает вообще.

Предрасположенность к роже имеет, вероятно, врожденный характер и представляет собой один из вариантов генетически детерминированной реакции организма на β -ГСА, чаще рожей болеют люди с генотипом HLA-B8 и HLA-Dw3 (с III (B) группой крови), носители этих генотипов обнаруживают способность к быстрой продукции специфических антител, гиперпродукции IgE. Наследственная предрасположенность к заболеванию отмечается в 10-15% случаев [18]. Помимо генетической предрасположенности и инфицирования β -ГСА, для развития рожи необходимы предварительная сенсибилизация кожи, наличие общего и местного дефекта иммунного ответа. В связи с этим, при развитии болезни, существенное значение придается наличию таких предрасполагающих факторов, как врожденная и приобретенная венозная недостаточность нижних конечностей, грибковая инфекция нижних конечностей, наличие послеоперационных и посттравматических рубцов, лимфостаз, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, а также заболевания, сопровождающиеся развитием отеков, приемом кортикостероидов, цитостатиков.

Общие закономерности развития болезни при первичной и рецидивирующей роже отличаются друг от друга и могут быть представлены двумя вариантами:

- первичная рожа и единичные рецидивы протекают по типу острой стрептококковой инфекции с быстрой элиминацией возбудителя;
- рецидивирующая рожа во многом имеет характер хронического заболевания с очагом «тлеющей» инфекции и сопровождается длительной персистенцией стрептококкового антигена (в том числе и антигена L-форм), как в свободном состоянии, так и в составе иммунных комплексов [2].

Клиническая классификация рожи (Черкасов В.Л., 1986г.)

Рожа (erysipelas) — острое инфекционное заболевание, вызываемое β -ГСА, характеризующееся общей интоксикацией, лихорадочным состоянием и воспалением ограниченных участков кожи.

В соответствии с современной клинической классификацией рожи предусматривается выделение следующих ее форм основанных:

1. На характере местных проявлений:
 - а) эритематозная;
 - б) эритематозно-буллезная;
 - в) эритематозно-геморрагическая;
 - г) буллезно-геморрагическая.
 2. На степени тяжести клинических проявлений:
 - I — легкая;
 - II — среднетяжелая;
 - III — тяжелая.
 3. На кратности возникновения заболевания:
 - а) первичная;
 - б) повторная (возникающая позже, чем через 2 года и более после предыдущего заболевания, с иной локализацией процесса);
 - в) рецидивирующая (возникает в период от нескольких дней до 2 лет после предыдущего заболевания, всегда с постоянной локализацией процесса).
- Ранние рецидивы болезни возникают в первые 6 месяцев, поздние — в период от 6 месяцев до 2 лет и позднее. При наличии у пациента не менее 3-х рецидивов рожи в течение года целесообразно использовать понятие «часто рецидивирующая рожа».
4. На распространенности местных поражений организма:
 - а) локализованная;
 - б) распространенная (мигрирующая);
 - в) метастатическая (с появлением отдаленных друг от друга очагов воспаления).
 5. Осложнения рожи:
 - а) местные (абсцессы, флегмоны, некрозы кожи, флебиты, тромбозы и т.д.);
 - б) общие (сепсис, токсикоинфекционный шок, тромбоэмболия легочной артерии).
 6. Последствия рожи:
 - а) стойкий лимфостаз (лимфатический отек, лимфедема);
 - б) вторичная слоновость (фибредема).

Инкубационный период — длится от нескольких часов до 3-5 дней. У больных с рецидивирующим течением рожи развитию очередного приступа заболевания часто предшествует переохлаждение, стресс. Заболевание начинается остро [29].

В клинической картине рожи выделяют следующие периоды:

Начальный период болезни характеризуется быстрым развитием симптомов интоксикации, ко-

торые более чем у половины больных (обычно при локализации процесса на нижних конечностях) на срок от нескольких часов до 1-2 суток опережают возникновение местных проявлений болезни. При этом отмечаются головная боль, озноб, общая слабость, мышечные боли, снижение аппетита. У 25-30% больных появляется тошнота и рвота. Уже в первые часы болезни температура тела повышается до 38-40°C. На участках кожи в области будущих локальных проявлений у ряда больных ощущаются парестезии, чувство распирания или жжения, неинтенсивные боли. Нередко возникают также неприятные ощущения в области увеличенных регионарных лимфатических узлов [4, 29].

Разгар заболевания наступает в сроки от нескольких часов до 1-2 суток после первых проявлений болезни. В этот период достигают своего максимума общетоксические проявления и лихорадка. Возникают характерные местные проявления рожи. Чаще всего воспалительный процесс локализуется на нижних конечностях (60-70%), реже на лице (20-30%) и верхних конечностях (4-7%), очень редко на туловище, в области молочной железы, промежности, наружных половых органов.

При своевременно начатом лечении и неосложненном течении рожи, длительность лихорадки обычно не превышает 5 суток. У 10-15% больных лихорадка сохраняется свыше 7 суток, что наблюдается обычно при распространенном процессе и недостаточно полноценной этиотропной терапии. Наиболее длительный лихорадочный период регистрируется при буллезно-геморрагической роже. Более чем у 70% больных рожей отмечается регионарный лимфаденит, развивающийся при всех формах болезни [3].

Период реконвалесценции. Нормализация температуры и исчезновение интоксикации наблюдаются при роже раньше, чем исчезновение местных проявлений. Острые местные проявления болезни сохраняются до 5-8 суток, при геморрагических формах до 12-18 суток и более. В периоде ранней реконвалесценции (2-3-я недели заболевания) контуры очага становятся нечеткими, гиперемия приобретает легкий цианотичный оттенок (застойная гиперемия), появляется пластинчатое шелушение [2, 3, 29]. К остаточным явлениям рожи, сохраняющимся на протяжении нескольких месяцев, относятся пастозность и пигментация кожи, застойная гиперемия на месте угасшей эритемы, плотные сухие корки на месте булл, отечный синдром.

Неблагоприятное прогностическое значение (с вероятностью развития раннего рецидива) имеют сохраняющиеся увеличенные и болезненные лимфатические узлы, инфильтраты кожи в области угасшего очага воспаления, субфебрильная температура. Прогностически неблагоприятно также длительное сохранение лимфатического отека (лимфостаза), который следует рассматривать как раннюю ста-

дию (лимфедему) вторичной слоновости [2, 20, 21]. Гиперпигментация участков кожи на нижних конечностях у больных, перенесших буллезно-геморрагическую рожу, может сохраняться пожизненно.

Характеристика форм рожи

Эритематозная форма является как самостоятельной клинической формой рожи, так и начальной стадией развития других форм рожи. Для нее характерно появление на коже небольшого красного или розового пятна, которое на протяжении нескольких часов превращается в характерную рожистую эритему. Эритема представляет собой четко отграниченный участок гиперемии кожи с неровными границами (в виде зубцов, «языков пламени»). Кожа в области эритемы инфильтрирована, напряжена, горячая на ощупь, умеренно болезненна при пальпации (больше по периферии эритемы). В ряде случаев можно обнаружить «периферический валик» в виде инфильтрированных и возвышающихся краев эритемы. Наряду с гиперемией и инфильтрацией кожи развивается ее отек, совпадающий с границами эритемы (рис. 1).

Эритематозно-буллезная форма развивается в сроки от нескольких часов до 2-5 суток: на фоне рожистой эритемы возникают пузыри с серозным содержимым от 0,5 см в диаметре и более. Развитие пузырей связано с повышенной экссудацией в очаге воспаления и отслоением эпидермиса от дермы, скопившейся жидкостью. При повреждении поверхности пузырей или их самопроизвольном разрыве из них истекает экссудат, нередко в большом количестве, на месте пузырей возникают эрозии.



Рисунок 1. Рожь левой ушной раковины, эритематозная форма
Figure 1. Erysipelas of the left ear, erythematous form



Рисунок 2. Рожа правой голени, эритематозно-буллезная форма

Figure 2. Erysipelas of the right shin, erythematous-bullous form



Рисунок 3. Рожа правой голени, эритематозно-геморрагическая форма

Figure 3. Erysipelas of right shin, erythematous hemorrhagic form



Рисунок 4. Рожа левой голени, буллезно-геморрагическая форма

Figure 4. Erysipelas of left shin, bullous-hemorrhagic form

При сохранении целостности пузырей они постепенно сохнут с образованием желтых или коричневых корок (рис. 2).

Эритематозно-геморрагическая форма развивается на фоне эритематозной рожи в течение первых 3-х суток от начала заболевания, иногда позднее. Появляются кровоизлияния различных размеров — от небольших петехий до обширных сливных геморрагий, иногда на протяжении всей эритемы (рис. 3).

Буллезно-геморрагическая форма трансформируется из эритематозно-буллезной или эритематозно-геморрагической формы и возникает в результате глубокого повреждения капилляров и кровеносных сосудов сетчатого и сосочкового слоев дермы. Кровоизлияния в кожу в области эритемы заполняют буллезные элементы. Образовавшиеся пузыри бывают разных размеров, имеют темную окраску с просвечивающими желтыми включениями фибрина [3]. Возможно появление обширных уплотненных пузырей, плотных при пальпации вследствие значительного отложения в них фибрина. У больных с активной репарацией в очаге поражения на месте пузырей быстро образуются бурые корки. В других случаях покрышки пузырей разрываются и отторгаются вместе со сгустками фибринозно-геморрагического содержимого, обнажая эрозированную поверхность. У большинства больных происходит ее постепенная эпителизация. При значительных кровоизлияниях в дно пузыря и толщу кожи возможно развитие некроза, иногда с присоединением вторичного нагноения, образованием язв (рис. 4).

Критериями тяжести рожи являются:

- выраженность интоксикации (высота температуры, интенсивность головной боли и слабости, снижение аппетита вплоть до рвоты, показатели артериального давления, пульса, состояние диуреза и т.д.);
 - распространенность местного процесса (количество анатомических областей, вовлеченных в воспалительный процесс, например, только стопа, голеностоп, голеностоп+голень, голень+бедро и т.д.).
- Одним из основных аспектов проблемы рожи, как стрептококковой инфекции является тенденция болезни к хронически-рецидивирующему течению (в 25-35% всех случаев). Рецидивы при роже могут быть **поздние** (возникающие спустя год и более после предыдущего эпизода рожи с той же локализацией местного воспалительного процесса), **сезонные** (возникают ежегодно на протяжении многих лет, чаще всего в летне-осенний период) [3]. Поздние и сезонные рецидивы болезни, являясь обычно результатом реинфекции, по клиническому течению не отличаются от типичной первичной рожи, хотя и могут протекать на фоне стойкого лимфостаза.

Ранние и частые рецидивы (3 и более рецидивов за год) являются обострениями хронически текуще-

го заболевания. Более чем у 90% больных часто рецидивирующая рожа протекает на фоне разных сопутствующих состояний. К их числу относятся:

- первичные лимфостаз и слоновость различной этиологии;
- хроническая венозная недостаточность (посттромбофлебитический синдром, варикозная болезнь);
- грибковые поражения кожи, опрелости и др.

Определенное значение для формирования рецидивирующей рожи имеет хроническая ЛОР-инфекция, сахарный диабет, ожирение. Сочетание перечисленных фоновых заболеваний существенно увеличивает вероятность развития частых рецидивов болезни, а лица, ими страдающие, составляют группу риска [3].

Осложнения рожи, преимущественно местного характера, наблюдаются у 5-8% больных. К **местным** осложнениям рожи относят абсцессы, флегмоны, некрозы кожи, пустулизацию булл, флебиты, тромбозы, лимфангиты, периадениты. Наиболее часто осложнения возникают у больных буллезно-геморрагической формой рожи. При тромбозах чаще поражаются подкожные и реже глубокие вены голени. Лечение данных осложнений необходимо проводить в гнойных хирургических отделениях [4]. К **общим** осложнениям, развивающимся у больных рожой достаточно редко, относятся сепсис, токсикоинфекционный шок, тромбоэмболия легочной артерии.

К **последствиям рожи** относятся стойкий лимфостаз (лимфедема) и собственно вторичная слоновость (фибрэдема), являющиеся двумя стадиями одного процесса. По современным представлениям, стойкий лимфостаз и слоновость в большинстве случаев развиваются у больных рожой на фоне уже имевшейся функциональной недостаточности лимфообращения кожи (врожденной, посттравматической). Возникающая на этом фоне рецидивирующая форма рожи существенно усиливает имеющиеся (иногда субклинические) нарушения лимфообращения, приводя к формированию последствий болезни [9, 17].

Дифференциальная диагностика рожи

Установлено, что диагноз рожи не требует специального лабораторного обследования и ставится на основании осмотра больного, эпидемиологического анамнеза и анамнеза болезни [15, 16].

Дифференциальный диагноз рожи следует проводить с десятками заболеваний, относящихся к клинике хирургических, инфекционных, кожных и внутренних болезней. В первую очередь, необходимо исключить хирургическую патологию. В силу общих механизмов патогенеза рожи и основных патологических изменений мягких тканей, относящихся к компетенции хирургии, а именно, основной реакции тканей на травму и/или развитие инфекцион-

ного процесса (реакции воспаления), симптоматика этих заболеваний имеет много общего. Основные отличия, позволяющие дифференцировать хирургические заболевания и рожу, связаны с более глубоким поражением мягких тканей при хирургической патологии и, как правило, изолированным поражением кожи и ее придатков при рожке.

Абсцессы в стадии инфильтрации, наиболее часто принимаются за рожу. В области формирующегося абсцесса отмечаются плотная инфильтрация и отек не только кожи, но и мягких тканей, участок гиперемии кожи над инфильтратом не имеет четких границ и значительного распространения. При пальпации определяется выраженная болезненность в центре инфильтрата. Позднее (при абсцедировании) здесь возникает флюктуация. Боли в очаге воспаления носят распирающий, пульсирующий характер, наблюдаются в покое, и особенно увеличиваются при движениях в пораженной конечности [29]. Часто абсцессы развиваются в местах инъекций.

Флегмона начинается остро, с высокой лихорадки и явлений выраженной интоксикации. Однако, как и при абсцессе, в отличие от рожи, в месте локализации процесса возникает сильная, иногда пульсирующая боль, резкая болезненность при пальпации. Гиперемия кожи не имеет четких контуров, развивается на фоне выраженной плотной инфильтрации подкожной клетчатки и поражения глуболежащих тканей [29]. Позднее инфильтрат размягчается и выявляется флюктуация. Подкожная флегмона может сопровождаться лимфангитом (рис. 5).

Нагноившаяся гематома нередко принимается за геморрагическую рожу, так как сопровождается багровой окраской кожи над инфильтратом и лихорадкой. При пальпации в области гематомы



Рисунок 5. Флегмона стопы правой нижней конечности

Figure 5. Phlegmon of the foot of the right lower limb



Рисунок 6. Нагноившаяся гематома средней трети правой голени

Figure 6. Festering hematoma of the middle third of the right tibia

определяются боли, быстро появляется флюктуация [29]. Учитывая посттравматический характер гематом, особую важность имеют данные анамнеза. Также важна оценка временных промежутков: развитие воспаления при роже дебютирует лихорадкой, а нагноение гематомы (являющееся причиной гипертермии) редко развивается ранее 3-5-7 дня с момента формирования гематомы (рис. 6).

Целлюлит — диффузное острое воспаление кожи и подкожной клетчатки, характеризующееся уплотнением, гиперемией, отеком тканей без клеточного некроза или нагноения, часто сопровождающееся болью и повышением температуры тела, лимфангитом и регионарной лимфаденопатией [31, 34].

Наиболее частым возбудителем целлюлита является *Streptococcus pyogenes* (группы А), реже — β гемолитический стрептококк серогруппы А, гемолитические стрептококки других групп (В, С, G). В отдельных случаях целлюлит вызывает *Staphylococcus aureus*; при этом процесс протекает менее интенсивно, чем при стрептококковой инфекции, и связан с открытой раневой поверхностью или кожным абсцессом. В ряде случаев (диабетическая язва нижней конечности, тяжелая ишемия тканей) причиной целлюлита могут быть другие микроорганизмы, главным образом аэробные грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). После укусов животных (кошки, собаки) целлюлит может быть вызван таким возбудителем, как *Pasteurella multocida*.

При повреждениях кожи в пресной воде частым возбудителем целлюлита является *Aeromonas hydrophila*, в теплой соленой воде — *Vibrio vulnificus*, но параллельно возбудителями могут быть также стафилококки и стрептококки [34, 33].

Рецидивирующее течение целлюлита нередко обусловлено нарушениями венозной и лимфатической систем. Как правило, травматические или хирургические вмешательства в лимфатическую систе-

му обуславливают первые проявления целлюлита. Целлюлиту нижних конечностей способствуют гипостатические процессы, а также микозы стоп, так как нарушается барьерная функция кожи и через поврежденную микозом кожу легче проникает пиококковая флора [24]. Нередки случаи развития целлюлита после венэктомии *V. safena magna*.

Клиническая картина целлюлита характеризуется разлитой эритемой, плотной, горячей и болезненной при пальпации, края которой размыты, размеры ее могут быть разными: малыми (локализованными) — целлюлит пальца и обширными, захватывающими все плечо или ягодицу — целлюлит постинъекционный. Участки поражения увеличиваются быстро в размерах, становясь бляшкоподобными, отечными, сопровождаясь лихорадкой. На их поверхности могут образоваться пузыри или фликтены. Медленнее и менее остро развивается целлюлит вокруг язв, обычно без лихорадки. Рожа отличается от целлюлита вовлечением в процесс лимфатической ткани, в которой размножается возбудитель, а также более поверхностным характером процесса и более четкой демаркацией краевой зоны от неповрежденной окружающей кожи.

Случаи бактериального поражения поверхностных и глубоких фасций (соединительнотканые оболочки мышц, сосудов и внутренних органов) нижних конечностей, а также подкожной клетчатки могут приводить к **некротизирующему фасцииту** [13, 29]. Активность патогенных микроорганизмов приводит к развитию некроза (гангрены). На начальных этапах единственным симптомом некротизирующего фасциита является боль в месте локализации некротического процесса, которая усиливается при надавливании. В дальнейшем можно отметить появление отека, который быстро увеличивается в размерах. Кожа на его поверхности краснеет и становится горячей на ощупь. Наряду с этим на поверхности кожи могут образовываться пузыри с серозно-геморрагическим содержимым. По мере развития заболевания кожа приобретает синюшный, а иногда и фиолетовый цвет. Кроме того, появляется весьма характерный «хруст» в тканях, что связано с размножением анаэробных бактерий [27]. Активность микроорганизмов приводит к формированию пузырьков газа в тканях, которые лопаются с характерным звуком. Сильная интоксикация может приводить к спутанности сознания.

Панариций подкожный при его вялом течении сопровождается гиперемией кожи одного пальца, интенсивными распирающими и (или) пульсирующими болями в покое. Однако боль значительно усиливается при давлении на воспаленную фалангу, отмечается ограничение движений в дистальном и проксимальном межфаланговых суставах [13]. Гиперемия кожи не распространяется с пальца на кисть и предплечье и имеет четко ограниченный характер и флюктуацию в центре воспаления. У пациента нет интоксикации.

Эризипелоид (рожа свиней) — кожная форма. Болезнь относится к зоонозам с коротким инкубационным периодом (2-3 дня). Возбудителем эризипелоида является короткая, неподвижная, грамположительная палочка *Erysipelothrix rhusiopathiae* из семейства *Corynebacteriaceae* рода *Corynebacterium*. Различают 2 антигенных варианта возбудителя — свиной (*E. suis*), выделенный от домашних животных и синантропных грызунов, и мышинный (*E. Muisepiticum*) — от диких животных и птиц. Большое значение для установки диагноза имеют данные эпидемиологического анамнеза (микротравмы кожи при обработке мяса или рыбы, пребывания в природных очагах эризипелоида). Человек заражается обычно от больных свиней. Болезнь начинается с появления эритемы на коже пальцев и кистей рук (более чем у 90% больных), тогда как при роже подобная локализация процесса встречается казуистически редко. В области входных ворот развиваются жжение, зудящая, слабо болезненная эритема от розового до багрово-красного цвета с более бледным центром, охватывающая пальцы и иногда переходящая на кисти. Края эритемы более яркие, по сравнению с центром, отек более выраженный по периферии. Очаг на ощупь не горячий. На фоне эритемы иногда появляются отдельные везикулезные элементы с серозным или геморрагическим содержимым. Характерным является отсутствие лихорадки, интоксикации и регионарного лимфаденита [27].

Тромбофлебит (флебит) подкожных вен сопровождается болями по ходу сосудов пораженной конечности, ее отеком. Если процесс развивается на нижних конечностях то, как правило, в анамнезе часто имеется указание на варикозную болезнь. Развитию флебита на верхних конечностях обычно предшествует в анамнезе выполнение внутривенных инъекций или инфузий. Гиперемия кожи отмечается в виде пятен или полос над пораженными венами, при этом отек захватывает всю конечность от уровня тромбофлебита и не совпадает с контурами гиперемии. При пальпации по ходу вен отмечаются уплотнения в виде узелков, вены плотные и болезненные [27, 29]. Отсутствует регионарный лимфаденит. Таким образом, основным отличием флебита от рожи являются локальные признаки реакции воспаления по ходу основных стволов поверхностных вен или их притоков.

Тромбоз глубоких вен лица — как и рожа, начинается с признаков интоксикации с высокой степенью ее выраженности. Однако местные изменения при тромбозе вен лица — гиперемия и отек — не сопровождаются четкими границами и отличаются большей плотностью. Гиперемия имеет менее яркий характер с багровым или лиловым оттенком [20]. Можно увидеть просвечивающиеся, затромбированные, мелкие вены, гнойнички. Дифференциальный диагноз требует срочности из-за опасных и быстро развивающихся осложнений: вовлечение в воспалительный процесс вен глазниц, мозговых синусов, оболочек мозга.

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей — заболевание возникает остро и проявляется болями, отеком, цианозом конечности. Температура чаще носит субфебрильный характер и в отличие от рожи гиперемия бывает редко. Боли локализируются в мышцах и носят тупой, распирающий характер, определяются характерные симптомы (Хоманса и Мозеса) [5, 13]. Основным дифференциально-диагностическим методом является ультразвуковое ангиосканирование глубоких вен.

Опоясывающий лишай начинается с болей по ходу нервных стволов, локализуется по ходу ветвей того или иного нерва, что определяет размеры участка поражения кожи [29]. На фоне отдельных участков эритемы возникают многочисленные пузырьки, наполненные серозным, геморрагическим, иногда гнойным содержимым. На месте пузырьков постепенно образуются желто-бурые или черные корочки; заболевание нередко принимает затяжное течение, сопровождается упорными невралгиями (рис. 7).

Узловатая эритема является глубоким аллергическим васкулитом [43]. Полиэтиологическое заболевание, в возникновении которого большое значение имеет, в том числе, стрептококковая инфекция. Как и при роже, заболеванию нередко предшествуют ангины или в анамнезе больных имеется указание на хронический тонзиллит.

Болезнь начинается остро, с повышения температуры тела, симптомов интоксикации. В области голеней, реже бедер и предплечий, изредка на животе, симметрично высыпают крупные, плотные, болезненные узлы, несколько возвышающиеся над поверхностью



Рисунок 7. Герпес правой половины лица в области иннервации II ветви тройничного нерва

Figure 7. Herpes of the right side of the face in the region of innervation of the second branch of the trigeminal nerve

кожи. Границы узлов определяются нечетко. Кожа над узлами ярко-розовой окраски, в дальнейшем приобретает синюшный оттенок. В начале развития узловатой эритемы возможны боли в конечностях, в коленных и голеностопных суставах. Несмотря на сходный с рожей начальный период заболевания, формирование нескольких ограниченных узлов с локальным покраснением кожи над ними не укладывается в картину местного процесса при роже, что позволяет исключить этот диагноз.

Флебодермия возникает при укусах насекомых — ос, шершней, пчел — у лиц с повышенной чувствительностью. У пациента появляются признаки интоксикации (лихорадка, рвота). В месте укуса отмечаются значительный отек, умеренная гиперемия кожи без четкой границы. Постановку диагноза облегчают связь состояния с укусом насекомого, наличие в центре следа от укуса в виде точки, иногда жала насекомого, умеренная болезненность и зуд [13, 29].

Иксодовый клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) — в 80% случаев манифестирует мигрирующей эритемой от 1 до 70 см в диаметре, с приподнятым контуром по типу воспалительного валика, нередко имеет участок просветления в центре, где может быть виден след от укуса клеща. В диагностике иксодового клещевого боррелиоза учитываются пребывание людей (посещение леса, парковых зон) в эндемичных районах с учетом времени года, факт присасывания клещей, развитие заболевания с признаками инфекционного процесса после присасывания клеща, клинические признаки, такие как, мигрирующая эритема, хронический атрофический акродерматит, синдром Баннварта (радикулоневрит) [30].

Геморрагический васкулит (кожный тип) — составляет 70% случаев всех типов. По неизвестным причинам на внутренней поверхности стенок кровеносных сосудов происходит отложение иммунных комплексов, которые способствуют возникновению воспалений микрососудов кожных покровов и внутренних органов [4, 13]. Образовавшиеся кровоизлияния возвышаются над уровнем кожи, могут сливаться и формировать пузыри неправильной формы с геморрагическим содержимым. Чаще всего они локализуются на стопах и кистях, бедрах и ягодицах, животе, лице и в области суставов. Через некоторое время кровоизлияния пропадают, но на их месте остаются темные участки. При тяжелой степени геморрагического васкулита, участки кожи, подверженные высыпанию, могут воспаляться, появляется некроз кожи. Пациент жалуется на боли в суставах и животе, нарушается работа почек и кишечника, возможно возникновение кровотечений и почечной недостаточности.

Лечение рожи

Учитывая всю совокупность сведений об этиологии и патогенезе рожи, становится понятным, что лечение этого заболевания является сложной проблемой.

Антибактериальными препаратами выбора для лечения неосложненной рожи в амбулаторных условиях являются пероральные пенициллины, макролиды. Хороший эффект оказывают цефалоспорины I, II и III поколений. Курс антибиотикотерапии составляет 7 — 10 дней.

При лечении рожи в условиях стационара препаратом выбора является бензилпенициллин (с учетом переносимости), к которому имеется природная чувствительность пиогенного стрептококка.

Лечение рецидивирующей рожи также рекомендовано проводить в стационарных условиях. Базовой комбинацией является применение бета-лактамов антибиотиков с последующим курсом внутримышечного введения линкомицина, как препарата, способного воздействовать на L-формы стрептококка. Несмотря на высокую чувствительность возбудителя к бета-лактамам, при каждом последующем рецидиве заболевания целесообразно менять антибиотик, используя препараты резервной группы, поскольку в последние годы отмечается увеличение количества пенициллин-резистентных штаммов стрептококка (у больных рожей резистентность регистрируется в 25% случаев) [26, 36].

Кроме антибиотикотерапии важным компонентом лечения рожи является **патогенетическое лечение** (дезинтоксикационная терапия, десенсибилизирующие, сосудистые препараты), которое направлено на прерывание механизмов повреждения, активацию адаптивных реакций организма и ускорение процессов репарации. Рано начатая (впервые 3 дня) патогенетическая терапия предупреждает развитие булл и геморрагий, а также некротических процессов [32].

Прием нестероидных противовоспалительных препаратов в адекватных дозировках показан при наличии выраженной инфильтрации кожи в очаге.

Высвобождение большого количества гистамина при инфекционном процессе приводит к повреждению кровеносных и лимфатических капилляров, поэтому непродолжительное использование **антигистаминных препаратов** уменьшает воспаление, отек и зуд [17, 28].

Глюкокортикоиды оказывают противовоспалительное, десенсибилизирующее, противоаллергическое и иммунодепрессивное действие. Они обладают противошоковым и антитоксическим свойствами. При тяжелом течении рожи с выраженным воспалением и аллергией назначаются такие глюкокортикостероиды, как преднизолон, гидрокортизон и дексаметазон. При абсцессах и некрозе тканей, а также у людей пожилого возраста стероидные гормоны противопоказаны [22].

В настоящее время для лечения рецидивирующего течения рожи в периоде реконвалесценции рекомендуют применять **иммунокорректирующие препараты**. Выбор иммуномодуляторов должен определяться на основании исследования иммунного статуса [2, 7, 26].

Особое место в лечении рожи занимает местная терапия воспалительного очага [5]. В остром периоде рожи назначают УФО на область очага воспаления и УВЧ на область регионарных лимфатических узлов.

При буллезных формах показано вскрытие булл в асептических условиях с последующим наложением повязки с растворами антисептиков (риванол, фурациллин, этакридинлактат, димескид, диоксидин, микроцид). Тугое бинтование недопустимо, поскольку усугубляет имеющееся нарушение лимфооттока. При наличии обширных мокнущих поверхностей повязкам должны предшествовать ванночки с раствором марганцовокислого калия.

При геморрагических формах эффективны аппликации 5-10% линимента дибунола 2 раза в день 5-7 дней, они значительно ускоряют регенерацию очага. После стихания острого процесса применяются повязки с винилином или эктерицидом [17, 21]. При сохранении в периоде реконвалесценции инфильтрации кожи, отека синдрома, регионарного лимфаденита назначаются аппликации озокерита или повязки с подогретой нафталановой мазью (на нижние конечности), аппликации парафина (на лицо), электрофорез лидазы (особенно в начальных стадиях формирования слоновости), хлорида кальция, радоновые ванны, магнитотерапия [37].

В последние годы успешно применяется лазеротерапия [5, 9, 20]. Установлена высокая клиническая эффективность низкоинтенсивной гелий-неоновой или инфракрасной лазеротерапии местного очага воспаления, особенно при геморрагических формах рожи. Лазерное излучение нормализует нарушения показателей гемостаза при геморрагических формах рожи. В острой стадии болезни (выражен воспалительный отек, геморрагии, буллезные элементы) применяется лазерное излучение с низкой частотой, в стадии реконвалесценции (для усиления репаративных процессов на поверхности кожных покровов) — лазерное излучение с высокой частотой [9, 33].

Показана эффективность патогенетической терапии местного геморрагического синдрома с использованием гепарина, трентала, контрикала, гордокса, димефосфона.

Увеличивают проницаемость капилляров и способствуют рассасыванию рубцовых тканей подкожные инъекции или электрофорез протеолитических ферментов лидазы и трипсина [21, 25].

При лечении рожи запрещается делать мазевые повязки, в том числе с применением бальзама Вишневского и ихтиоловой мази. Для профилактики рецидивов рожи продолжают использовать Benzathine Benzylpenicillin (бициллин-5, ретарпен, экстенциллин).

Таким образом, лечение данных больных представляет комплексную проблему, где наряду с назначенной эффективной антибактериальной терапией, а при необходимости местной терапией необходимо

вовремя диагностировать сопутствующую, фоновую патологию с включением в проводимый курс соответствующего лечения [23, 31].

Заключение

В клинической практике врача воспалительные изменения кожи, слизистых оболочек и лимфатических узлов встречаются при многих инфекционных заболеваниях, но наиболее частой из них является рожа. Большинство воспалительных изменений кожи обусловлены микробной флорой и могут быть отнесены к кожным и хирургическим болезням. Учитывая широкую распространенность рожи среди работоспособного населения, гипердиагностику первичной рожи среди врачей разных специальностей, а также высокий процент развития рецидивирующего течения рожи, особенности иммунопатогенеза стрептококковой инфекции и широкий спектр дифференциального диагноза рожи возникает необходимость создания данного сообщения для своевременной ранней догоспитальной диагностики рожи.

Критериями при установлении диагноза рожи являются:

- острое начало болезни с ознобом, быстрым повышением температуры тела, развитием интоксикационного синдрома;
- раннее появление субъективных локальных ощущений (боль, зуд, жжение), с последующим развитием в этом месте воспалительных изменений;
- развитие воспалительных очаговых изменений на фоне интоксикационного синдрома;
- типичная характеристика рожистой эритемы (яркая эритема, с четкими неровными границами, краевым валиком);
- наличие регионарного лимфаденита;
- избирательная локализация процесса (голень, лицо);
- при рецидивирующей роже — наличие последствий после перенесенной рожи (лимфостазы), невыраженный интоксикационный синдром и сглаженный локальный статус;
- наличие сопутствующих заболеваний, способствующих развитию рожи;
- неблагоприятные профессиональные условия труда;
- перенесенная в прошлом рожа, с учетом ее давности, локализации, тяжести и кратности.

Медицинской эвакуации в инфекционную больницу подлежат случаи:

- тяжелого течения рожи с резко выраженной интоксикацией или распространенным поражением кожи (особенно при буллезно-геморрагической форме),
- с осложнениями,
- на фоне тяжелых общих сопутствующих заболеваний,
- при локализации рожи на лице, на нижних конечностях на фоне стойких нарушений лимфообращения с явлениями флебита и лимфостаза,

- при длительном лихорадочном периоде более 5 суток,
- беременные,
- дети с разными формами заболевания.

Лечение больных рожей является комплексным и должно проводиться в зависимости от клинической формы, от степени выраженности интоксикационного синдрома, кратности течения, характера местных поражений, наличия осложнений, предрасполагающих (фоновых) заболеваний.

Бициллинопрофилактика является основной у пациентов с рецидивирующей рожей после уточнения лекарственного аллергического анамнеза.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы:

- Блажная Л.П., Авдеева М.Г., Ковалевская О.И., Козырева Е.В. Особенности течения рожи в разных возрастных группах. Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва. 2017; 43.
Blagney L.P., Avdeeva M.G., Kovalevskaya O.I., Kozyrev E.V. Peculiarities of erysipelas in different age groups. Proceedings of the IX Annual Russian Congress on infectious diseases with international participation. Moscow. 2017; 43 [in Russian].
- Дунда Н.И. Клинико-иммунологическая характеристика и оценка эффективности лечения рожи. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва. 2008; 25с.
Dunda N.I. Clinical-immunological characteristics and assessment of treatment efficacy in erysipelas. Avtoref. dis. cand. med. sciences. Moscow. 2008; 25p. [in Russian].
- Еровиченков А.А. Клинико-патогенетическое значение нарушений гемостаза и их коррекция у больных геморрагической рожей. Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва. 2003; 35с.
Erovichenkov A.A. Clinico-pathogenetic value of disturbances of hemostasis and their correction in patients with hemorrhagic erysipelas. Avtoref. dis. doctor. med. Sciences. Moscow. 2003; 35p. [in Russian].
- Еровиченков А.А., Брико Н.И., Малышев Н.А., Потекаева С.А., Ковалева Е.В. и соавт. Клинико-эпидемиологическая характеристика рожи в г. Москве в последние годы. Инфекционные болезни. 2015; 13(1): 46-52.
Erovichenkov A.A., Briko N.I., Malyshev N.A., Potekaeva S.A., Kovaleva E.V. et al. Clinical and epidemiological characteristics of erysipelas in Moscow in recent years. Infectious diseases. 2015; 13(1): 46-52 [in Russian].
- Еровиченков А.А. Особенности современной клиники, диагностики и лечения рожи. Рос. мед. журнал. 2002; 6: 40 — 43.
Erovichenkov A.A. Features of modern diagnosis and treatment of erysipelas Ros. med. log. 2002; 6: 40 — 43 [in Russian].
- Еровиченков А.А., Пшеничная Н.Ю., Павелкина В.Ф. Рожа — междисциплинарная проблема здравоохранения. Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва. 2017; 96.
Erovichenkov A.A., Pshenichnaya N.Yu., Pavelkina V.F. Erysipelas — interdisciplinary health problem. Proceedings of the IX Annual Russian Congress on infectious diseases with international participation. Moscow. 2017; 96 [in Russian].
- Еровиченков А.А., Потекаева С.А., Алленов М.Н. и др. Диагностика, лечение и профилактика рожи в г. Москве. Методические рекомендации № 17. Правительство Москвы. Департамент здравоохранения. М. 2008; 26 с.
Erovichenkov A.A., Potekaeva S.A., Allenov M.N. et al. Diagnosis, treatment and prevention of erysipelas in Moscow. Guidelines N. 17. The Government of Moscow. The Department of health. M. 2008; 26 p. [in Russian].
- Еровиченков А.А. Рожа В кн.: Стрептококки и стрептококкозы. Под ред. Покровского В.И., Брико Н.И., Ряпис Л.А. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006: 195-213.
Erovichenkov A.A. Face book.: Streptococci and streptococcosis. Edited by Pokrovsky V.I., Briko N.I., Ryapis L.A. M.: GEOTAR-Media. 2006: 195-213 [in Russian].
- Еровиченков А.А., Потекаева С.А., Анохина Г.И. Лечение рожи: современные аспекты. Фарматека. 2010; 4: 48–51.
Erovichenkov A.A., Potekaeva S.A., Anokhina G.I. Treatment of erysipelas: modern aspects. Farmateka. 2010; 4: 48–51 [in Russian].
- Жаров М.А. Рожа: клинико — эпидемиологическая характеристика, совершенствование методов лечения и прогнозирования течения болезни. Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва. 2007; 38с.
Zharov M.A. Erysipelas: clinical and epidemiological characteristics, improved treatment and prognosis of disease. Avtoref. dis. doctor. med. Sciences. Moscow. 2007; 38p. [in Russian].
- Казанцев А.П., Казанцев В.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней: Руководство для врачей. М., ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 2013; 496 с.
Kazantsev A.P., Kazantsev V.A. Differential diagnosis of infectious diseases: Guide for physicians. Moscow. LLC «Publishing house «Medical information Agency». 2013; 496 p. [in Russian].
- Лиско О.Б., Сатарова С.А., Перминова Т.А., Гаврилова И.Б. Рожа, как социально-медицинская проблема на современном этапе. Мат. IX Ежег. Всерос. Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва. 2017; 155.
Lisko O.B., Satarova S.A., Perminova T.A., Gavrilova I.B. Erysipelas a social-medical problem at the present stage. Mat. IX IEG. Vseros. Congress on infectious diseases with international participation. Moscow. 2017; 155 [in Russian].
- Плавунов Н.Ф., Кадышев В.А., Нагибина М.В., Проскурина Л.Н. Заболевания, протекающие с кожными проявлениями, в практике врача-инфекциониста на этапе оказания скорой медицинской помощи. Скорая медицинская помощь. 2015; 16(4): 22 — 27.
Plavunov N.F., Kadyshhev V.A., Nagibina M.V., Proskurina L.N. An illness with skin manifestations in practice of an infectious disease physician at the stage of rendering emergency medical care. Ambulance services. 2015; 16(4): 22 — 27 [in Russian].
- Плавунов Н.Ф., Кадышев В.А., Чернобровкина Т.Я., Проскурина Л.Н., Кардонова Е.В. Диагностическое значение экзантем при инфекционных заболеваниях на догоспитальном этапе. Архивъ внутренней медицины. 2016; 6(3): 36–41.
Plavunov N.F., Kadyshhev V.A., Chernobrovkina T.Ya., Proskurina L.N., Kardanova E.V. Diagnostic value of akzente in infectious diseases at the prehospital stage. Archives of internal medicine. 2016; 6(3): 36-41 [in Russian].

15. Плавунов Н.Ф., Кадышев В.А., Проскурина Л.Н., Чернобровкина Т.Я. Особенности клиники и диагностики рожи. Методические рекомендации № 18. Правительство Москвы. Департамент здравоохранения. М. 2017; 34 с.
Plavunov N.F., Kadyshchev V.A., Proskurina L.N., Chernobrovkina T.Ya. Peculiarities of clinics and diagnosis of erysipelas. Guidelines No. 18. the Government of Moscow. The Department of health. M. 2017; 34 p. [in Russian].
16. Потекаева С.А., Еровиченков А.А., Анохина Г.И., Колаева Н.В. Особенности клинического течения рожи на фоне метаболического синдрома. Инфекционные болезни. 2010; 8(1): 252–253.
Potekaeva S.A., Erovichenkov A.A., Anokhina G.I., Kolayeva N.V. Clinical features of erysipelas on the background of metabolic syndrome. Infectious disease. 2010; 8(1): 252–253 [in Russian].
17. Ратникова Л.И., Дубовикова Т.А. Оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных геморрагическими формами рожи. Журнал инфектологии. 2012; 4(1): 53–57.
Ratnikova L.I., Dubovikova T.A. Assessment of vascular-platelet hemostasis in patients with hemorrhagic forms of erysipelas. Journal of Infectology. 2012; 4(1): 53–57 [in Russian].
18. Ратникова Л.И., Дубовикова Т.А., Шип С.А., Жамбурчинова А.Н. Гендерные особенности рожи. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011; 4: 36–40.
Ratnikova L.I., Dubovikova T.A., Ship S.A., Gamburchinova A.N. Gender features of erysipelas. Epidemiology and infectious diseases. 2011; 4: 36–40 [in Russian].
19. Троицкий В.И., Еровиченков А.А., Потекаева С.А., Свистунова Т.С., Белая О.Ф., Волчкова Е.В. Разнообразие выявленных возбудителей у больных рожей. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20(2): 34–37.
Troitskiy V.I., Erovichenkov A.A., Potekaeva S.A., Svistunova, T.S., Belaya, O.F., Volchkova E.V. The Diversity of pathogens identified in patients with erysipelas. Epidemiology and infectious diseases. 2015; 20(2): 34–37 [in Russian].
20. Фокина Е.Г. Некоторые особенности первичной рожи лица в современных условиях. Терапевтический архив. 2014; 11: 70–77.
Fokina E.G. Some features of the primary erysipelas of the person in modern conditions Therapeutic archive. 2014; 11: 70–77 [in Russian].
21. Фокина Е.Г. Протеин С и хроническая венозная недостаточность при роже нижних конечностей. Лечащий Врач. 2015; 11: 7–12.
Fokina E.G. Protein C and chronic venous insufficiency in the erysipelas of the lower limbs. Doctor. 2015; 11: 7–12 [in Russian].
22. Фокина Е.Г., Астрина О.С., Алешина Н.И., Митрофанова М.Ю. Нужна ли антимикробная терапия при роже? Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015; 5: 33–43.
Fokina E.G., Astrina O.S., Aleshina N.I., Mitrofanova M.Y. Whether antimicrobial therapy in the erysipelas ? Epidemiology and infectious diseases. The actual issues. 2015; 5: 33–43 [in Russian].
23. Фокина Е.Г., Рослый И.М., Потекаева С.А. Лабораторная оценка рожистого воспаления. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014; 1: 28–32.
Fokina E.G., Roslyy I.M., Potekaeva S.A. Laboratory evaluation of erysipelas. Epidemiology and infectious diseases. The actual issues. 2014; 1: 28–32 [in Russian].
24. Фокина Е.Г., Потекаева С.А., Полипчук Н.Г., Буренина Н.Ю. Рожа нижних конечностей: картина возбудителей микозов стоп и ногтей. Материалы XIII научно- практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства». Москва. 2015: 28–29.
Fokina E.G., Potekaeva S.A., Pilipchuk N.G., Burenina N.Yu. Erysipelas of the lower extremities: painting of pathogens of fungal infections of feet and nails. Proceedings of the XIII scientific and practical conference «Infectious diseases and antibacterial remedies». Moscow. 2015: 28–29 [in Russian].
25. Хасанов А.Г., Шайбаков Д.Г. Пути повышения эффективности антибактериальной терапии при роже. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований (медицинские науки). 2013; 5: 43–48.
Hasanov A.G., Shaibakov D.G. Ways of increase of efficiency of antibacterial therapy erysipelas. international journal of applied and basic research (medical science). 2013; 5: 43–48 [in Russian].
26. Хасанов А.Г., Шайбаков Д.Г.: Современные методы лечения рожи. Медицинский вестник Башкортостана. 2013; 8(5): 108 — 112.
Hasanov A.G., Shabakov D.G.: Modern methods of treatment erysipelas. Medical journal of Bashkortostan. 2013; 8(5): 108 — 112 [in Russian].
27. Черкасов В.Л. Рожа. Л.: Медицина. 1986; 200 с.
Cherkasov V.L. Erysipelas. L: Medicine. 1986; 200 p. [in Russian].
28. Чернышев О.Б., Шатиль М.А., Петров А.В. и др. Роль лимфовенозной микроциркуляции в развитии рожистого воспаления. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2011; 10 (1): 7–11.
Chernyshev O.B., Shatil M.A., Petrov A.V., et al. The Role of the lymphatic microcirculation in the development of erysipelas. Regional circulation and microcirculation. 2011; 10 (1): 7–11 [in Russian].
29. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням: в 2 т./Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР — Медиа. 2016; 1: 456–474.
Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. Lectures on infectious diseases: 2 volumes/N.D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov. — 4-e Izd., Rev. and extra — M.: GEOTAR — Media. 2016; 1: 456–474 [in Russian].
30. Янковская Я.Д., Чернобровкина Т.Я., Кошкин М.И. Современное состояние проблемы иксодовых клещевых боррелиозов. Архивъ внутренней медицины. 2015; 5(6): 21–28.
Yankovskaya Y.D., Chernobrovkina T.Ya., Koshkin M.I. Current state of the problem of Ixodes tick-borne borreliosis. Archives of internal medicine. 2015; 5(6): 21–28 [in Russian].
31. Heagerty AHM. Cellulitis and erysipelas/ in Treatment of Skin Disease: Comprehensive Therapeutic Strategies, Fourth Edition/Mark G. Lebowitz, Warren R. Heymann, John Berh-Jones, and Ian Coulson, Saunders an imprint of Elsevier. 2014; 130–132.
32. Erysipelas. Ferris Clinical Advisor. Copyright by Mosby, an imprint of Elsevier Inc. 2015; 437e.
33. Inghammar M., Rasmussen M. Recurrent erysipelas — risk factors and clinical presentation. Linder A. BMC Infect Dis. 2014; 14: 270.
34. Chlebicki M.P., Oh C.C. Recurrent cellulitis: risk factors, etiology, pathogenesis and treatment. Curr. Infect. Dis. Rep. 2014; 16(9): 422.
35. Muller D.P., Hoffmann R., Welzel J. Microorganisms of the toe web and their importance for erysipelas of the leg. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2014; 12(8): 691–695.
35. Oh C.C., Ko H.C., Lee H.Y. Antibiotic prophylaxis for preventing recurrent cellulitis: A systematic review and meta-analysis. J. of Infection. 2014; 69: 26–34.
36. Caban M., Hall L. Chapter 131. Lymphedema: in Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation. Elsevier Inc. 2015; 676–680.



Статья получена/Article received 22.05.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
14.07.2017 г.

Н.Т. Ватутин^{1,2}, Г.Г. Тарадин^{*1,2}, Л.Г. Попелнухина¹,
Ю.П. Гриценко¹, И.А. Сидоренко³

¹ — Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

² — Кафедра госпитальной терапии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

³ — Кафедра клинической фармакологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

N.T. Vatutin^{1,2}, G.G. Taradin^{*1,2}, L.G. Popelnukhina¹, Y.P. Gritzenko¹, I.A. Sidorenko³

¹ — Department of Hospital Therapy, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

² — Department of Emergency Cardiac Care and Cardiosurgery, Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Gusak, Donetsk, Ukraine

³ — Department of Clinical Pharmacology, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

TREATMENT OF PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY (REVIEW)

Резюме

Обзор посвящен обсуждению современных представлений о лечении перипартальной кардиомиопатии. В начале обзора приводится определение перипартальной кардиомиопатии, затрагиваются общие вопросы диагностики и патогенеза заболевания. В частности, обсуждается роль системы «пролактин — катепсин D — пролактин 16 кДа» в развитии кардиомиопатии. Освещаются общие подходы ведения больных. Приводятся детальные сведения о показаниях, осложнениях и клиническом опыте основных фармакологических препаратов, применяемых в лечении перипартальной кардиомиопатии с учетом их возможного неблагоприятного влияния на плод и лактацию. Дано подробное описание диуретиков, включая петлевые, тиазидового ряда и калийсберегающие препараты. Отмечена относительная безопасность и эффективность нитратов и гидралазина в условиях ограниченного выбора из группы вазодилаторов и, особенно, противопоказанных при беременности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину-II. Отдельное внимание уделено группе инотропных препаратов: левосимендану, милринону и сердечным гликозидам. Описана роль β-адреноблокаторов и ивабрадина в лечении сердечной недостаточности при перипартальной кардиомиопатии. Подробно представлены антикоагулянты, назначение которых оправдано при выраженной дилатации полостей сердца, снижении фракции выброса и наличии интракардиального тромбоза. В статье обсуждается место антиаритмических препаратов, применяемых при развитии разнообразных нарушений ритма сердца. Данные приведены с учетом потенциального влияния на плод при антенатальной перипартальной кардиомиопатии, при которой преимущественно назначаются лидокаин и соталол, с осторожностью — аденозин, хинидин и флекаинид и полностью противопоказаны амиодарон и дронедазон. С учетом предложенных патогенетических механизмов, представлена также информация о лекарственных средствах, направленных на коррекцию возможных звеньев механизма развития этой патологии. В частности на основе проанализированных данных обсуждается обоснованность, показания и побочные эффекты иммуносупрессивной терапии, иммуноглобулина, пентоксифиллина, блокаторов секреции пролактина — бромокриптина и каберголина. Приведен опыт трансплантации сердца у больных с рефрактерной ПКМП, а также затронуты вопросы родоразрешения при этом заболевании.

Ключевые слова: перипартальная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, лечение, патогенетическая терапия, блокаторы секреции пролактина, терапия сердечной недостаточности при беременности, бромокриптин

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Попелнухина Л.Г., Гриценко Ю.П., Сидоренко И.А. ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИПАРТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архив внутренней медицины. 2017; 7(5): 340-349. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-340-349

Abstract

The presented review concerns discussion about current insights into treatment of peripartum cardiomyopathy. The definition of peripartum cardiomyopathy and general issues about diagnosis and pathogenesis of the disorder are provided at the head of the review. Particularly, the role of the system «prolactin — cathepsin D — prolactin 16 kDa» in cardiomyopathy development is disclosed. The general approaches to management of the patients are highlighted. The review provides detailed data about indications, adverse effects and derived clinical experience concerning the main pharmacological drugs which had been used in peripartum cardiomyopathy treatment given their possible unfavorable influence on fetus

*Контакты/Contacts. E-mail: taradin@inbox.ru

maturation and maternal lactation. The detailed description is provided on diuretics including loop, thiazide and potassium-sparing drugs. It was noted relative safety and efficiency of nitrates and hydralazine in conditions of limited choice from vasodilator group and, particularly, angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin-II receptor blockers which are contraindicated in pregnancy. A special attention is paid to the group of inotropic drugs: levosimendan, milrinone, and cardiac glycosides. The role of β -blockers and ivabradine is disclosed in heart failure treatment of peripartum cardiomyopathy. Anticoagulants were presented in details given that these drugs are justified in severe cardiac chambers dilation, decrease in ejection fraction, and in presence of intracardiac thrombosis. The place of antiarrhythmic drugs administrating in various cardiac rhythm disorders is discussed in the review. The data is given with account of potential influence on fetus in antenatal peripartum cardiomyopathy in which lidocaine and sotalol are the most preferable drugs; adenosine, quinidine, and flecainide are useful with caution, but amiodarone and dronedarone are absolutely contraindicated. Taking into account proposed pathogenic mechanisms of this cardiomyopathy, the information about pharmacological drugs directed to correction of possible links of development mechanism of this pathology is introduced. On the basis of analyzed data authors discuss relevance, indications and side effects of immunosuppressive therapy, immunoglobulin, pentoxifylline, and prolactin secretion inhibitors — bromocriptine and cabergoline. The experience of cardiac transplantation is specified in patients with refractory peripartum cardiomyopathy, and issues of delivery are highlighted in women suffering from this disease.

Key words: *peripartum cardiomyopathy; heart failure; treatment; pathogenetic therapy; prolactin secretion inhibitors; heart failure treatment during pregnancy; bromocriptine*

For citation: Vatutin N.T., Taradin G.G., Popelnukhina L.G., Gritzenko Y.P., Sidorenko I.A. TREATMENT OF PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY (REVIEW). Archive of internal medicine. 2017; 7(5): 340-349. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-340-349

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-340-349

β -АБ — β -адреноблокаторы, АД — артериальное давление, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, ЛЖ — левый желудочек, ПКМП — перипартальная кардиомиопатия, СГ — сердечные гликозиды, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений

Введение

Сердечно-сосудистые осложнения, развивающиеся примерно у 1-4% беременных, в 10-20% случаев становятся причиной материнской смертности [32, 35]. Даже в экономически развитых странах уровень материнской летальности, обусловленной кардиальной патологией, в последние годы имеет парадоксальную тенденцию к возрастанию [40, 53]. Коэффициент материнской смертности в странах с низким и средним уровнем дохода в 14 раз выше, чем в государствах с высоким уровнем [48], что даёт основания предполагать в действительности более высокие показатели материнской смертности в странах постсоветского пространства, где, к сожалению, отсутствуют точные данные о распространенности той или иной кардиальной патологии во время беременности и послеродовом периоде. Более половины летальных исходов, обусловленных кардиальными причинами, наступают вследствие ишемической болезни сердца, перипартальной кардиомиопатии (ПКМП) и расщепляющейся аневризмы аорты. Несмотря на относительно редкую частоту ПКМП (менее 0,1%), уровень летальности при этом заболевании достаточно высок и варьирует от 7 до 32% [21, 38].

Широкий разброс показателей летальности отчасти обусловлен этнической гетерогенностью течения заболевания, плохой осведомленностью врачей о ПКМП, ограничением своевременного и адекватного кардиологического обследования беременных с симптомами сердечной недостаточности (СН), а также запоздалой или неправильно назначенной терапией. Кроме того, СН, ассоциированная с беременностью, представляет существенные сложности для врачей при лечении больных в связи с недостат-

ком данных доказательной медицины. Представленный обзор посвящен общим принципам ведения больных и характеристике основных лекарственных средств, используемых при ПКМП, на основе анализа последних литературных данных.

Определение и патогенез

Согласно определению Рабочей группы по изучению ПКМП Ассоциации по Сердечной Недостаточности Европейского общества кардиологов (ESC), ПКМП это «идиопатическая кардиомиопатия, представленная СН вследствие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) <45%), возникшая в конце беременности или в течение нескольких месяцев после родов, если были исключены другие причины СН» [57]. Диагноз ПКМП является диагнозом исключения. При постановке диагноза «ПКМП» должна быть проведена полноценная дифференциальная диагностика для исключения ранее существовавших болезней сердца, которые либо проявились (развились) во время беременности, либо их течение усугубилось из-за гемодинамических изменений в организме матери во время гестации.

Несмотря на обширные исследования, направленные на изучение причин ПКМП, в настоящее время принято рассматривать это заболевание как кардиальную патологию неизвестной этиологии [1, 3]. Предложен ряд патогенетических событий, участвующих в развитии кардиомиопатии, в частности миокардит, включая вирусный и аутоиммунный генез, патологический ответ на гемодинамический стресс во время беременности, дисбаланс системы пролактин-пролактин 16 кДа-катепсин и др.

Получены данные о том, что окислительный стресс, способствующий расщеплению пролактина на меньшую форму биологически активного субфрагмента пролактина 16-kDa, играет важную роль в инициации и прогрессировании ПКМП (Рис. 1) [14, 31, 33]. Пролактин 16-kDa усиливает экспрессию микроРНК-146а, ответственную за большинство неблагоприятных эффектов самого гормона, а также

секретируется в циркуляцию в виде микрочастиц (экзосом), где непосредственно повреждает кардиомиоциты [31]. Аналогичными эффектами, характеризующимися нарушением ангиогенного баланса в оклородовом периоде, обладают и другие факторы, например растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1(sFlt-1), которые вместе с пролактином 16-kDa вызывают повреждение эндотелия, кардиомиоцитов и, в конце концов, приводят к СН [10, 14].

Диагностика

Клинически ПКМП напоминает дилатационную кардиомиопатию, но при этом ЛЖ не обязательно дилатирован. ФВ при ПКМП почти всегда ниже 45%, а сама патология является первичным или независимым заболеванием, постановка диагноза которого основывается, прежде всего, на выявлении его сочетания с беременностью и исключении других кардиомиопатий и поражений миокарда, сопровождаемых снижением систолической функции.

Поскольку ПКМП является диагнозом исключения, для его постановки необходимо проведение ряда дополнительных исследований. Особенности проявлений заболевания, клинической картины и возможностям современных методов диагностики посвящен ряд работ, опубликованные как в русскоязычной [2-5], так и англоязычной литературе [8, 12, 18, 27, 50, 57].

Общие принципы лечения

При ведении больных с ПКМП необходим мультидисциплинарный подход с привлечением кардиолога, акушера, анестезиолога, реаниматолога и неонатолога для максимально ранней диагностики заболевания и применения эффективных скоординированных действий, направленных, в первую очередь, на предупреждение материнской и фетальной смертности. Основными целями лечения СН, как проявление ПКМП, являются улучшение гемодинамического статуса, сведение к минимуму выраженности клинических проявлений и осложнений, а также обеспечение благоприятного исхода заболевания.

В целом, лечебная тактика ПКМП сравнима с таковой при других формах неишемической кардиомиопатии и включает в себя лечение СН, антикоагулянтную и антиаритмическую терапию [3, 9, 27]. Однако при обсуждении терапии крайне важно учитывать срок беременности из-за потенциального воздействия препаратов на внутриутробное развитие плода, а после родов — процесс лактации и попадание лекарственных средств в молоко матери.

Основные лечебные мероприятия должны быть направлены на уменьшение потребления соли и жидкости, пред- и постнагрузки на сердце, увеличение сократительной способности миокарда, профи-

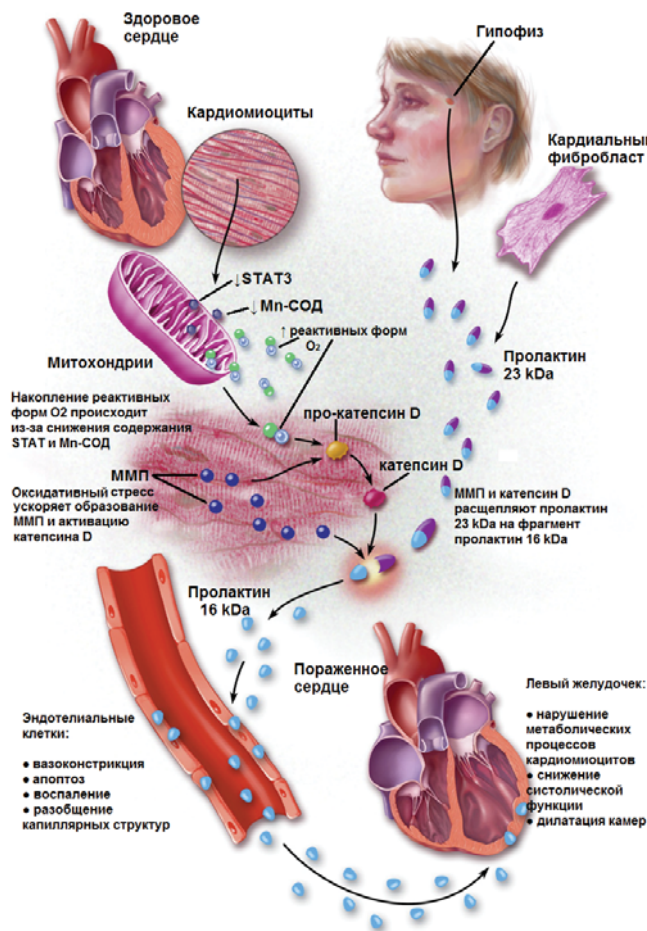


Рисунок 1. Роль системы «пролактин – катепсин D – пролактин 16 kDa» в патогенезе перипартальной кардиомиопатии

Описание: снижение концентрации передатчика сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) в кардиомиоцитах приводит к уменьшению экспрессии акцепторов реактивных форм кислорода с помощью супероксиддисмутазы (MnSOD). Это вызывает накопление реактивных форм кислорода, что способствует образованию матричных металлопротеиназ (MMP), активации катепсина D и пролактина 23 kDa, продуцируемого гипофизом и кардиальными фибробластами. Затем, MMP и катепсин D расщепляют пролактин 23 kDa на его меньшую форму размером 16 kDa. Появление пролактина 16 kDa ухудшает клеточный метаболизм кардиомиоцитов и повреждает эндотелиальные клетки, приводя к вазоконстрикции, апоптозу, воспалению и разобщению капиллярных структур. Адаптировано из L.Blauwet и L.Cooper [14].

Figure 1. The role of the “prolactin – cathepsin D – prolactin 16 kDa” in peripartum cardiomyopathy pathogenesis

Description: reduced concentrations of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT-3) in the cardiomyocyte leads to attenuated expression of the oxygen radical scavenger the mitochondrial antioxidant manganese superoxide dismutase (MnSOD). This leads to accumulation of reactive oxygen species (ROS) which promote the release of matrix metalloproteinases (MMPs) and activation of cathepsin D, and prolactin (23 kDa) is produced by the pituitary gland and cardiac fibroblasts. Cathepsin D and MMPs cleave 23 kDa prolactin into its 16 kDa form. Expression of 16 kDa prolactin decreases cardiomyocyte metabolism and destroys endothelial cells, resulting in vasoconstriction, apoptosis, inflammation, and dissociation of capillary structures. Adopted from L.Blauwet and L.Cooper [14].

лактику осложнений, в частности снижение риска тромбоэмболий, прогрессирования СН и нарушенный ритма сердца [2, 26, 50].

Больным ПКМП рекомендуется ограничение приема жидкости до 2 л/сут., поваренной соли до 1,5-2 г/сут. [27]. Нет рекомендаций придерживаться строгого постельного режима, кроме случаев, когда больная плохо переносит физическую нагрузку, вследствие выраженной СН, или из-за высокого риска тромбоэмболических осложнений. Более того, при клиническом улучшении ПКМП пациентам рекомендуется выполнять контролируемые физические упражнения.

Среди фармакологических препаратов, используемых при лечении собственно СН у пациенток с ПКМП, используются диуретики, вазодилататоры, инотропные средства, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (β -АБ), антикоагулянты, антиаритмические препараты [58]. Имеется опыт применения перспективных, однако до конца не изученных фармакологических средств, влияющих на патогенетические механизмы ПКМП.

Диуретики

Для уменьшения легочного застоя, снижения центрального венозного давления и преднагрузки показано назначение диуретиков, хотя C.Schaefer et al. отмечает, что в последние годы диуретики используют у беременных лишь в крайних случаях: при отеке легких и тяжелой СН [55]. В госпитальных условиях более безопасными считаются петлевые диуретики, однако в менее тяжелых случаях допустимо применение диуретиков тиазидового ряда, среди которых наиболее изучен гидрохлортиазид. Результаты исследования применения гидрохлортиазида у 567 женщин во время первого триместра не показали увеличения числа специфических аномалий или патологии развития плода [16]. Аналогичные результаты получены и при лечении индапамидом.

При применении фуросемида, частота врожденных пороков плода была незначительно повышена (5,1%) среди 350 младенцев, подверженных воздействию диуретика в первый триместр, однако без выявленного специфического характера патологии [16]. Описаны неонатальные ототоксические эффекты фуросемида, особенно в комбинации с аминогликозидами. Несмотря на его экскрецию в материнское молоко, до настоящего времени не сообщалось о случаях токсического воздействия на новорожденного, поэтому считается, что применение этого препарата безопасно при грудном вскармливании [16].

На экспериментальных моделях не доказана безопасность спиронолактона, а информация о его влиянии на течение беременности пока ограничена. Ис-

пользование спиронолактона и эплеренона, кроме гиперкалиемии, может осложняться феминизацией плода в силу их антиандрогенного эффекта, хотя к настоящему времени точных клинических данных по этому вопросу не получено [41, 55].

Назначать диуретики следует осторожно из-за возможного развития метаболического ацидоза матери и обезвоживания, что приводит к гипоперфузии матки и дистрессу плода. Диуретики уменьшают объем циркулирующей плазмы, снижая плацентарную перфузию, что в последующем приводит к ухудшению гемодинамики плода [55].

Вазодилататоры

Применение нитратов и гидралазина в периоде беременности считается безопасным. Гидралазин является препаратом выбора при лечении в период гестации [12]. Во время беременности при невозможности назначения ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, нитраты и гидралазин выступают в качестве основных вазодилататоров, допустимых к использованию. Внутривенное введение нитроглицерина начинают с минимальной дозы (10-20 мкг/мин) и титруют до необходимой (200 мкг/мин) пациентам с систолическим артериальным давлением (АД) 110 мм рт. ст. и более [57]. При более низких цифрах АД необходима особая осторожность его применения. Нитропруссид натрия назначать не рекомендуется из-за возможного токсического эффекта на плод метаболитов препарата — цианидов и тиоцианатов [55].

Инотропные препараты

Препараты с положительным инотропным эффектом рассматриваются при состояниях с низким сердечным выбросом, проявляющихся симптомами гипоперфузии (ощущение озноба, холодная и влажная кожа, вазоконстрикция, ацидоз, ухудшение функции почек, нарушение мозговой деятельности), а также признаками застоя, несмотря на применение вазодилататоров и/или диуретиков [57].

Если возникает необходимость, обычно используют допамин, добутамин, милринон или сердечные гликозиды (СГ) [53, 58]. Ранее сообщалось, что левосимендан у больных ПКМП снижает давление заклинивания в легочных капиллярах и увеличивает сердечный выброс [11], однако в рандомизированном исследовании при его назначении 24 больным (0,1 мкг/кг/мин. в течение 24 ч) это предположение не подтвердилось [13]. В настоящее время считается малоизученным применение левосимендана у больных ПКМП, поэтому его рекомендуется назначать лишь по показаниям на короткий период времени до стабилизации параметров гемодинамики [12]. Учитывая, что у беременных наблюдается системная вазоконстрикция,

нежелательно назначение вазопрессоров (например, норадреналина) в дородовом периоде [42].

Все СГ способны проникать через плаценту и концентрация препаратов в фетальной плаценте соответствует материнской, хотя чувствительность фетального миокарда к препаратам дигиталиса ниже, чем у взрослых [55]. Имеются многочисленные описания случаев хорошей переносимости СГ при лечении тахикардии матери или плода. Дигоксин считается безопасным в течение беременности и лактации и используется для улучшения контрактильности миокарда при тщательном контроле сывороточных уровней препарата в терапевтическом диапазоне [41]. Применение препарата оправдано при имеющихся суправентрикулярных нарушениях ритма сердца, включая фибрилляцию предсердий. Осторожность назначения СГ обусловлена оспариванием в последние годы их ведущей роли в терапии СН [8, 17]. После стабилизации гемодинамического статуса инотропные препараты следует отменить как можно раньше [57].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИАПФ противопоказаны для терапии ПКМП во время гестации, так как доказано, что лечение ими во 2-м и 3-м триместрах ассоциировано с токсическими эффектами на плод (ухудшение функции почек, олигогидрамнион, уменьшение свода черепа и, иногда, фетальная почечная недостаточность и смерть). Однако ИАПФ (каптоприл, эналаприл, беназеприл) могут назначаться после родов во время лактации [53].

Для снижения постнагрузки в гестационном периоде вместо препаратов ИАПФ или блокаторов ангиотензин-II рецепторов рекомендуют применять гидралазин в отдельности или в комбинации с нитратами [25, 41].

β-адреноблокаторы

Для снижения риска развития аритмий и внезапной сердечной смерти, а также улучшения отдаленного прогноза, показано назначение β-АБ при отсутствии специфических противопоказаний. Преимущества назначения β-АБ для материнского здоровья обычно превышают возможный риск для ребенка, который связан с ограничением внутриутробного роста и низким весом новорожденного. Необходимо применять β₁-селективные адреноблокаторы для предотвращения антитоксической активности опосредованной блокадой β₁-рецепторов (или из-за риска стимуляции матки через β₂-адренергическую иннервацию) [27, 34].

В отношении использования β-АБ бесспорный интерес представляют данные крупного исследования, выполненного К.М. Petersen et al. [49] Авторы изучили

влияние β-АБ на течение беременности в 2 459 случаях и сравнили полученные результаты с группами беременных, не получавших медикаментозную терапию вообще, либо принимавших другие препараты (антагонисты кальция, метилдопа и др.). В целом, лечение β-АБ ассоциировалось с увеличенным риском снижения веса плода на период гестации, преждевременных родов и перинатальной смертности, хотя отмечено, что лабеталол был более безопасным в сравнении с другими представителями этой группы и не оказывал влияние на сердечный ритм плода [49].

В основном применяют метопролол, карведилол и бисопролол, хотя при беременности наиболее часто используется метопролол [8, 27]. Считается, что чаще назначаемым β-АБ при беременности в европейских странах является метопролол, а в США — лабеталол [41].

Ингибитор I_f-канала ивабрадин

Необходимость замедления частоты сердечных сокращений (ЧСС) продиктована часто наблюдаемой тахикардией у больных ПКМП, что в сочетании с низким АД является неблагоприятным предиктором исхода заболевания [42]. У некоторых пациентов, имеющих резко сниженную ФВ ЛЖ, применение β-АБ в высоких дозировках ограничено из-за артериальной гипотензии, что, в свою очередь, уменьшает возможность контроля высокой ЧСС [42].

Имеется сообщение об эффективном использовании ингибитора I_f-канала ивабрадина у 20 больных ПКМП [30]. Наряду со значительным урежением ЧСС по сравнению с исходным значением до лечения (в среднем 108±14 уд/мин), достигшего к концу 12 и 24 нед. значений 62±6 и 61±10 уд/мин, соответственно, отмечалось улучшение систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ превышала 55% у 94% больных). Несмотря на малое число больных, включенных в исследование, авторы отмечают потенциальную клиническую пользу ранней терапии СН вместе с ивабрадином у больных ПКМП, сопровождаемой тахикардией [30].

Антикоагулянты

При любых кардиомиопатиях, особенно при выраженной дилатации полостей сердца и снижении ФВ, существует повышенный риск развития интракардиального тромбоза и, соответственно, тромбоэмболических эпизодов, что требует проведения профилактической антикоагулянтной терапии. Беременность и послеродовой период увеличивают этот риск за счет состояния физиологической гиперкоагуляции.

Фибрилляция предсердий, наличие интракардиальных тромбов, использование бромокриптина

и снижение ФВ <30-35% являются показаниями к назначению антикоагулянтной терапии [56]. Следует помнить, что варфарин обладает тератогенным эффектом в ранние сроки беременности, а во 2-м и 3-м триместре его назначение может осложняться развитием церебральных геморрагий плода. Поэтому, у больных ПКМП используют нефракционированный гепарин, так как он не проникает в плаценту (в отличие от варфарина) [55]. В последнее время среди прямых антикоагулянтов отмечен ряд преимуществ у низкомолекулярных гепаринов (далтепарин, эноксапарин, тинзапарин) по сравнению с гепарином. Низкомолекулярные гепарины имеют больший период полураспада, что ограничивает число введений до 1-2 в сутки, лучшую биодоступность (около 85%) и ассоциируются с низкой частотой остеопороза, аллергических реакций и гепарин-обусловленной тромбоцитопении [55]. При наличии показаний после родов назначать варфарин и гепарин можно без опасений за процесс естественного вскармливания, учитывая, что ни один из них не экскретируется в грудное молоко [44].

Антиаритмические препараты

Некоторым пациенткам, у которых развились нарушения ритма сердца вследствие ПКМП, при острых состояниях возникает необходимость во внутривенном введении антиаритмических препаратов (ААП), а при хронических формах — применяемых перорально [34]. Имеется существенный недостаток данных о влиянии ААП на плод. Поэтому, Администрация по Контролю за Пищевыми и Лекарственными продуктами США (FDA) относит большинство ААП к категории C (риск не может быть исключен) [34]. Относительное исключение касается лидокаина и соталола (категория B по данным FDA), рассматриваемых как наиболее безопасные средства [37, 60].

Другие ААП, такие как аденозин, хинидин и флекаинид, следует применять с осторожностью и лишь в urgentных ситуациях, которые в основном переносятся больными хорошо, хотя и не гарантировано их безопасное влияние на плод [45]. Амiodарон относится к категории D (прямые доказательства имеющегося риска развития специфического фетального гипотиреозидизма, замедления внутриутробного роста и преждевременных родов), а дронадарон — к X (противопоказан при беременности) [34]. Следует избегать необоснованного использования антиаритмических лекарств при ПКМП из-за их высокого аритмогенного потенциала при ухудшении функции ЛЖ.

Продолжительность терапии

В соответствии с соглашением экспертов Исследовательской Группы по ПКМП ESC, непрерывная те-

рапия СН считается оправданной в течение как минимум 12 мес. Учитывая, что у некоторых больных наблюдается медленное восстановление функции сердца (до 5 лет после диагноза), больным с устойчиво сниженной ФВ ЛЖ стандартное лечение СН может быть пролонгировано на годы или даже пожизненно [32].

Полное восстановление структуры и функции ЛЖ не всегда ассоциируется со стабильным состоянием здоровья больной. Поэтому, представляется целесообразным опыт некоторых специалистов, предлагающих продлевать лекарственную терапию СН при ПКМП с использованием ИАПФ, β -АБ, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и др. на срок не менее 6 мес после полного восстановления функции ЛЖ, а затем придерживаться подхода медленного уменьшения дозировок препаратов [32].

Патогенетическая терапия перипартальной кардиомиопатии

Существуют схемы лечения, разработанные для коррекции возможных механизмов развития ПКМП. Применение **иммуносупрессивной терапии** (ИСТ) при ПКМП было предложено по аналогии с исследованиями, проведенных среди больных воспалительной кардиомиопатией, в тех случаях, когда выполнена эндомикардиальная биопсия и имеется гистологическое подтверждение миокардита [7]. В то же время, при обычном морфологическом исследовании вирусные или другие инфекционные агенты могут не обнаруживаться в миокарде. В одном исследовании, охватившем 18 больных ПКМП, было показано, что у 10 пациенток с миокардитом, подтвержденным морфологически, лечение в течение 6-8 нед. с помощью ИСТ (комбинация преднизолона и азатиоприна) сопровождалось статистически значимым улучшением функции ЛЖ наряду с уменьшением его размеров, что разительно контрастировало с группой больных ПКМП без гистологических признаков воспаления [47]. Следует подчеркнуть, что ИСТ назначалась только при получении результатов эндомикардиальной биопсии. Лечение с помощью ИСТ не показано больным ПКМП без признаков миокардита или при обнаружении в миокарде инфекционных агентов [41].

Внутривенно вводимый **иммуноглобулин** был протестирован в одиночном исследовании на малом количестве больных. По сравнению с лицами контроля, больные, получавшие иммуноглобулин, продемонстрировали лучшие результаты восстановления функции ЛЖ [15]. Несмотря на обнадеживающие результаты исследования, они в дальнейшем не были подтверждены в других исследованиях. Таким образом, обоснованность назначения иммуноглобулина больным ПКМП остается сомнительной.

На основе предполагаемой теории воспаления в патогенезе ПКМП, опосредованного цитокинами, была предпринята попытка назначения **пентоксифиллина**, ингибирующего синтез фактора некроза опухоли- α и предотвращающего клеточный апоптоз *in vitro* и *in vivo*. В одном нерандомизированном исследовании 30 больным ПКМП назначался пентоксифиллин в дозировке 400 мг 3 р/сут в качестве дополнения к стандартной терапии, в то время как контрольная группа (29 пациенток) принимала только стандартное лечение СН (диуретики, дигоксин, эналаприл и карведилол) [59]. Через 6 мес. лечения в группе больных, получавших пентоксифиллин, отмечены лучшие показатели функции ЛЖ, уменьшения выраженности функционального класса СН по NYHA и выживаемости, чем в группе контроля (1 смертельный исход по сравнению с 8, соответственно). Авторы считают, что положительные результаты, оцениваемые по выживаемости больных, связаны с подавлением уровней фактора некроза опухоли- α , С-реактивного белка и Fas/Apo-1 [59].

Опубликованы сообщения о хорошем клиническом эффекте с нормализацией систолической функции ЛЖ при использовании **бромокриптина** [22, 46], угнетающего секрецию пролактина за счет связывания с дофаминовыми рецепторами и обладающего плеiotропными эффектами. В частности, ранее было отмечено его положительное влияние на АД, сосудистое сопротивление и сывороточные уровни норадреналина [57]. Кроме того, показано, что бромокриптин увеличивает ударный объем и уменьшает давление наполнения ЛЖ. По результатам многочисленных сообщений показано, что терапия бромокриптином является эффективным и перспективным методом лечения больных ПКМП [29, 57, 58]. В исследовании A.Naghikia et al. получены убедительные результаты, свидетельствующие, что лечение бромокриптином в комбинации с традиционной терапией СН (β -АБ, ИАПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II) сопровождалось значительным улучшением состояния больных и параметров гемодинамики [29].

Ранняя фармакологическая блокада секреции пролактина бромокриптином может устранить вредные воздействия и субфрагмента пролактина-16 kDa, а также способна предотвратить повреждения сосудов микроциркуляторного русла, замещение фиброзом и, как следствие, патологическое ремоделирование миокарда [28, 58]. Благодаря этому улучшается не только сердечная функция, но и клиническое состояние больных ПКМП [38]. Кроме того, предполагается, что бромокриптин участвует в процессе восстановления поврежденного миокарда [14, 28]. Начальная доза бромокриптина обычно составляет 5 мг/сут в 2 приёма, но в определенных случаях, при более высоком уровне пролактина, её можно повысить.

Однако энтузиазм ранних результатов применения бромокриптина в последнее время заметно спал за счет малого количества рандомизированных клинических исследований, неожиданно высокой частоты побочных эффектов в контрольных группах и потенциального вреда применения бромокриптина в перинатальном периоде [8]. Разрешение в США на его использование в целях подавления лактации было отозвано в 1995 г. из-за возникшего беспокойства в отношении побочных сосудистых эффектов у матери. Описаны случаи, свидетельствующие о высокой частоте тромботических эпизодов при применении бромокриптина, приводящих к инфаркту миокарда, инсульту, окклюзии вен сетчатки глаза и др. [27, 36].

Более того, следует внимательнее изучить возможное негативное последствие терапии бромокриптином на здоровье новорожденных в развивающихся странах, где неполноценное питание и небезопасное обеспечение водой играют существенную роль в детской смертности. Ретроспективное Интернет-исследование в США показало, что грудное вскармливание ассоциируется с более благоприятным материнским прогнозом [54]. Таким образом, использование бромокриптина и целенаправленное прекращение лактации в настоящее время остаётся спорным. Обоснованные ожидания возлагаются на результаты продолжающегося проспективного рандомизированного клинического исследования в Германии с участием 60 женщин, страдающих ПКМП, посвященное изучению влияния бромокриптина на течение заболевания и его побочных эффектов [28].

Имеются также противоречивые данные о применении **каберголина** — продленного агониста дофаминовых рецепторов — в лечении ПКМП. В исследовании J.S. de Jong et al. зарегистрировано значительное улучшение функции ЛЖ при использовании каберголина [19], хотя имеются лишь единичные работы, оценивающие его эффективность при ПКМП [19, 44]. Поэтому, преждевременно рассматривать этот препарат в качестве надежной терапии кардиомиопатии вследствие малого количества клинических исследований и высокого риска серьезных осложнений [46, 57].

На настоящий момент имеются неоднозначные мнения в отношении различных терапевтических режимов ингибирования пролактина у больных ПКМП. Резюмируя результаты многочисленных исследований, посвященных оценке эффективности агонистов рецепторов дофамина, J.D. Fett полагает, что преждевременно рекомендовать широкое использование ингибиторов пролактина (бромокриптина и каберголина) для лечения ПКМП [23, 24], хотя многие европейские ученые все же включают бромокриптин в программы терапии заболевания, подчеркивая необходимость поведения дальнейших контролируе-

мых исследований [10, 32]. В частности в руководстве исследовательской группы ESC по ПКМП бромокриптин рекомендуется больным острой ПКМП в качестве дополнительной терапии к лечению СН (по 2,5 мг 2 р/сут в течение 2 нед. с последующим снижением до 2,5 мг/сут на 6 нед.) [10]. С учетом риска тромбоэмболических осложнений при лечении бромокриптином, хотя отмеченных в основном при больших дозировках, необходимо одновременное профилактическое назначение гепарина [10]. По результатам работы D. Hilfiker-Kleiner et al. низкие дозы бромокриптина (2-5 мг/сут) не сопровождались какими-либо побочными эффектами при лечении 57 больных Регистра ПКМП Германии [32].

Трудно не согласиться с мнением U. Elkayam et al. [21], что требуется гораздо «больше информации, полученной из контролируемых крупномасштабных исследований, для дальнейшей оценки потенциальной роли бромокриптина в лечении ПКМП. До тех пор, пока не будут доступны эти данные, учитывая известные осложнения препарата, применение бромокриптина следует рассматривать как экспериментальное, а назначать его необходимо лишь на индивидуальной основе».

Трансплантация сердца рассматривается в тех случаях, когда отсутствует возможность применения механической поддержки кровообращения либо не удастся достичь с ее помощью удовлетворительных результатов восстановления функции желудочков после 6-12 мес. лечения [41]. К настоящему времени имеются противоречивые результаты трансплантации сердца у пациенток ПКМП: по одним данным исход пересадки сердца сравним среди больных этой патологией и СН, обусловленной иными причинами [39, 57], по другим — результаты трансплантации у женщин с ПКМП оказались хуже, чем у реципиентов с другими заболеваниями [52].

Родоразрешение

К этому времени отсутствуют данные в отношении рекомендаций о решении времени и предпочтительного вида родов. Важно отметить, что нет и свидетельств, что ранние роды или плановое кесарево сечение могут улучшить течение ПКМП или прогноз для плода [8]. Тем не менее, роды показаны в случаях нестабильной гемодинамики и быстро ухудшающегося состояния больной [20]. Родоразрешение больных ПКМП желательно проводить в условиях кардиохирургического стационара под наблюдением опытных кардиолога, акушера-гинеколога, реаниматолога при непрерывном контроле электрокардиограммы и АД [6].

При стабильной гемодинамике, отсутствии показаний к кесареву сечению, предпочтение отдают физиологическим родам. При необходимости допустимо

использование эпидуральной анестезии. Физиологические роды обладают рядом преимуществ: минимальная кровопотеря, более стабильная гемодинамика, отказ от хирургического вмешательства, которое само по себе является стрессовым фактором. Кесарево сечение выполняют при развитии дистресса плода и других состояниях, сопряженных с угрозой жизни матери или плода [43]. Кесарево сечение рекомендовано проводить, комбинируя спинальную и эпидуральную анестезию [53]. Если во время или после родоразрешения возникает необходимость в использовании окситоцина, то необходимо помнить, что он снижает системное сосудистое сопротивление, компенсаторно увеличивая ЧСС, и может служить причиной относительной коронарной недостаточности. Поэтому опосредованный кардиальный эффект окситоцина должен учитываться при дисфункции ЛЖ [20]. Кроме того, не рекомендуется применять эргометрин, так как он может вызывать коронарную вазоконстрикцию, разнообразные нарушения ритма сердца и легочную гипертензию [20, 54].

Преждевременные роды, встречающиеся примерно в 17-25% случаев у больных ПКМП, не оказывают негативного влияния на ребенка. Грудное вскармливание возможно при тщательном контроле состояния малыша с учетом подбора препаратов, не оказывающих негативное влияние на его организм. После родов при наличии болевого синдрома следует проводить соответствующую анальгезию, так как боли стимулируют симпатическую активацию, что вызывает тахикардию и увеличивает постнагрузку на сердце [20, 54].

Благодарность/Acknowledgments

Авторы выражают глубокую благодарность докторам Jan Krejčí (Отделение сердечно-сосудистых заболеваний, Университетский госпиталь Св. Анны, Брно, Чехия), Denise Hilfiker-Kleiner (Отделение кардиологии и ангиологии, Медицинская Школа Ганновера, Германия) и проф. Christof Schaefer, Фармаконадзор Внутривитальной токсикологии (Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie), Медицинский Университет Charité, Берлин (Германия) за ценную информационную помощь/The authors express their deep gratitude to the doctors Jan Krejčí (Department of Cardiovascular Diseases, University Hospital of St. Anne, Brno, Czech Republic), Denise Hilfiker-Kleiner (Department of Cardiology and Angiology, Medical School of Hanover, Germany), Christof Schaefer (Pharmakovigilanzzentrum Embryonaltoxikologie), Medical University Charité, Berlin (Germany) for valuable information support

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

- Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Корниенко С.М., Тараторина А.А., Кетинг Е.В. Современные представления о перипартальной кардиомиопатии (часть I): определение, эпидемиология, патогенез. Российский кардиологический журнал, 2014; 11 (115): 76-82. doi: 10.15829/1560-4071-2014-11-76-82.
Vatutin NT, Taradin GG, Kornienko SM, Taratorina AA, Keting EV. Contemporary views on peripartum cardiomyopathy (part I): definition, epidemiology, pathogenesis. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2014; 11 (115): 76-82.. doi: 10.15829/1560-4071-2014-11-76-82. (In Russ.)
- Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Корниенко С.М., Тараторина А.А., Риджок В.В. Современные представления о перипартальной кардиомиопатии (часть II): клиника, диагностика, течение, лечение. Российский кардиологический журнал. 2015; 1 (117): 95-103. doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-95-103.
Vatutin NT, Taradin GG, Kornienko SM, Taratorina AA, Ridzhok VV. Contemporary views on peripartum cardiomyopathy (Part II): clinical picture, diagnosis, course, treatment. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2015;(1):95-103. doi: 10.15829/1560-4071-2015-1-95-103 (In Russ.).
- Королева Е.Б., Востокова А.А. Перипартальная кардиомиопатия. Диагноз, прогноз, значение для материнской смертности. Медицинский Альманах. 2009; 4(9): 82-86.
Koroleva EB, Vostokova AA. Peripartum cardiomyopathy. Diagnosis, prognosis, value for maternal mortality. Medicinskii almanah. 2009; 4(9): 82-86 (In Russ.)
- Кузнецов Г.П. Перипартальная кардиомиопатия. Современное состояние проблемы. Новости медицины и фармации. 2014; 1-2 (485-486): 10-13.
Kuznetsov GP. Peripartum cardiomyopathy. Current state of problem. Novosti medicinii i farmacii. 2014; 1-2 (485-486): 10-13 (In Russ.).
- Мостбауер Г.В. Перипартальная (послеродовая) кардиомиопатия. Therapia. 2010; 3 (45): 28-32.
Mostbauer GV. Peripartum (postpartum) cardiomyopathy. Therapia. 2010; 3 (45): 28-32 (In Russ.).
- Мравян С.Р., Петрухин В.А., Пронина В.П. и др. Перипартальная кардиомиопатия в сочетании с формированием некомпактного миокарда у беременной. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013; 3: 83-87.
Mravyan SR, Petrukhin VA, Pronina VP, et al. Peripartum cardiomyopathy concurrent with the formation of the non-compacted myocardium in a pregnant woman. Rossiiskii vestnik akushera ginekologa. 2013; 3: 83-87 (In Russ.).
- Frustaci A, Chimenti C, Taradin G.G. Роль иммуносупрессивной терапии в лечении миокардита. Российский кардиологический журнал. 2017; (2): 114-118. DOI:10.15829/1560-4071-2017-2-114-118
Frustaci A., Cimenti C., Taradin G.G. The role of immunity suppression in treatment of myocarditis. Russian Journal of Cardiology. 2017; (2): 114-118. DOI:10.15829/1560-4071-2017-2-114-118 (In Russ.).
- Arany Z., Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. Circulation. 2016; 133(14): 1397-409. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020491.
- Bachelier-Walenta K, Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy: 2012. Curr Opin Crit Care. 2013; 19: 397-403. doi: 10.1097/MCC.0b013e328364d7db.
- Bauersachs J., Arrigo M., Hilfiker-Kleiner D. 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. Eur J Heart Fail. 2016; 18(9): 1096-105. doi: 10.1002/ehf.586.
- Benezet-Mazuecos J., de la Hera J. Peripartum cardiomyopathy: a new successful setting for levosimendan. Int. J. Cardiol. 2008; 123(3): 346-347. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.11.171
- Bhattacharyya A., Basra S.S., Sen P., Kar B. Peripartum cardiomyopathy: a review. Tex Heart Inst J. 2012; 39(1): 8-16.
- Biteker M., Duran N.E., Kaya H. et al. Effect of levosimendan and predictors of recovery in patients with peripartum cardiomyopathy, a randomized clinical trial. Clin. Res. Cardiol. 2011; 100(7): 571-577. doi: 10.1007/s00392-010-0279-7.
- Blauwet L.A., Cooper L.T. Diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. Heart. 2011; 97: 1970-1981. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300349.
- Bozkurt B., Villaneuva F.S., Holubkov R. et al. Intravenous immunoglobulin in therapy of peripartum cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 34: 177-180. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00161-8
- Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. Drugs in pregnancy and lactation, 9th edn, Baltimore: Williams & Wilkins, 2011. 1728 p.
- Chaggar P.S., Shaw S.M., Williams S.G. Is foxglove effective in heart failure? Cardiovasc. Ther. 2015; 33: 236-241. doi: 10.1111/1755-5922.12130.
- Davis M., Duvernoy C. Peripartum cardiomyopathy: current knowledge and future directions. Womens Health (Lond). 2015; 11(4): 565-73. doi: 10.2217/whe.15.15.
- De Jong J.S., Rietveld K., van Lochem L.T., Bouma B.J. Rapid left ventricular recovery after cabergoline treatment in a patient with peripartum cardiomyopathy. Eur. J. Heart Fail. 2009; 11: 220-222. doi: 10.1093/eurjhf/hfn034
- Dinic V., Markovic D., Savic N., Kutlesic M., Jankovic R.J. Peripartum cardiomyopathy in intensive care unit: an update. Front Med (Lausanne). 2015; 2: 82. doi: 10.3389/fmed.2015.00082.
- Elkayam U., Goland S., Pieper P.G., Silverside C.K. High-risk cardiac disease in pregnancy. Part II. J Am Coll Cardiol 2016; 68: 502-516. doi: 10.1016/j.jacc.2016.05.050.
- Elkayam U., Goland S. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy. Circulation. 2010; 121: 1463-1464. doi: 10.1161/CIR.0b013e328181db2f07
- Fett J.D. Cabergoline in the treatment of peripartum cardiomyopathy. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2016; 38(8): 423-4. doi: 10.1055/s-0036-1592295
- Fett J.D. Caution in the use of bromocriptine in peripartum cardiomyopathy. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 51:2083. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.054
- Fett J.D. My approach to the patient with peripartum cardiomyopathy. Trends. Cardiovasc. Med. 2015; 25(5): 473-474. doi: 10.1016/j.tcm.2014.10.030.
- Fett J.D. Peripartum cardiomyopathy: challenges in diagnosis and management. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2016; 14(9): 1035-1041. doi: 10.1080/14779072.2016.1199273
- Garg J., Palaniswamy C., Lanier G.M. Peripartum cardiomyopathy: definition, incidence, etiopathogenesis, diagnosis, and management. Cardiol. Rev. 2015; 23(2): 69-78. doi: 10.1097/CRD.0000000000000038.
- Haghikia A., Podewski E., Berliner D. et al. Rationale and design of a randomized, controlled multicentre clinical trial to evaluate the effect of bromocriptine on left ventricular function in women with peripartum cardiomyopathy. Clin. Res. Cardiol. 2015; 104: 911-917. doi: 10.1007/s00392-015-0869-5.
- Haghikia A., Podewski E., Libhaber E. et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. Basic. Res. Cardiol. 2013; 108(4): 366. doi: 10.1007/s00395-013-0366-9.

30. Haghighi A., Tongers J., Berliner D. et al. Early ivabradine treatment in patients with acute peripartum cardiomyopathy: Subanalysis of the German PPCM registry. *Int. J. Cardiol.* 2016; 216: 165-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.143.
31. Halkein J., Tabruyn S.P., Ricke-Hoch M. et al. Micro RNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 2143–2154. doi: 10.1172/JCI64365.
32. Hilfiker-Kleiner D., Haghighi A., Nonhoff J., Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur. Heart J.* 2015; 36(18): 1090-1097. doi: 10.1093/eurheartj/ehv009.
33. Hilfiker-Kleiner D., Kaminski K., Podewski E. et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell.* 2007; 128: 589–600. doi: 10.1016/j.cell.2006.12.036.
34. Honigberg M.C., Givertz M.M. Arrhythmias in peripartum cardiomyopathy. *Card. Electrophysiol. Clin.* 2015; 7(2): 309-317. doi: 10.1016/j.ccep.2015.03.010.
35. Huisman C.M., Zwart J.J., Roos-Hesselink J.W., Duvekot J.J., van Roosmalen J. Incidence and predictors of maternal cardiovascular mortality in the Netherlands: a prospective cohort study. *PLoS ONE.* 2013; 8: e56494. doi:10.1371/journal.pone.0056494.
36. Jeanneteau P., Bière L., Mercier M.B., Descamps P., Sentilhes L. Bromocriptine-induced coronary spasm in postpartum. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 179: 258–259. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.04.003.
37. Joglar J.A., Page R.L. Management of arrhythmia syndromes during pregnancy. *Curr. Opin. Cardiol.* 2014; 29(1): 36-44. doi: 10.1097/HCO.0000000000000020.
38. Johnson-Coyle L., Jensen L., Sobey A. Peripartum cardiomyopathy: review and practice guidelines. *Am. J. Crit. Care.* 2012; 21: 89-98. doi: 10.4037/ajcc2012163.
39. Keogh A., Macdonald P., Spratt P. et al. Outcome in peripartum cardiomyopathy after heart transplantation. *J. Heart. Lung. Transplant.* 1994; 13(2): 202–207.
40. Knight M., Tuffnell D., Kenyon S., et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care Lessons learned to inform future maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-2013. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford 2015; 98 p.
41. Krejčí J., Poloczková H., Němec P. Current therapeutic concepts in peripartum cardiomyopathy. *Curr. Pharmac. Design.* 2015; 21: 507-14. doi: 10.2174/138161282104141204144035
42. Libhaber E., Sliwa K., Bachelier K., Lamont K., Bohm M. Low systolic blood pressure and high resting heart rate as predictors of outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 2015; 190: 376–382.
43. Mahendru R., Bansal S. Peripartum cardiomyopathy: rare albeit significant. *Gynecol Obstet (Sunnyvale).* 2016; 6: e115. doi: 10.4172/2161-0932.1000e115.
44. Mahmod M., Chan C.F., Ali A., et al. Cabergoline as adjunct for early left ventricular recovery in peripartum cardiomyopathy. *Brit. J. Cardiol.* 2011; 18: 243-245. doi: 10.5837/bjc.2011.008.
45. McAnulty J.H. Arrhythmias in pregnancy. *Cardiol. Clin.* 2012; 30(3): 425-34. doi: 10.1016/j.ccl.2012.04.002.
46. Meyer G.P., Labidi S., Podewski E., et al. Bromocriptine treatment associated with recovery from peripartum cardiomyopathy in siblings: two case reports. *J. Med. Case Reports.* 2010; 4: 80. doi: 10.1186/1752-1947-4-80.
47. Midei M.G., DeMent S.H., Feldman A.M., Hutchins G.M., Baughman K.L. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation.* 1990; 81: 922-8. doi: 10.1161/01.cir.81.3.922
48. Mocumbi A.O., Sliwa K., Soma-Pillay P. Medical disease as a cause of maternal mortality: the pre-imminence of cardiovascular pathology. *Cardiovas. J. Afr.* 2016; 27(2): 84-8. doi: 10.5830/CVJA-2016-018
49. Petersen K.M., Jimenez-Solem E., Andersen J.T., et al. b-Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort study. *Brit. Med. J. Open.* 2012; 2: e001185. doi:10.1136/bmjopen-2012-001185.
50. Pyatt J.R., Dubey G. Peripartum cardiomyopathy: current understanding, comprehensive management review and new developments. *Postgrad. Med. J.* 2010; 87: 34-39. doi: 10.1136/pgmj.2009.096594.
51. Ramachandran R., Rewari V., Trikha A. Anaesthetic management of patients with peripartum cardiomyopathy. *J. Obstet. Anaesth. Crit. Care.* 2011; 5–12.
52. Rasmusson K., Brunisholz K., Budge D., et al. Peripartum cardiomyopathy: post-transplant outcomes from the United Network for Organ Sharing Database. *J. Heart. Lung. Transplant.* 2012; 31(2): 180–186. doi: 10.1016/j.healun.2011.11.018.
53. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom-Lundqvist C., Borghi C., et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart. J.* 2011; 32: 3147–3197. doi: 10.1093/eurheartj/ehv218.
54. Safirstein J.G., Ro A.S., Grandhi S., Wang L., Fett J.D., Staniloae C. Predictors of left ventricular recovery in a cohort of peripartum cardiomyopathy patients recruited via the internet. *Int. J. Cardiol.* 2012; 154: 27–31. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.065.
55. Schaefer C., Peters P., Miller R.K. Drugs during Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment. 3rd ed. Elsevier, USA/UK/Germany. 2015; 892 p.
56. Sheppard R., Rajagopalan N., Safirstein J., Briller J. An update on treatments and outcomes in peripartum cardiomyopathy. *Future Cardiol.* 2014. 10(3), 435–447. doi: 10.2217/fca.14.23.
57. Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Petrie M.C., et al. Current state of knowledge on etiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from Heart Failure Association of European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart. Fail.* 2010; 12: 767-778. doi: 10.1093/eurjhf/hfq120.
58. Sliwa K., Mebazaa A., Hilfiker-Kleiner D., 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. *Eur J Heart Fail.* 2017 Mar 8. doi: 10.1002/ehf.780.
59. Sliwa K., Skudicky D., Candy G., et al. The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4(3): 305-309. doi: 10.1016/s1388-9842(02)00008-9
60. Yaksh A., van der Does L.J.M.E., Lanter E.A.H., de Groot N.M.S. Pharmacological therapy of tachyarrhythmias during pregnancy. *Arrhyth. Electrophys. Rev.* 2016; 5(1): 41–44. doi: 10.15420/AER.2016.1.2

A

Статья получена/Article received 26.04.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
21.08.2017 г.

А.О. Ковалева

Кафедра эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия», Нижний Новгород, Россия

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ У МУЖЧИН ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА, СЛУЖАЩИХ В СИСТЕМЕ МВД

A.O. Kovaleva

Department of Endocrinology and Internal Diseases of State Educational Establishment of Higher Professional Training Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

SOME FEATURES OF ARTERIAL HYPERTENSION, TAKING PLACE ON THE BACKGROUND OF OBESITY IN MEN OF WORKING AGE, EMPLOYEES IN THE SYSTEM OF INTERNAL AFFAIRS

Резюме

Цель исследования: выявить особенности артериальной гипертензии (АГ), протекающей у мужчин-сотрудников правоохранительных органов трудоспособного возраста на фоне ожирения (ОЖ), оценить ассоциированные с ОЖ факторы, влияющие на АГ. **Материалы и методы:** в исследование были включены мужчины трудоспособного возраста, работающие в системе органов внутренних дел и госпитализированные планово в кардиологический стационар с основным диагнозом — артериальная гипертензия. Все исследуемые пациенты были разделены на две группы, в первую группу вошли пациенты с артериальной гипертензией в комбинации с ожирением, во вторую — с артериальной гипертензией и нормальной массой тела. Всем пациентам было проведено общее клиническое и углубленное антропометрическое обследование. Инструментальное обследование пациентов включало эхокардиографию, суточное мониторирование артериального давления и пульсоксиметрию. Помимо этого всем больным была проведена оценка риска синдрома обструктивного апноэ сна и исследован психоэмоциональный статус с использованием общепринятых опросников. **Результаты и их обсуждение:** сравнительный анализ двух групп показал, что значимые различия наблюдались в отношении некоторых антропометрических показателей. У пациентов с ожирением выявлены более выраженные признаки ремоделирования миокарда по результатам эхокардиографии. Также пациенты этой группы отличались более высокой вероятностью развития синдрома обструктивного апноэ сна, большей склонностью к тревожности, сочетающейся с нарушением пищевого поведения, чаще по ограничительному типу. Сравнительный анализ суточного профиля артериального давления двух групп не выявил существенных различий, однако пациентам с ожирением требовалась значительно более интенсивная гипотензивная терапия для достижения целевых цифр артериального давления. **Заключение:** ожирение (ОЖ) приводит к более выраженному ремоделированию миокарда у мужчин трудоспособного возраста с артериальной гипертензией. Для компенсации артериальной гипертензии при ожирении требуется более интенсивная гипотензивная терапия. Пациенты с ожирением имеют тенденцию к возникновению синдрома обструктивного апноэ сна и отличаются высоким уровнем тревожности и нарушениями пищевого поведения.

Ключевые слова: ожирение, артериальная гипертензия, нарушение пищевого поведения, синдром обструктивного апноэ сна

Для цитирования: Ковалева А.О. НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ У МУЖЧИН ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА, СЛУЖАЩИХ В СИСТЕМЕ МВД. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(5): 350-357. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-350-357

Abstract

Aim. The aim of the study was to reveal the peculiarities of arterial hypertension, that occurs in male law enforcement officers of working age against the background of obesity, to evaluate the factors associated with obesity that affect hypertension. **Materials and methods.** The study included

*Контакты/Contacts. E-mail: alla-k777@mail.ru

men of working age working in the system of internal affairs bodies and hospitalized on a scheduled basis in a cardiological hospital with the main diagnosis — arterial hypertension. All studied patients were divided into two groups, the first group included patients with arterial hypertension in combination with obesity, the second group included hypertension and normal body weight. All patients underwent a general clinical and in-depth anthropometric examination. Instrumental examination of patients included echocardiography, 24-hour blood pressure monitoring and pulse oximetry. In addition, all patients had an assessment of the risk of obstructive sleep apnea syndrome and studied psycho-emotional status using standard questionnaires. **Results and discussion.** A comparative analysis of the two groups showed that significant differences were observed with respect to some anthropometric indicators. In patients with obesity, more pronounced signs of myocardial remodeling were revealed by the results of echocardiography. Also, patients of this group were more likely to develop obstructive sleep apnea syndrome, greater propensity to anxiety, combined with eating disorders, more often in a restrictive type. A comparative analysis of the diurnal blood pressure profile of the two groups showed no significant differences, but obese patients required significantly more intensive antihypertensive therapy to achieve target blood pressure figures. **Conclusion.** Obesity leads to more pronounced myocardial remodeling in working age men with arterial hypertension. More intensive antihypertensive therapy is required for compensation arterial hypertension in the case of obesity. Patients with obesity tend to develop a syndrome of obstructive sleep apnea and are characterized by a high level of anxiety and eating disorders.

Key words: *Obesity, arterial hypertension, eating disorders, syndrome of obstructive sleep apnea*

For citation: Kovaleva A.O. SOME FEATURES OF ARTERIAL HYPERTENSION, TAKING PLACE ON THE BACKGROUND OF OBESITY IN MEN OF WORKING AGE, EMPLOYEES IN THE SYSTEM OF INTERNAL AFFAIRS. Archive of internal medicine. 2017; 7(5): 350-357. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-350-357

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-350-357

АГ — артериальная гипертензия, ИММ — индекс массы миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛП — левое предсердие, Макс pO_2 — максимальное ночное напряжение, Мин pO_2 — минимальное ночное напряжение, ММ — масса миокарда левого желудочка, ОБ — окружность бедер, ОЖ — ожирение, ОТ — окружность талии, ПЖ — правый желудочек, Пс — пульсоксиметрия, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ФВ — фракция выброса

Введение

В последние десятилетия избыточная масса тела и ожирение стали одной из важнейших проблем для жителей большинства стран мира. Ожирение является многофакторным заболеванием, однако к основным определяющим причинам относятся переедание в сочетании с малоподвижным образом жизни у лиц с наследственной предрасположенностью [1, 2, 13]. Эта проблема затронула все слои населения независимо от социальной и профессиональной принадлежности, возраста и пола, региона проживания [6, 8, 13]. В настоящее время ожирение является одним из самых распространенных метаболических нарушений у взрослого населения, особенно в экономически благополучных странах, где ожирением страдают 25-30% населения. В некоторых регионах Восточной Европы доля полных людей уже достигла 35%. В России в среднем 30% лиц трудоспособного возраста имеют ожирение. Больше всего тучных людей в США: в стране избыточная масса тела зарегистрирована у 60% населения, а не менее 27% страдают ожирением [19, 20]. Повсеместно наблюдается рост частоты ожирения у детей и подростков [9]. В связи с этим ВОЗ рассматривает это заболевание как пандемию, охватывающую многие миллионы людей [2, 3]: в 2008 г. в мире зарегистрировано 260 млн. больных ожирением, в настоящее время в большинстве стран Западной Европы и США ожирением (ИМТ более 30) страдает 20-25% населения. Избыточную массу тела (ИМТ более 25) в индустриально развитых государствах, кроме Японии и Китая, имеет около половины населения. Во многих

странах мира за последние 10 лет заболеваемость ожирением увеличилась в среднем в 2 раза. Эксперты ВОЗ полагают, что к 2025 г. число больных ожирением в мире составит 300 млн. человек [4, 15]. Таким образом, ожирение является распространенным нарушением обмена веществ и серьезной медико-социальной проблемой, особенно в экономически развитых странах.

Социальная значимость проблемы ожирения определяется угрозой временной утраты трудоспособности и инвалидизацией пациентов молодого и среднего возраста со снижением общей продолжительности жизни в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих заболеваний, значительная доля среди которых принадлежит кардиоваскулярной патологии, в частности, артериальной гипертензии [6, 13, 14]. Избыточное накопление жира является составной частью кардиометаболического риска, увеличивающего вероятность развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4, 7, 8, 12]. Уже не вызывает сомнения, что гипертоническая болезнь имеет прямую причинную связь с ожирением, о чем свидетельствуют и данные эпидемиологических исследований, показывающие, что у людей с избыточным весом риск развития артериальной гипертензии значительно превосходит таковой у лиц с нормальной массой тела [4, 10, 14]. Давно известно, что у пациентов с артериальной гипертонией, протекающей на фоне ожирения, успешное снижение избыточной массы тела позволяет улучшить гемодинамический контроль и добиться ремиссии [18].

Возможными причинами прибавки веса могут быть хроническая усталость, уменьшение физической активности с нарушением циркадных ритмов [13], неадекватная продолжительность ночного сна. Так, если полвека назад длительность сна составляла в среднем 8 — 9 часов, то в наше время более трети людей спят по 5 — 6 часов в сутки.

В то же время заслуживает внимания тот факт, что ожирение может приводить к развитию синдрома обструктивного ночного апноэ [3, 4, 5, 16], что является прогностически неблагоприятным фактором кардиоваскулярного риска, особенно на фоне артериальной гипертензии.

Увеличивающаяся распространенность ожирения среди мужчин трудоспособного возраста в нашей стране, сочетание его с артериальной гипертензией и сохраняющаяся высокая кардиоваскулярная смертность у данного контингента пациентов определили актуальность настоящего исследования [6, 7, 13, 17].

Актуальна эта проблема и для сотрудников органов внутренних дел, среди которых в последние годы регистрируется неуклонный рост заболеваемости ожирением, а условия службы часто способствуют формированию избыточной массы тела. Выборочные исследования свидетельствуют, что до 30-40% личного состава органов внутренних дел из-за ожирения подвергаются ограничениям при профессиональном отборе, продвижении по службе, в социальных отношениях, повседневной жизни. Однако на сегодняшний день проблема лишнего веса у данной категории больных изучена недостаточно, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — выявить особенности артериальной гипертензии (АГ), протекающей у мужчин трудоспособного возраста на фоне ожирения (ОЖ), оценить ассоциированные с ОЖ факторы, влияющие на АГ.

Материалы и методы

Обследовано 59 мужчин — работников полиции в возрасте от 34 до 58 лет (средний возраст $48,8 \pm 7,92$ лет) с АГ 2-3 стадии, госпитализированных в стационар планово для оценки состояния органов-мишеней и оценки эффективности проводимой гипотензивной терапии и, при необходимости, коррекции ее. Все пациенты имели идентичный характер трудовой деятельности, и, соответственно, были сопоставимы по степени нервных и физических нагрузок и по решению военно-врачебной комиссии относились к 3 группе предназначения в соответствии с требованиями, предъявляемыми службой к состоянию здоровья [11].

Клиническое обследование пациентов, помимо стандартных методов, включило оценку антропометрических параметров с расчетом индекса массы тела (ИМТ), измерение окружности талии (ОТ), бедер (ОБ) с расчетом коэффициента талия-бедро (ОТ/ОБ). В результате все пациенты были разделены на две группы — 1 группа, основная, с андронидным ожирением (ОЖ) II-III степени тяжести (36 чел, 61%) и больные с нормальной массой тела (2 группа, контроль, 23 чел, 39%). Сравниваемые группы были рандомизированы методом компьютерной рандомизации путем генерации случайных чисел.

Инструментальные методы обследования включали эхокардиографию (ЭхоКГ) — аппарат ACCUVIX-20 — с оценкой таких параметров, как фракция выброса (ФВ), конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР), размер левого предсердия (ЛП), размер правого желудочка (ПЖ), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), масса миокарда левого желудочка (ММ), индекс массы миокарда (ИММ); проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) (с использованием прибора МнСДП-2 фибры BPLab) с оценкой параметров его профиля.

Всем больным выполнена пульсоксиметрия (Пс) (стационарный пульсоксиметр АППОЛОН 1000СТ) с оценкой минимального ночного напряжения (мин pO_2) и максимального ночного напряжения кислорода в крови (макс pO_2).

Для оценки риска развития синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), психо-эмоционального статуса обследованных пациентов и особенностей пищевого поведения проведено их анкетирование с использованием модифицированного берлинского опросника, шкалы сонливости Epworth, шкалы депрессии Бэка, шкалы личностной и ситуационной тревожности Спилберга-Ханина, голландского опросника пищевого поведения DEBQ.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft) с использованием непараметрических методов: параметры описательной статистики (полученные данные представлены в виде медиан и 25 и 75 перцентилей Me [25;75]); для суждения о значимости различий между двумя несвязанными выборками использовали критерий Манн-Уитни, в качестве вероятности ошибки применялась величина $p < 0,05$.

Перед включением в исследование всеми пациентами было подписано информированное согласие. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных групп представлена в таблице 1. Как видно из полученных данных, больные обеих групп были идентичны по возрасту, росту, давности

АГ, степени и стадии АГ, существенные же различия касались веса, ИМТ, ОТ и соотношении ОТ к ОБ. Характер сопутствующей патологии в группах обследованных пациентов был идентичен и проявлялся в основном заболеваниями костно-суставного

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с АГ при наличии (1 Группа) и отсутствии (2 группа) ОЖ
Table 1. Clinical characteristics of patients with arterial hypertension in the presence (group 1) and absence (group 2) of obesity

Характеристика/Characteristic	1 группа/group 1 N=36	2 группа/group 2 N=23	р
Возраст, годы/Age, years	49[34;66]	49[38;58]	0,58
Рост, см/Height, cm	178[175;190]	179 [164;183]	0,68
Вес, кг/Weight, kg	120[83;186]	81,5 [64;120]	0,0000001
ИМТ, кг/м ² /BMI, kg/m ²	35[30;55]	25,5 [21;29]	0,0000001
ОТ , см/Waist circumference, cm	120[90;147]	92,5 [85;125]	0,0000001
ОТ/ОБ /Waist circumference/Hip circumference	0,9[0,8;1,04]	0,91 [0,7;1,5]	0,0007
Давность АГ, годы/Duration of hypertension, years	10[7;15]	9,6[7;10]	0,9
Стадия АГ/Stage АН	2,4[2;3]	2,2 [2;3]	0,87
Степень АГ/Power АН	2,3 [2;3]	2,1[2;3]	0,91

Таблица 2. Показатели СМАД у мужчин с ожирением (1 группа) и нормальной массой тела (2 группа)
Table 2. Indicators of daily blood pressure monitor in men with obesity (group 1) and normal body weight (group 2)

Показатель/Index	Пациенты с ожирением/ Patients with obesity N=36	Пациенты без ожирения/ Patients without obesity N=23	р
Среднее САД сутки/Mean twenty-four hours SBP	125,5 [116;136,5]	130[110;145]	0,35
Среднее ДАД сутки/Mean twenty-four hours DBP	77,5[73;88,5]	84[68;102]	0,44
Среднее САД день/Mean day SBP	130[121;142]	133,5[113;148]	0,69
Среднее ДАД день/Mean day DBP	82[77;90]	87[69;102]	0,37
Среднее САД ночь/Mean SBP Night	111[105;123]	117[101;132]	0,40
Среднее ДАД ночь/Mean DBP Night	71[63;82]	71[63;88]	0,67
Среднее пульсовое АД/Average pulse BP	46[38;54]	44,5[37;51]	0,62
Среднее ЧСС/Average heart rate	68[64,5;72]	64[57;91]	0,65
Максимальное САД день/Maximum SBP day	160,5[147,5;176]	164[138;195]	0,54
Максимальное ДАД день/Maximum DBP day	101[95;120,5]	108,5[96;127]	0,37
Максимальное САД ночь/Maximum SBP Night	130,5[120;141]	138[111;158]	0,50
Максимальное ДАД ночь/Maximum DBPNight	85[78;108]	90[77;110]	0,72
Максимальное САД сутки/Maximum SBP twenty-four hours	160,5[147,5;177]	165[138;197]	0,43
Максимальное ДАД сутки/Maximum DBP twenty-four hours	101[94;121]	108,5[96;127]	0,32
Минимальное САД сутки/Minimal twenty-four hours SBP	95[89;102]	95,5[82;124]	0,94
Минимальное ДАД сутки/Minimal twenty-four hours DBP	53[48;60]	55,5[49;80]	0,34
Вариабельность САД день/Variability of SBP day	13[10;14]	15[10;22]	0,08
ВариабельностьДАД день/Variability of DBP day	11[8;12]	11,5[8;16]	0,33
Вариабельность САД ночь/Variability of SBP night	10[9;12]	9,5[6;17]	10,97
Вариабельность ДАД ночь/Variability of SBP night	10[8;12]	8,5[6;12]	0,71
Величина утреннего подъема САД/The value of the morning SBP rise	40[33,5;51]	40,5[32;52]	0,98
Величина утреннего подъема ДАД/The value of the morning SBP rise	35,5[30,5;44]	36[30;52]	0,72
Скорость утреннего подъема САД/The speed of morning SBP lifting	14[9;17]	17,5[11;41]	0,30
Скорость утреннего подъема ДАД/The speed of morning SBP lifting	15[10;18]	16[12;35]	0,7

Примечание: САД — систолическое артериальное давление (АД), ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений/SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure

аппарата (остеоартроз) и хронической патологией желудочно-кишечного тракта.

Статистически значимых различий по стадии артериальной гипертензии в основной и контрольной группе выявлено не было, преобладала II стадия в обеих группах. В то же время у 6 пациентов 1 группы и у четырех 2-й была диагностирована артериальная гипертензия III стадии, во всех случаях ассоциированная с хронической ишемической болезнью сердца в виде стабильной стенокардии I-II КФК.

Существенно, что статистически значимых различий не наблюдалось и по степени артериальной гипертензии ($p=0,94$). В обеих группах преобладали пациенты со 2 степенью артериальной гипертензии; так, в основной группе у 32 пациентов была диагностирована АГ 2 степени и у 4 пациентов 3 степени, в то время как в контрольной группе 2 степень АГ

встречалась в 20 случаях, а 3 степень лишь у 3 пациентов.

Результаты сравнительного анализа суточного профиля АД в двух группах пациентов в зависимости от наличия и отсутствия ОЖ приведены в таблице 2.

Вопреки ожиданиям, больные с ожирением (ОЖ) не отличались более высокими цифрами АД, что может быть объяснено фактом, что все пациенты, находясь в стационаре, получали многокомпонентную гипотензивную терапию, позволившую достичь «целевых» значений АД. В то же время анализ проводимого медикаментозного лечения позволил выявить, что больные основной группы требовали для оптимальной нормализации АД значительно большего количества гипотензивных препаратов. Так, пациенты с ОЖ получали 4,5 [4;5] групп, без ОЖ — 3 [1,5;4], $p=0,0003$ (рис. 1).

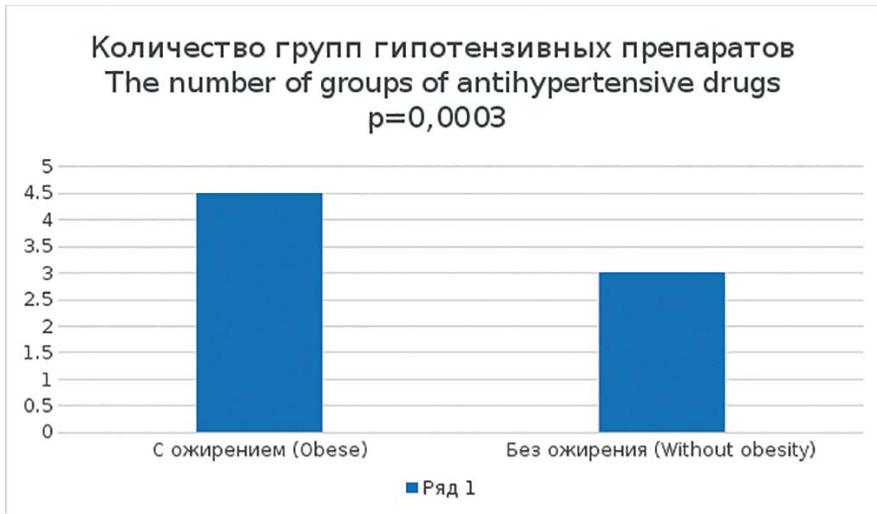


Рисунок 1. Количество групп гипотензивных препаратов, принимаемых пациентами с наличием и отсутствием ожирения
Figure 1. The number of groups of antihypertensive drugs taken by patients with the presence and absence of obesity

Таблица 3. Показатели эхокардиографии у мужчин с АГ при наличии (1 группа) и отсутствии (2 группа) ожирения
Table 3. Indicators of echocardiography in men with obesity (group 1) and normal body weight (group 2)

Показатель/Index	С ожирением/ With obesity N= 36	Без ожирения/ Without obesity N=23	ρ
ФВ/Ejection fraction,%	62[55;66]	60[46;66]	0,94
ЛП, мм/Left atrium, mm	41[38;45]	40[35;43]	0,2
ПП, мм/right atrium, mm	34[28;38]	33[28;38]	0,73
КДР, мм/Terminal diastolic size, mm	51[47;53,5]	50[45;57]	0,58
КСР, мм/Terminal systolic size, mm	32[30;34]	33,5[30;37]	0,74
ПЖ, мм/Right ventricle, mm	26,5[23;30]	25[23;30]	0,31
КДО, мл/Terminal diastolic volume, ml	119,0 [107;159]	137,0 [94;171]	0,7011
КСО, мл/Terminal systolic volume, ml	44,0 [39;77]	47,0 [39;89]	0,6559
ТМЖП, мм/Thickness of interventricularseptum, mm	14,5 [12;15]	12 [11;13]	0,0115
ТЗСЛЖ, мм/Thickness of the posterior wall of the left ventricle, mm	14 [11;15]	12 [11;12]	0,0119
ММ, г/Myocardial mass, g	285 [232;329]	222 [194,5;242]	0,0027
ИММ/Myocardial mass index	122,5 [112;130]	108 [93,5;122]	0,0460

Данные эхокардиографического исследования продемонстрировали ряд особенностей у пациентов основной группы (таблица 3).

Наш анализ показал, что больные с АГ, протекающей на фоне ОЖ, отличались более выраженными признаками ремоделирования миокарда левого желудочка в виде статистически значимо большей ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММ, ИММ (рис. 2).

При оценке вероятности наличия СОАС в обеих группах мы опирались на данные модифицированного берлинского опросника, сопоставляя полученные результаты с показателями ночной пульсоксиметрии, а также выявляли наличие сонливости по шкале Epworth (таблица 4).

Как показал сравнительный анализ, пациенты с АГ, протекающей на фоне андройдного ОЖ, отличались

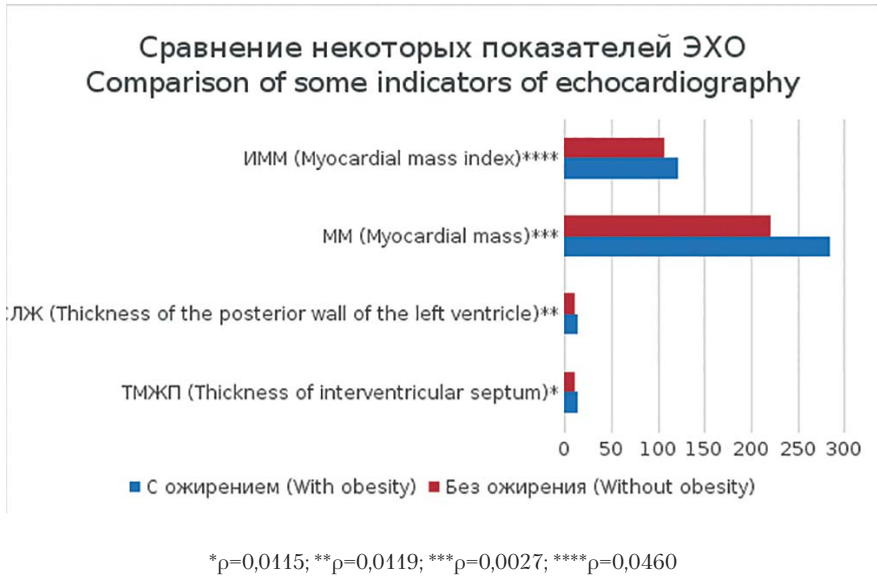


Рисунок 2.
Эхокардиографические показатели ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией при наличии и отсутствии ожирения
Figure 2. Echocardiographic parameters of left ventricular myocardial remodeling in patients with arterial hypertension in the presence and absence of obesity

Таблица 4. Показатели вероятности синдрома обструктивного апноэ сна, сонливости и пульсоксиметрии у мужчин с АГ при наличии (1 группа) и отсутствии (2 группа) ожирения
Table 4. Indicators of probability of syndrome of obstructive sleep apnea, drowsiness and pulse oximetry in men with obesity (group 1) and normal body weight (group 2)

Показатель/Index	С ожирением/ With obesity N= 36	Без ожирения/ Without obesity N=23	p
Модифицированного берлинского опросника/A modified Berlin questionnaire	5[4;7]	4 [2;5,5]	0,0348
Шкалы сонливости Epworth/Epworth sleepiness scales	7 [4;10]	5 [1;7]	0,0429
Min pO ₂ (данные пульсоксиметра)/Min pO ₂ (pulse oximeter data)	88,5[84;90]	93,5[83;98]	0,0086
Max pO ₂ (данные пульсоксиметра)/Max pO ₂ (pulse oximeter data)	98[92;99,5]	99,5[95;100]	0,1190

Таблица 5. Оценка психоэмоционального статуса и нарушений пищевого поведения у мужчин с АГ при наличии (1 группа) и отсутствии (2 группа) ожирения
Table 5. Assessment of psycho emotional status and eating disorders in men with obesity (group 1) and normal body weight (group 2)

Показатель/Index	С ожирением/ With obesity N= 36	Без ожирения/ Without obesity N=23	p
Шкала Бэка/Bek scale	4,5[2;10,5]	9[0;15]	0,3208
Тревожность Спилберга Ханина (СТ)/Anxiety of Spielberg Hanin (Situational)	39,5 [36;42,5]	37[30;48]	0,4792
Тревожность Спилберга Ханина (ЛТ)/Anxiety of Spielberg Hanin (Personal)	39,5[38;45]	37[1;2,9]	0,0597
DEBQ (огранич.)/DEBQ(Restrictive)	2,5[2,15;3,2]	2[1;2,9]	0,0146
DEBQ (эмоц.)/DEBQ(Emotionally)	1,3[1,07;1,84]	1,15[1;2,7]	0,1784
DEBQ (экстернальн.)/DEBQ (External)	2,6[2,1;3,4]	2,5[1;3,9]	0,2009

статистически значимо большей вероятностью развития СОАС, сонливостью, что протекало на фоне сниженного парциального напряжения кислорода в крови.

Результаты сравнительного анализа психоэмоционального статуса пациентов в зависимости от наличия и отсутствия ОЖ, а также особенностей пищевого поведения приведены в таблице 5.

Из представленной таблицы видно, что наличие ОЖ не сопровождается более выраженными депрессивными расстройствами у наших пациентов, напротив, степень выраженности депрессии у этих больных меньше, в то же время пациенты с ОЖ отличались большей склонностью к тревожности, сочетавшейся при этом у всех с нарушениями пищевого поведения, чаще по ограничительному типу.

Таким образом, наличие андройдного ожирения у мужчин трудоспособного возраста, служащих в системе МВД, определяет некоторые особенности артериальной гипертонии, проявляющиеся в виде признаков более выраженного ремоделирования миокарда левого желудочка, наблюдающегося при сопоставимых на этапе стационарного лечения с многокомпонентной гипотензивной терапией показателях профиля АД. Возможными объяснениями данного феномена могут являться отсутствие на этапе вне-стационарного лечения АД достижения целевых уровней АД; о большей тяжести АД при ОЖ может свидетельствовать необходимость назначения большего количества гипотензивных препаратов. Неблагоприятный фон, создаваемый ОЖ, утяжеляет течение АД. Мы установили некоторые ассоциированные с ОЖ факторы, усугубляющие течения АД, такие, как повышенный риск и вероятность развития СОАС, признанного фактора риска развития гипертрофии левого желудочка за счет целого ряда патологических механизмов (усиление активности симпатической нервной системы, повышение внутригрудного давления во время эпизодов апноэа, гипоксемия), что подтвердило наше исследование. К развитию и усугублению ОЖ, приводят и отклонения в психоэмоциональном статусе в виде повышенной тревожности, сопровождающейся нарушениями пищевого поведения, что диктует необходимость при проведении комплексной терапии пациентов данного профиля использование, наряду с медикаментозной терапией, психокорректирующих вмешательств.

Выводы

1. Достижение целевых уровней артериального давления при андройдном ожирении у мужчин трудоспособного возраста служащих в системе МВД требует значимо более интенсивной гипотензивной терапии.

2. При сопоставимых параметрах артериальной гипертонии по степени тяжести и по стадии данная патология, протекающая на фоне ожирения, сопровождается более выраженным ремоделированием миокарда левого желудочка по данным ЭхоКГ (значимо большей ТЗСЛЖ, ТМЖП, ММ, ИММ).

3. Пациенты с андройдным ожирением отличаются склонностью к возникновению синдрома обструктивного апноэ сна, повышенной сонливостью, что, по данным пульсоксиметрии, сопровождается снижением сатурации кислорода в крови.

4. Исследование психоэмоционального статуса позволило выявить, что мужчины трудоспособного возраста с ожирением, служащие в системе МВД, не отличаются депрессивными расстройствами, однако характеризуются более высоким уровнем тревожности на фоне нарушений пищевого поведения, чаще по ограничительному типу.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13(4): 4–14.
Bojcov S.A., Balanova U.A., Shalnova S.A., Deev A.D., et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular therapy and Prevention. 2014; 13(4): 4–14 [in Russian].
2. Бардымова Т.П. Современный взгляд на проблему ожирения. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011; 5(81): 203–206.
Bardymova T.P. Modern view of the problem of obesity. Bulletin VSSC of the RAMS. 2011; 5(81): 203–206 [in Russian].
3. Вербова, Н. Е., Булгакова С.В. Ожирение и соматотропный гормон: причинно-следственные отношения. Проблемы эндокринологии. М.: Медиа Сфера. 2001; 3: 44–47.
Verbovaya N.E., Bulgakova S.V. Obesity and growth hormone: cause and effect relationships. Problems of endocrinology. Moscow: Media Sphere. 2001; 3: 44–47 [in Russian].
4. Герасимова А.С., Олейников В.Э. Артериальная гипертония, ассоциированная с метаболическим синдромом: особенности течения и поражения органов-мишеней (обзор литературы). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2008; 3: 88–101.
Gerasimova A.S., Oleynikov V.E. Arterial hypertension associated with metabolic syndrome: features of the course and lesion of target organs (literature review). News of higher educational institutions. The Volga region. Medical sciences. 2008; 3: 88–101 [in Russian].

5. Струева Н.В. Гормональный статус и орексиновая система у больных ожирением, осложненным синдромом обструктивного апноэ сна. Ожирение и метаболизм. 2015; 2: 24-30. Struyeva N.V. et al. Hormonal status and orexin system in obese patients complicated by obstructive sleep apnea syndrome. Obesity and Metabolism. 2015; 2: 24-30 [in Russian].
6. Давхале Р.А., Потапова М.В., Амиров Н.Б. Распространенность артериальной гипертензии среди сотрудников правоохранительных органов (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2013; 6(2): 66-72. Davhale R.A., Potapova M.V., Amirov N.B. Prevalence of arterial hypertension among policemen. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2013; 6(2): 66-72 [in Russian].
7. Куршакова Л.Н., Шабанова Г.Ж., Шарифуллина Е.Р., Лысенко Р.Г. Инсулинорезистентность и нарушения углеводного обмена при метаболическом синдроме у мужчин. Казанский медицинский журнал. 2009; 90(2): 239-243. Kurshakova L.N., Shabanova G.J., Sharifullina E.R., Lysenko R.G. Insulin resistance and carbohydrate metabolism disorders in metabolic syndrome in males. Kazan medical journal. 2009; 90 (2): 239-243 [in Russian].
8. Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013; 55(6): С.52-63. Kalashnikova M.F. Metabolic syndrome: a modern view on concept, prevention methods and treatment. Effective pharmacotherapy. Endocrinology. 2013; 55(6): 52-63 [in Russian].
9. Маскова Г. С., Черная Н.Л., Нечаева Т.Н., Баярова С.А. Особенности клинко-функционального и метаболического статуса у детей и подростков с ожирением в возрастном аспекте. Профилактическая и клиническая медицина. 2014; 53(4): 92-96. Maskova G.S., Chernaya N.L., Nechayeva T.N., Bayurova S.A. Features of clinical-functional and metabolic status in children and adolescents with obesity in the age aspect. Preventative and Clinical Medicine. 2014; 53(4): 92-96 [in Russian].
10. Панова Е.И., Мартышина О.В., Данилов В.А. Ассоциированная с ожирением патология: частота, характер и некоторые механизмы формирования. Современные технологии в медицине. 2013; 5(2): 108-115. Panova E.I., Martysheva O.V., Danilov V.A. Associated with obesity pathology: frequency, nature and some mechanisms of formation. Modern technologies in medicine. 2013; 5(2): 108-115 [in Russian].
11. Приказ МВД РФ от 14 июля 2010 г. № 523 «Об утверждении Инструкции о порядке проведения военно-врачебной экспертизы и медицинского освидетельствования в органах внутренних дел Российской Федерации и внутренних войсках Министерства внутренних дел Российской Федерации». Order of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation of July 14, 2010 № 523 «On approval of the Instruction on the procedure for conducting military medical examination and medical examination in the bodies of internal affairs of the Russian Federation and internal troops of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation» [in Russian].
12. Сергеева В.В., Родионова А.Ю., Михайлов А.А., Бобылева Т.А. и др. Принципы антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2013. 6: 4-8. Sergeeva V.V., Rodionova A.Yu., Mikhailov A.A., Bobyleva T.A. et al. Principles of antihypertensive therapy in metabolic syndrome. Clinical medicine. 2013; 6: 4-8 [in Russian].
13. Давидович И.М., Афонасков О.В., Козыренко А.В., Староверова Ю.К. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у мужчин молодого и среднего возраста — военнослужащих дальневосточного военного округа. Дальневосточный медицинский журнал. 2008; 3: 10-13. Davidovich I.M., Afonaskov O.V., Kozyrenko A.V., Staroverova U.K. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young and middle-aged military man in Far East. Far East medical journal. 2008; 3: 10-13 [in Russian].
14. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова С.А., Шальнова С.А. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4-12. Chazova I.E., Zhernakova U.V., Oshepkova E.V., Shalnova S.A. et al. Prevalence of cardiovascular diseases risk factors in Russian population with arterial hypertension. Cardioiology. 2014; 10: 4-12 [in Russian].
15. Свиридова С.Т. Лишний вес: в новый год налегке. Фармацевт. вестн. 2009; 38: 16 — 17. Svirodova T.S. Excess weight: in the new year light. Pharmacist. Messenger. 2009; 38: 16-17 [in Russian].
16. Усенко Г.А., Усенко А. Г, Васендин Д.Н., Нишета О.В., Машков С.В., Величко Н.П., Козырева Т.Ю. Липиды крови, ожирение и уровень осложнений гипертонической болезни в зависимости от психосоматических особенностей пациента и лечения. Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11: Медицина. 2014; 1: 133-141. Usenko G.A., Usenko A.G., Vasendin D.N., Nishcheta O.V., Mashkov S.V., Velichko N.P., Kozyreva T.Y. Blood lipids, obesity and the level of complications of hypertensive disease, depending on the patient's psychosomatic characteristics and treatment. Bulletin of St. Petersburg University. Ser. 11: Medicine. 2014; 1: 133-141 [in Russian].
17. Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Гаркуша Е.С. Гендерные различия антигипертензивной эффективности комбинированной фармакотерапии у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением с учетом солечувствительности. Артериальная Гипертензия. 2016; 22(4): 370-381. Fendrikova A.V., Skibitsky V.V., Garkusha E.S. Gender differences in antihypertensive efficiency of combination pharmacotherapy in patients with resistant hypertension and abdominal obesity in relation to salt sensitivity. Arterial hypertension. 2016; 22(4): 370-381 [in Russian].
18. Blackburn G. Effect of degree of weight loss on health benefits. Obes. Res. 1995; 3: 211-216.
19. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2014; 129: 28-292.
20. Roberie D.R., Elliott W.J. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States? Curr. Opin. Cardiol. 2012; 27(4): 386-391.

A

Статья получена/Article received 03.04.2017 г.
 Принята к публикации/ Adopted for publication
 04.08.2017 г.

Н.Ф. Плавунув^{1,2}, Н.И. Гапонова^{1,2}, В.А. Кадышев^{1,2}, В.С. Филимонов^{*1,2},
А.Е. Акимов^{1,2}, А.С. Безымянный¹, А.Ю. Красильников¹

¹ — ГБУ «Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова», Москва, Россия

² — ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»,
кафедра скорой медицинской помощи лечебного факультета, Москва, Россия

АНАЛИЗ ПОВТОРНЫХ ВЫЗОВОВ БРИГАД СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ К ПАЦИЕНТАМ С ПОВЫШЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ГОРОДЕ МОСКВА

N.F. Plavunov^{1,2}, N.I. Gaponova^{1,2}, V.A. Kadyshev^{1,2}, V.S. Filimonov^{*1,2},
A.E. Akimov^{1,2}, A.S. Bezymyannyi¹, A.Y. Krasilnikov¹

¹ — First aid station named after A.S. Puchkov, Moscow, Russia

² — Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

ANALYSIS OF EMERGENCY AMBULANCE RECALLS AMONG PATIENTS WITH HIGH BLOOD PRESSURE IN MOSCOW

Резюме

В Российской Федерации на протяжении последних лет неуклонно растет заболеваемость населения сердечно-сосудистой патологией. За период 2010–2014 гг. количество пациентов с впервые установленным диагнозом «артериальная гипертензия» увеличилось на 139,5 тыс. человек или на 16,8%. Высокая распространенность артериальной гипертензии предопределяет высокую частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений, в том числе с летальным исходом. Именно артериальная гипертензия является ведущим фактором высокой смертности населения от заболеваний сердечно-сосудистой системы, увеличивая риск развития ишемической болезни сердца и инсульта в 3–4 раза. Среди причин госпитализации взрослого населения по направлению скорой медицинской помощи на первом месте стоят болезни системы кровообращения (23,9%), в том числе ишемическая болезнь сердца (10,7%), цереброваскулярные болезни (6%), болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (3,3%). В нашей работе проведен анализ 1 605 374 вызовов скорой медицинской помощи к пациентам с повышением артериального давления за 6 месяцев в 2015 г. Установлено, что наличие гипертонического криза у данных пациентов зарегистрировано в 16,1% случаев, а медицинская эвакуация потребовалась в 1,45% случаев. Выявлено, что в 7,2% случаях пациенты с повышенным артериальным давлением обращаются в течение 24 часов за скорой медицинской помощью повторно. В этой группе количество пациентов с гипертоническим кризом выше (19,4%), а процент медицинской эвакуации составляет 4,1%. Показана структура диагнозов повторных вызовов, среди которых в 59,5% установлен диагноз «Гипертоническая болезнь». Отмечено, что среди лиц повторно вызывающих бригаду скорой медицинской помощи преобладают пациенты пожилого возраста.

Ключевые слова: скорая медицинская помощь, повышение артериального давления, гипертонический криз, повторные вызовы бригады скорой медицинской помощи

Для цитирования: Плавунув Н.Ф., Гапонова Н.И., Кадышев В.А., Филимонов В.С., Акимов А.Е., Безымянный А.С., Красильников А.Ю. АНАЛИЗ ПОВТОРНЫХ ВЫЗОВОВ БРИГАД СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ К ПАЦИЕНТАМ С ПОВЫШЕНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ГОРОДЕ МОСКВА. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(5): 358–363. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-358-363

Abstract

Over the last years the incidence of cardiovascular diseases had increased in Russian Federation. In a period of 2010–2014 y. the number of patients diagnosed hypertension increased by 16,8% (139,5 thousand patients). High prevalence of hypertension leads to different cardiac complications that could be responsible for death. Hypertension is a major risk factor for ischemic heart disease and stroke, increases the risk in 3–4 times, and therefore one of the most important causes of mortality. The major cause that required emergency hospitalization in adult population was estimated to be

*Контакты/Contacts. E-mail: filimonov.vladimir@gmail.com

cardiovascular diseases (23,9%), including ischemic heart disease (10,7%), cerebrovascular diseases (6%), and diseases attributable to high blood pressure (3,3%). We studied 1 605 374 (9,6%) emergency ambulance calls to patients with high blood pressure during the period of 6 month (2015 y.). In 16,1% cases emergency service calls were related to hypertensive crisis and 1,45% of patients needed emergency evacuation. We determined that in 7,2% cases patients with high blood pressure called for emergency service again during 24 hours period. Among this group of patients the percent of hypertensive crisis and evacuation was higher — 19,4% and 4,1% respectively. Also we identified that in 59,5% cases the diagnosis was hypertensive disease. We determined that majority of frequent ambulance callers were elderly persons.

Key words: *emergency medical service, hypertension, hypertonic crisis, multiple emergency ambulance intervention, frequent ambulance callers*

For citation: Plavunov N.F., Gaponova N.I., Kadyshev V.A., Filimonov V.S., Akimov A.E., Bezmyanny A.S., Krasilnikov A.Y. ANALYSIS OF EMERGENCY AMBULANCE RECALLS AMONG PATIENTS WITH HIGH BLOOD PRESSURE IN MOSCOW. Archive of internal medicine. 2017; 7(5): 358-363. [In Russian].

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-358-363

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-358-363

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ГБ — гипертоническая болезнь, ГК — гипертонические кризы, СМП — скорая медицинская помощь

Введение

В Российской Федерации (РФ) на протяжении последних лет неуклонно растет заболеваемость населения сердечно-сосудистой патологией. По данным Федеральной службы статистики РФ известно, что болезни системы кровообращения за период с 2010 по 2014 годы в целом выросли на 4,8% (4,6 млн. человек). Болезни, характеризующиеся повышенным уровнем артериального давления (АД) за этот же период выросли на 13,2% (1,6 млн. человек). Количество пациентов с впервые установленным диагнозом «артериальная гипертензия» (АГ) увеличилось на 16,8% (139,5 тыс. человек) [3]. Согласно этим данным, также выросли показатели заболеваемости населения РФ болезнями системы кровообращения и болезнями, характеризующимися повышенным АД на 100 тыс. человек за этот же период: так, болезни системы кровообращения с 2010 по 2014 год выросли на 568,9 или на 2,7%, болезни, характеризующиеся повышенным АД, с 2010 г. выросли на 879,0 или на 16,5%, в том числе показатель впервые выявленного повышения АД вырос на 82,0 или на 11,8% [3].

Влияние АГ на кардиоваскулярную заболеваемость и смертность является объектом пристального изучения во всем мире. АГ относится к проблемам, которые представляют собой фундаментальную основу для сердечно-сосудистого континуума, и обуславливает целый ряд причинно-следственных взаимосвязей, которые неблагоприятно сказываются на риске развития различных заболеваний и осложнений [5, 8]. Высокая распространенность АГ — около 40% взрослого населения РФ, предопределяет высокую частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений, в том числе с летальным исходом [6]. Именно АГ является ведущим фактором высокой смертности населения от заболеваний сердечно-сосудистой системы, увеличивая риск развития ишемической болезни сердца и инсульта в 3-4 раза [4].

Среди причин госпитализации взрослого населения по направлению скорой медицинской помощи на первом месте стоят болезни системы кровообращения (23,9%),

в том числе ишемическая болезнь сердца (10,7%), cerebrovascular diseases (6%), болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (3,3%) [10].

Увеличение распространенности АГ сопровождается ростом числа гипертонических кризов (ГК), являющихся наиболее грозным и прогностически неблагоприятным проявлением этой патологии. На их долю приходится от 10 до 25% обращений в службу скорой медицинской помощи [1,7]. Опасность ГК заключается в остром повреждении органов-мишеней, т.е. представляет непосредственную угрозу для жизни [11]. К наиболее существенным нарушениям регионарного кровообращения относятся: мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, острая гипертензивная энцефалопатия, острый коронарный синдром и острая сердечная недостаточность [1, 2, 7]. Гипертонические кризы и развивающиеся при этом повреждения органов-мишеней являются самым частым поводом для обращения пациентов в службу скорой медицинской помощи [1, 9].

В настоящее время точность диагностики гипертонической болезни (ГБ) у больных с поводом «Повышение АД» изучена недостаточно. При этом крайне важно рассматривать службу скорой медицинской помощи (СМП) как службу экстренного реагирования, в связи с чем, необоснованность вызова бригады СМП в случае отсутствия угрозы развития жизнеугрожающих осложнений приводит к отвлечению сил на вызовы, которые могут выполнить бригады неотложной медицинской помощи. Имеются случаи, когда медицинские работники соотносят симптомы различных сопутствующих ГБ состояний с повышением АД, что приводит к относительной гипердиагностике данного состояния и в таком случае особое значение имеет уточнение причин повторных вызовов [9].

Цель исследования — проанализировать повторные вызовы, выполненные выездными бригадами Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова Департамента здравоохранения города Москвы к пациентам с повышением артериального давления.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на базе Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова Департамента здравоохранения города Москвы. Материалом для исследования послужила база данных комплексной автоматизированной системы управления деятельностью Станции скорой и неотложной медицинской помощи. В рамках этого исследования было проанализировано 1 605 374 вызовов, выполненных выездными бригадами СМП к пациентам старше 18 лет, обратившихся за медицинской помощью в службу СМП за период с 01.06.2015г. по 01.01.2016г. Возраст пациентов учитывался в диапазоне: 18-20 лет, 21-40 лет, 41-60 лет, 61-80 лет и старше 81 года.

За указанный период к пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями было выполнено 302 490 вызовов, что составило 18,8% от общего числа вызовов выполненных бригадами СМП, из которых к пациентам с диагнозом «Гипертоническая болезнь» — 154 091 (50,9%) вызовов и повторные вызовы к этим же пациентам составили — 11 095 (7,2%) случаев.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартного пакета в редакторе Microsoft Office Excel версии 2010, методом обработки больших объемов данных сводных таблиц, с использованием методов фильтрации, группировки, сортировки, а также автоматической агрегации данных.

Результаты и их обсуждение

Как показали результаты проведенного исследования за период с 01.06.2015г. по 01.01.2016г. выездными бригадами СМП были выполнены 154 091 вызовов к пациентам с ГБ старше 18 лет, обратившихся за СМП, из них количество повторных вызовов составило 11 095 (7,2%) случаев. Женщин было 117 879 (76,5%), мужчин — 36 212 (23,5%). При выполнении

повторных вызовов преобладали лица женского пола — 8 776 (79,1%) против 2 319 (20,9%) мужчин.

Большое значение в работе СМП приобретает анализ повторных вызовов к пациентам с повышением АД. Под понятием «Повторный вызов» рассматривается вызов к одному и тому же пациенту, поступивший на исполнение выездной бригаде СМП в течение 24 часов с момента первого вызова. Принято считать, что повторные вызовы заслуживают особого внимания медицинских работников выездных бригад СМП, для более детального анализа анамнестических данных и сложности прогноза тяжести состояния, так и для администрации службы. Количество и характеристика повторных вызовов требуют детального изучения, так как это показатель качества оказанной медицинской помощи, уровня профессиональной компетенции сотрудников выездных бригад СМП, а также скорости развития клинических симптомов осложнений у пациентов с повышением АД.

Из таблицы 1 видно, что на повторных вызовах по поводу повышения АД наблюдается увеличение количества пациентов старше 61 года по сравнению с первичными вызовами.

При детальном анализе полученных нами данных установлено, что за период с 01.06.2015г. по 01.01.2016г. в 33,1% случаев данные пациенты обращались за медицинской помощью в службу СМП, как минимум дважды. Таким образом, проведенный анализ повторных вызовов выездных бригад СМП показал, что 1/3 всех вызовов к пациентам с первичным поводом «Повышение АД» составляют пациенты, которые вызывают выездную бригаду СМП неоднократно.

Анализируя структуру АГ на первичном вызове отмечается значительное преобладание пациентов с диагнозом «Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца без застойной сердечной недостаточности» — 77,9%, в то время как пациентов с диагнозом «Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца с застойной

Таблица 1. Возрастная характеристика пациентов с повышением артериального давления на первичном и повторном вызовах
Table 1. Characteristics of the age of the patients with increased blood pressure in the primary and repeated calls

Возраст пациентов/ The age of patients	Первичные вызовы/Primary challenges		Повторные вызовы/Repeated calls	
	Абс. число/ The absolute number	%	Абс. число/ The absolute number	%
До 20 лет/Up to 20 years	572	0,4%	44	0,4%
21-40 лет/21-40 years	8 151	5,7%	440	3,7%
41-60 лет/41-60 years	33 318	23,3%	1 986	17,9%
61-80 лет/61-80 years	35 749	25,0%	5 259	47,4%
Старше 81 года/Over 81 years	65 206	45,6%	3 396	30,6%
Всего вызовов/Total calls	142 996	-	11 095	-

Таблица 2. Структура диагнозов зафиксированных выездными бригадами СМП согласно Международной классификации болезней (МКБ-10 пересмотр)
Table 2. The structure of the diagnoses recorded by mobile teams of SMP according to the International classification of diseases (10 revision)

Код по МКБ-10*/ Code according to ICD	Нозологические единицы/Nosology	Количество пациентов/ All patients	%
I 10	Эссенциальная (первичная) гипертензия/Essential (primary) hypertension	7 293	5,1
I 11.0	ГБ** с преимущественным поражением сердца без застойной сердечной недостаточности/ Hypertensive heart disease with a primary lesion of the heart without congestive heart failure	111 394	77,9
I 11.9	ГБ с преимущественным поражением сердца с застойной сердечной недостаточностью/ Hypertensive heart disease with a primary lesion of the heart with congestive heart failure	17 016	11,9
I 15	Вторичная гипертензия/Secondary hypertension	429	0,3
R 03.0	Повышение кровяного давления при отсутствии диагноза гипертензии/ The increase in blood pressure in the absence of a diagnosis of hypertension	6 864	4,8
Итого/ Total		142 996	100

Примечание/Note: *МКБ/ICD — международная классификация болезней/international classification of diseases; **ГБ — гипертоническая болезнь/ hypertension

сердечной недостаточностью» — 11,9%, а пациентов с диагнозом «Эссенциальная (первичная) гипертензия» — 5,1% (таблица 2).

Необходимо обратить особое внимание на группу пациентов с установленным диагнозом «Повышение кровяного давления при отсутствии диагноза гипертонии», которые составляют 4,8% от всех обратившихся за врачебной помощью. После оказания неотложной медицинской помощи, сотрудники СМП должны обратить особое внимание пациента на необходимость визита к врачу амбулаторно-поликлинического звена для дальнейшей оценки рисков развития заболевания, и необходимость подбора рациональной антигипертензивной терапии.

Из полученных данных проведенного исследования выявлено, что количество ГК составляет 16,1% на первичном и 19,4% на повторном вызовах, причем ГК чаще наблюдается у пациентов с установленным диагнозом «Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца с застойной сердечной недостаточностью» (19,6%), в то время как у пациентов с установленным диагнозом «Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца без застойной сердечной недостаточности» этот процент составил 16,7% (рис. 1).

Исследование показало, что процент медицинской эвакуации в больницу пациентов с ГБ незначительный и составил 1,4%, в то время как при наличии такого осложнения, как ГК, процент эвакуированных пациентов составил уже 3,2%. На повторных вызовах отмечается увеличение количества пациентов, доставленных выездными бригадами СМП в больницы города Москвы, что составило 4,1%, в то время как у пациентов с ГБ, осложненной гипертоническим кризом — 9,7% соответственно. Таким образом, увеличение процента медицинской эвакуации в послед-

ней группе, прежде всего, связано с тяжестью состояния пациентов и оценкой неблагоприятного влияния повышенного АД на риск кардиоваскулярных событий, в том числе смерти от сердечно-сосудистых причин (таблица 3).

Особое внимание при анализе полученных данных было обращено на частоту развития осложнений ГБ, в частности, на динамику развития острых сосудистых осложнений. Известно, что имеется прямая взаимосвязь между АД и ростом заболеваемости инсультами и ишемической болезнью сердца, как и смертности от этих заболеваний. Нами проанализированы результаты всех повторных вызовов к больным, у которых на первичном вызове установлен диагноз «Гипертоническая болезнь».

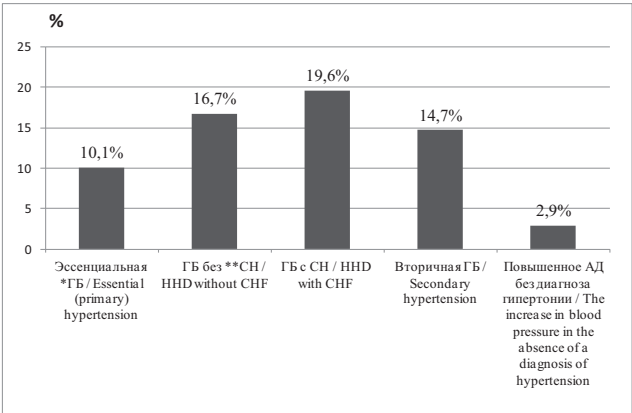


Рисунок 1. Процент выявления осложнения гипертонического криза (ГК) у больных с повышением АД в зависимости от установленного диагноза
Figure 1. Occurance of hypertensive crisis in patients with high blood pressure based on primary diagnosis.

Примечание/Note: *ГБ — гипертоническая болезнь/hypertension; **СН — сердечная недостаточность/heart failure

На повторном вызове к таким больным выездными бригадами СМП было диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в 488 случаях, что составило 0,34% всех первичных вызовов с повышением АД, а острый коронарный синдром (ОКС) в 299 случаях, что в свою очередь составило 0,2% соответственно.

При рассмотрении структуры повторных вызовов наиболее часто устанавливался диагноз: «Гипертоническая болезнь» — в 59,5% случаях, ОНМК — в 4,4%, ОКС — в 2,7% случаях, другие диагнозы были установлены в 33,4% случаях. Наличие диагнозов у больных с первичной АГ свидетельствует о наличии сопутствующей патологии у 1/3 пациентов (таблица 4).

Из полученных данных видно, что в первые 12 часов от момента первичного вызова, ОНМК развивается в 63,5%, ОКС — в 59,2%. Проведенный детальный

ретроспективный анализ карт вызовов скорой медицинской помощи, с привлечением независимых экспертов не показал наличие прогностического риска развития ОКС и ОНМК на первичном вызове.

Изучение используемой медикаментозной антигипертензивной терапии для снижения повышенного АД показало, что с этой целью пациенты применяют таблетированные препараты в 59,5% случаев. В случае наличия осложнения в виде ГК использование только пероральных антигипертензивных препаратов не всегда позволяет добиваться эффективного снижения уровня АД, поэтому при купировании ГК целесообразно использовать дифференцированную тактику по выведению пациентов из этого состояния с учетом клинического течения и наличия сопутствующей патологии. Парентеральные антигипертензивные препараты при гипертоническом кризе применяются в 62,7% случаев, тогда как при

Таблица 3. Процент медицинской эвакуации больных с гипертонической болезнью
Table 3. The percentage of medical evacuation of patients with hypertension

Показатель/Parameter	Пациенты с ГБ* (%)/ Patients with hypertension	Пациенты с ГБ, осложненной ГК** (%)/ Patients with hypertension complicated by hypertensive crisis
Медицинская эвакуация на первичном вызове/ Medical evacuation on the initial call	1,4%	3,2%
Медицинская эвакуация на повторном вызове/ Medical evacuation to re-call	4,1%	9,7%

Примечание/Note: *ГБ — гипертоническая болезнь/hypertension; **ГК — гипертонический криз/hypertensive crisis

Таблица 4. Характеристика повторных вызовов к больным с гипертонической болезнью
Table 4. Characteristics of repeated calls to patients with hypertension

Показатель/ Parameter	Все повторные вызовы/All subsequent calls		ОНМК*/ AVCC		ОКС**/ ACS		Гипертоничес- кая болезнь/ Hypertension		Другие диагнозы/ Other diagnoses	
	Абс. число/ The absolute number	%	Абс. число/ The absolute number	%	Абс. число/ The absolute number	%	Абс. число/ The absolute number	%	Абс. число/ The absolute number	%
Всего вызовов/ Total calls	11095	-	488	4,4	299	2,7	6602	59,5	3706	33,4
До 12 часов/ Up to 12 hours	6377	57,5	310	63,5	177	59,2	3640	55,1	2250	60,7
С 12 до 24 часов/ From 12 to 24 hours	4 718	42,5	178	36,5	122	40,8	2962	44,9	1456	39,3

Примечание/Note: *ОНМК/AVCC — острое нарушение мозгового кровообращения/acute violation of cerebral circulation; **ОКС/ACS — острый коронарный синдром/acute coronary syndrome

Таблица 5. Анализ проведенных лечебных мероприятий пациентам на первичном и повторном вызовах
Table 5. The analysis of therapeutic interventions to patients in primary and recalls

Лечебно-диагностические мероприятия/ Therapeutic measures	Первичные вызовы с ГБ*/ The primary challenges with GB				Повторные вызовы с ГБ/ Recall with GB			
	Всего/All	%	ГК**/ HC	%	Всего/All	%	ГК/ HC	%
Применение таблетированных АГП/Pills	85083	59,5	36807	90,0	5427	82,2	5592	84,7
Применение парентеральных АГП/ Intravenous medications	50764	35,5	25642	62,7	4911	74,4	1672	73,4
Применение таблетированных и парентеральных АГП***/ Pills plus intravenous medications AHD	41898	29,3	21839	53,4	2449	37,1	1346	59,1

Примечание/Note: *ГБ/GB — гипертоническая болезнь/hypertension; **ГК/HC — гипертонический криз/hypertensive crisis; ***АГП/AHD — антигипертензивные препараты/antihypertensive drug

неосложненном течении заболевания в 35,5% случаев. Нередко для снижения повышенного уровня АД используется комбинация таблетированных и парентеральных антигипертензивных препаратов. Нами определено, что при интерпретации состояния, такого как ГК, частота комбинации таблетированных и парентеральных препаратов увеличивалась вдвое и достигала 29,3% на первичном вызове и 59,1% на повторном вызове (таблица 5).

Выводы

1. Вызовы к больным с повышением АД составляют 9,6% всех вызовов выездных бригад СМП, при этом количество повторных вызовов в этой группе заболеваний составляет 7,2%.

2. С первично установленным диагнозом «Гипертоническая болезнь» 78% случаев повторных вызовов СМП приходится на пациентов в возрасте старше 61 года.

3. Гипертонический криз в 19,6% случаев отмечался в группе пациентов с установленным диагнозом «Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца с застойной сердечной недостаточностью».

4. Благодаря дифференцированной тактике при оказании неотложной медицинской помощи при повторных вызовах к таким пациентам практически отсутствуют рецидивы повышения АД. Процент таких вызовов составил всего лишь 7,2%. Повторные вызовы к таким пациентам, как правило, были обусловлены следующими состояниями: ОНМК — 4,4%, ОКС — 2,6%, гипертоническая болезнь — 59,5%, другая патология — 33,4%.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

- Гапонова Н.И., Терещенко С.Н., Абдрахманов В.Р. и др. Гипертонические кризы: патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие для врачей. М.: 2014; 120 с.
Gaponova N.I., Tereschenko S.N., Abdrakhmanov V.R. et al. Hypertensive crisis: pathogenesis, clinical picture, diagnosis, treatment and prevention. Study guide for physicians. M.: 2014; 120 p. [in Russian].
- Гапонова Н.И., Плавунув Н.Ф., Терещенко С.Н. и др. Клинико-статистический анализ артериальной гипертензии, осложненной гипертоническим кризом, в г. Москве за 2005-2009гг. Кардиология. М.: 2011, 2: 40-44.
Gaponova N.I., Plavunov N.F., Tereschenko S.N. et al. Clinical and statistical analysis of arterial hypertension complicated by hypertensive crisis, in Moscow during 2005-2009. Cardiology. M.: 2011, 2: 40-44 [in Russian].
- Здравоохранение в России. 2015, Стат. сб./ под редакцией М.А. Дианов. Росстат. М.: 2015; 174с.
Health care in Russia. 2015, Stat. proceedings/edited by M.A. Dianov. Rosstat. M.: 2015; 174p. [in Russian].
- Ощепкова Е.В. Пятилетние итоги реализации федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» 2002-2006 годы. М: Тер. арх. 2007: 79(9): 25-30.
Oschepkova E.V. the Five-year results of realization of the Federal target program «Prevention and treatment of arterial hypertension in the Russian Federation» the period 2002-2006. M: Ter. architect. 2007: 79(9): 25-30 [in Russian].
- Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал № 1; М.: 2014; 105с. Recommendations for treatment of hypertension. ESH/ESC 2013. Russian cardiological magazine, № 1, Moscow, 2014; 105 p. [in Russian].
- Руководство по кардиологии в четырех томах Том третий. Болезни сердца. Е.И Чазов. М.: «Практика», 2014; 864с.
The guide to cardiology in four volumes Volume three. Heart disease. E.I. Chazov. M.: «Practice», 2014; 864p. [in Russian].
- Руксин В.В., Гришин О.В., Мороз А.Ю. и др. Неоднократные вызовы скорой медицинской помощи при повышении артериального давления. Скорая медицинская помощь. СПб.: 2016: 4, 9-13.
Ruskin V.V., Grishin O.V., Moroz A.Yu. et al. Repeated ambulance calls with an increase in blood pressure. Ambulance services. SPb.: 2016: 4, 9-13 [in Russian].
- Самородская И.В., Бойцов С.А. Обзор рекомендаций по ведению больных артериальной гипертензией: доказательства и экспертные мнения. Системные гипертензии. 2015: 12(2): 83-88.
Samorodskaya I.V., Boytsov S.A. Overview of recommendations for the management of patients with arterial hypertension: evidence and expert opinion. Systemic hypertension. 2015: 12(2): 83-88 [in Russian].
- Тюрков Ю.А., Манойлов А.Е., Терникова В.В. Сравнительная оценка пациентами и специалистами симптомов гипертонической болезни в условиях предоставления первичной медико-санитарной помощи. Вестник ЮУрГУ. Челябинск: 2013, 13: 154-157.
Turki, Y.A., Manoylov A.E., Chernikova V.V. Comparative evaluation of patients and professionals of the symptoms of hypertension in terms of primary health care. Bulletin Of The SUSU. Chelyabinsk 2013, 13: 154-157 [in Russian].
- Щепин В.О. Миргородская О.В. Структурно-функциональный анализ деятельности службы скорой медицинской помощи Российской Федерации. М.: Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины; 2012: 29-32.
Schepin V.O., Mirgorodskaya O.V. The Structural functional analysis of the activities of the ambulance service of the Russian Federation. M.: problems of social hygiene, healthcare and history of medicine; 2012: 29-32 [in Russian].
- Van den Born B.J., Beutler J.J., Gaillard C.A. et al. Dutch guideline for the management of gipertensive crisis — 2010 revision. Neth J Med, 2011, 69: 248-255.

Ⓐ

Статья получена/Article received 06.04.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
24.04.2017 г.

И.А. Золотовская*^{1,2}, И.Л. Давыдкин¹, Д.В. Дупляков^{1,3}

¹— ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

²— ГБУЗ Самарской области «Самарская городская поликлиника № 9», Самара, Россия

³— ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННАЯ ИНСУЛЬТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: РИСКИ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ (РЕЗУЛЬТАТЫ СУБАНАЛИЗА КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АПОЛЛОН)

I.A. Zolotovskaya*^{1,2}, I.L. Davydkin¹, D.V. Duplyakov^{1,3}

¹— Samara State Medical University of the Ministry of Health, Samara, Russia

²— Samara Oblast City Polyclinics № 9, Samara, Russia

³— Samara Oblast Clinical Dispensary of Cardiology, Samara, Russia

NEWLY DIAGNOSED STROKE-ASSOCIATED ATRIAL FIBRILLATION: RISK OF DEVELOPMENT OF UNFAVORABLE CLINICAL OUTCOMES (THE RESULTS OF THE SUBANALYSIS COHORT STUDY APOLLO)

Резюме

Цель: изучить прогноз у пациентов с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт. **Материал и методы.** В открытое, проспективное исследование «АПОЛЛОН» (Антикоагулянтная терапия у Пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт) за период 01.10.2013 — 31.03.2015 после этапа скрининга (n=1291) был включен 661 пациент с фибрилляцией предсердий, перенесший кардиоэмболический инсульт, средний возраст которых составил 68,0 [62,0; 74,0] лет. Период наблюдения — 12 месяцев. **Результаты.** Отмечен высокий уровень коморбидности (артериальная гипертензия верифицирована у 100% пациентов, ишемическая болезнь сердца — у 61,4% больных, сахарный диабет у — 52,3%, и хроническая болезнь почек у 32,1% пациентов). У 154 (23,3%) пациентов ФП впервые была диагностирована в момент развития кардиоэмболического инсульта. Пациенты с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий были сопоставимы со всей группой по возрасту, показателю шкалы HAS-BLED, частоте встречаемости артериальной гипертензии, ИБС, но среди них достоверно чаще встречались пациенты с хронической болезнью почек, сахарным диабетом и инфарктом миокарда. Наибольшая смертность в течение года отмечена в группе пациентов с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий, где умерло — 46 (29,9%) человек, что статистически значимо больше, чем в целом как по всей группе больных с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт, так и у пациентов с другим формами фибрилляции предсердий (p<0,001). Умершие больные с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий были достоверно старше, а также имели более выраженную степень неврологического дефицита по шкале NIHSS. **Заключение.** Полученные данные демонстрируют высокую распространенность и неблагоприятный прогноз впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий у пациентов с кардиоэмболическим инсультом. Использование термина «впервые диагностированная инсульт-ассоциированная

*Контакты/Contacts. E-mail: zolotovskay@list.ru

фибрилляция предсердий» логически обоснованно, что определяет как время наступления данной аритмии, так и высокий риск смертности у пациентов этой группы.

Ключевые слова: впервые диагностированная фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, антикоагулянтная терапия, приверженность, тромбообразование

Для цитирования: Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дупляков Д.В. ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННАЯ ИНСУЛЬТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: РИСКИ РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ (РЕЗУЛЬТАТЫ СУБАНАЛИЗА КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АПОЛЛОН). Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(5): 364-370. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-364-370

Abstract

Objective: to study the prognosis of patients with first diagnosed atrial fibrillation in patients after cardioembolic stroke. **Material and methods.** In an open, prospective study "APOLLO" (Anticoagulation in Patients with atrial fibrillation, after cardioembolic stroke) for the period 01.10.2013 — 31.03.2015 after the stage of screening (n=1291) were included 661 patients with atrial fibrillation, after cardioembolic stroke, the average age was 68,0 [62,0; and 74,0] years. The observation period is 12 months. **Results.** Noted the high level of comorbidity (hypertension was verified in 100% of patients, ischemic heart disease — 61,4% of patients, diabetes in — 52,3%, and chronic kidney disease have to 32.1% of patients). At 154 (23,3%) patients AF was first diagnosed at the time of the development of cardioembolic stroke. Patients with first diagnosed atrial fibrillation were comparable with the whole group in age, indicator of the scale HAS-BLED, the frequency of occurrence of hypertension, but among them were significantly more frequently encountered patients with chronic kidney disease, diabetes, and myocardial infarction. The greatest mortality during the year was observed in the group of patients with first diagnosed atrial fibrillation, where he died — 46 (29.9 per cent) of people that is significantly more than the average across the group of patients with atrial fibrillation, after cardioembolic stroke, and patients with different forms of atrial fibrillation (p<0.001). Deceased patients with first diagnosed atrial fibrillation were significantly older and had a more pronounced degree of neurological deficit by NIHSS scale. **Conclusion.** The data obtained showed high prevalence and poor prognosis newly diagnosed with atrial fibrillation in patients with cardioembolic stroke. The use of the term "newly diagnosed stroke-associated atrial fibrillation" logically justified, which determines how the time of onset of this arrhythmia and high risk of mortality in patients of this group.

Key words: newly diagnosed atrial fibrillation, cardioembolic stroke, anticoagulant therapy, adherence, thrombosis

For citation: Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Duplyakov D.V. NEWLY DIAGNOSED STROKE-ASSOCIATED ATRIAL FIBRILLATION: RISK OF DEVELOPMENT OF UNFAVORABLE CLINICAL OUTCOMES (THE RESULTS OF THE SUBANALYSIS COHORT STUDY APOLLO). Archive of internal medicine. 2017; 7(5): 364-370. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-364-370

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-364-370

АГ — артериальная гипертензия, вДФП — впервые диагностированная фибрилляция предсердий, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КЭИ — кардиоэмболический инсульт, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающаяся в популяции аритмия, высоко ассоциированная с развитием фатальных тромбоэмболических осложнений, в первую очередь — кардиоэмболического инсульта (КЭИ) [1-5]. Именно инсульт сегодня и по прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения до 2030 останется основной, после ишемической болезни сердца, причиной смерти во всем мире [6]. На фоне увеличения продолжительности жизни населения, несомненно, будет отмечаться все значительный рост заболеваемости ФП [7]. Совокупность этих эпидемиологических данных не может не вызывать настороженность в плане формирования негативного тренда, направленного на высокую вероятность развития неблагоприятных клинических исходов, включая смертельные. В ряде исследований показано, что КЭИ характеризуется не только выраженным неврологическим дефицитом, тяжелым течением, инвалидизацией, но так же значимым вкладом в общую смертность населения [8, 9, 10]. К сожалению, приверженность к руководящим принципам по ведению больных с ФП, включающих антикоагулянтную терапию, у больных, перенесших КЭИ крайне низкая [11]. Это зависит от целого ряда причин, включая возраст больных и развития когнитивных расстройств, ограничивающих прием анти-

коагулянтов. Важно отметить, что риски развития инсульта не зависят от формы ФП, но в целом ряде случаев отмечается ситуация диагностики этого заболевания только в период инсульта, что требует всестороннего изучения данного вопроса.

Целью нашего исследования стало изучение прогноза у пациентов с впервые диагностированной формой ФП, перенесших КЭИ.

Материал и методы

В период 01.10.2013 — 31.03.2015 нами проведено открытое, проспективное наблюдательное исследование «АПОЛЛОН» (Антикоагулянтная терапия у ПациентОв с фибриЛляцией предсердий, перенесших кардиОэмболический иНсульт). После скрининга 1291 пациентов критериям включения (невключения) удовлетворял 661 пациент, перенесший КЭИ. Средний возраст больных составил 68,0 [62,0; 74,0] лет, из которых 421 (63,7%) — женщины. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Исследование выполнено в соответствии со стандартами

надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации.

Критериями включения в исследование являлись: 1) перенесенный КЭИ в каротидном бассейне давностью не более 60 дней, 2) ФП неклапанного генеза, 3) отсутствие гемодинамически значимого стеноза в бассейне сонных артерий (по данным ультразвукового исследования), 4) наличие рекомендаций по приему антикоагулянтов в выписках из медицинской карты стационарного больного после лечения в условиях сосудистого центра; 5) добровольное информированное согласие на включение в исследование и обработку персональных данных. Критерии невключения: 1) заболевания щитовидной железы, 2) онкологические заболевания в анамнезе, 3) невозможность самостоятельно и (или) с помощью информатора отвечать на вопросы анкеты из-за неврологического дефицита.

В электронные индивидуальные регистрационные карты для каждого пациента вносились: клинико-демографические данные, включая тяжесть инсульта по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), индекс Бартел, как инструмент для оценки уровня повседневной активности или жизнедеятельности больного, сведения о назначенных лекарственных средствах (ЛС). Шкала NIHSS отражает тяжесть инсульта, оцененную в баллах, на момент выписки пациента, является высокодостоверным и прогностически значимым инструментом, как для практической, так и для исследовательской работы [12, 13]. Риск назначения антикоагулянтной терапии оценивали по шкале HAS-BLED [14]. Период наблюдения составил 12 месяцев.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета «IBM SPSS Statistics 21» (лицензия № 20130626-3). Для анализа использовали описательную статистику с применением параметрического критерия различий (t-критерия Стьюдента). Описание нормально распределенных количественных признаков дано с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$), а признаков с распределением, отличным от нормального, в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me — медиана, $Q25$ и $Q75$ — 0,25-й и 0,75-й квартили, соответственно. Для сопоставления показателей в динамике применяли дисперсионный анализ повторных измерений. Исследование взаимосвязей выполняли с помощью корреляционного анализа Пирсона (r). Расчет основных характеристик диагностических методов вели в соответствии требованиями CONSORT (CONSORT Group, 1996). Для оценки влияния признаков на риск смертельного исхода применяли модель пропорциональных рисков Кокса и логистическую регрессию. В обоих случаях использовали многомерный подход с пошаговым включением предикторов. Для оценки качества

прогноза, полученного уравнением логистической регрессии, был использован ROC-анализ с построением характера кривой. За критерий оптимального диагностического порога (optimal cut-off value) принимали вероятность исхода, при которой сумма чувствительности и специфичности была максимальной. Статистически значимыми считали значения p менее 0,05.

Результаты

Нами проведен анализ по изучаемым клинико-демографическим данным всех пациентов с ФП ($n=664$), перенесших инсульт в сравнении с больными у которых имела место впервые диагностированной ФП (вдФП), результаты которого представлены исходно в таблице 1. По группе пациентов с вдФП отдельно проведен субанализ в отношении рисков развития смертельных исходов. За критерии вдФП принимали случаи развития КЭИ у больных с отсутствием ранее в анамнезе сведений об аритмии по записям в амбулаторных картах и данных в программе АИС «ПОЛИКЛИНИКА», а так же зафиксированные параметры нарушения ритма в период первичного осмотра бригадой скорой медицинской помощи на ЭКГ на догоспитальном этапе.

Следует отметить, что пациенты с ФП, перенесшие инсульт, имеют мультиморбидный соматический статус с наличием ряда заболеваний, объединённых едиными механизмами, оказывающими негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы больного. Так по группе всех больных с ФП артериальная гипертензия (АГ) верифицирована у 100% пациентов, ИБС — у 61,4% больных, сахарный диабет (СД) у — 52,3%, и хроническая болезнь почек (ХБП) — у 32,1% пациентов. Все пациенты имели ограничения повседневной жизнедеятельности, связанные со значительным неврологическим дефицитом, двигательными, чувствительными, афатическими нарушениями или их сочетаниями.

Группа больных с вдФП представлена 154 пациентами, что составляло 23,3% от всех лиц, перенесших КЭИ. По нашим данным больные с вдФП были сопоставимы со всей группой по возрасту, показателю шкалы HAS-BLED, частоте встречаемости АГ, ИБС. Однако нами отмечено, что среди них статистически значимо было меньше женщин, отмечены менее выраженные проявления неврологического дефицита, а также достоверно чаще встречались пациенты с ХБП, СД и ИБС.

На конец исследования в общей группе пациентов с ФП и КЭИ умерло 106 (16,0%) больных (59 женщин, средний возраст $71,8 \pm 2,45$ года), из них 69 умерли в стационаре и 37 на дому. По данным свидетельств о смерти, 69 пациентов (65,1%) умер-

ли от повторного ОНМК, еще у 17 (16,0%) причина смерти — инфаркт миокарда, у 4 пациентов (3,8%) — злокачественное новообразование, у одного пациента (0,9%) — острое почечное повреждение, а в 15 случаях (14,2%) смерть была расценена как внезапная.

При анализе по методу Каплан-Мейера выживаемости среди всех форм ФП, результаты которого представлены на рисунке 1, наибольшая смертность в течение года отмечена в группе пациентов с вДФП. В группе больных с вДФП умерло почти в два раза больше пациентов — 46 (29,9%) человек (из них 24 женщины), что достоверно больше, чем в целом как по всей группе больных с ФП, перенесших КЭИ, так и у пациентов с другой формой ФП ($p<0,001$). У умерших с вДФП статистически значимо ($p<0,001$) был выше возраст, который составил $71,72\pm6,65$ лет, чем у выживших ($65,80\pm6,14$ лет). Более того паци-

енты с вДФП имели более выраженную степень неврологического дефицита по шкале NIHSS.

Данным многомерного регрессионного анализа по Коксу, представленного в таблице 2 показывают, что по всей группе пациентов с ФП и КЭИ факторами риска смерти оказались: значение шкалы тяжести инсульта NIHSS более 5 баллов (95% ДИ 1,34 (1,09–1,64); $p=0,006$); вДФП (95% ДИ 3,99 (1,29–12,35); $p=0,016$); прием АСК (95% ДИ 3,84 (1,18–12,48); $p=0,025$); наличие ХБП (95% ДИ 3,41 (2,14–5,44); $p<0,004$) и возраст старше 70 лет (95% ДИ 0,92 (0,88–0,96); $p<0,001$). В группе больных с вДФП по результатам многомерного регрессионного анализа по Коксу, представленному в таблице 3, риск наступления смерти ассоциирован с тяжестью инсульта, наличием ИБС, ХСН и ХБП. Качество модели в целом составило $c_2=149$, $p<0,001$.

Таблица 1. Исходные клинико-демографические показатели всех пациентов ($n = 661$) и группы больных с впервые диагностированной ФП ($n = 154$)
Table 1. Baseline clinical and demographic data of all patients ($n = 661$) and the group of patients with first diagnosed AF ($n = 154$)

Показатели/ Parameters	Все пациенты/ All Patients n = 661	Пациенты с вФП/ Patients with fdAF n = 154	p Value
Средний возраст, лет/ Mean age in years (Me ± SD)	68,34 (6,17)	67,56 (6,84)	>0,05
Женщины, n, абс./%/ Female gender, abs. no./%	421/63,7	88/57,1	0,028
Шкала/Score HAS-BLED, баллы (Me ± SD)	2,15 (0,95)	2,23(0,92)	>0,05
Шкала/Score NIHSS, баллы (Me ± SD)	9,02 (2,88)	7,01(1,61)*	0,013
Индекс Бартел/ Barthel index score, баллы (Me ± SD)	35,12 (14,22)	32,79 (13,73)	0,009
Давность инсульта, дни/Duration of stroke, days (Me ± SD)	60,15 (19,48)	55,66 (17,67)	>0,05
Анамнез/ Medical history			
Форма ФП, n, абс./%/Type of AF, abs. no./%:			
Впервые диагностированная/ First diagnosed	154/23,3	154/100	
Пароксизмальная/ Paroxysmal	153/23,1	-	
Персистирующая/ Persistent	181/27,4	-	
Постоянная/ Permanent	173/26,2	-	
Артериальная гипертензия, n, абс./%/ Hypertension, abs. no./% Type 2 DM, abs. no./%	661/100,0	154/100,0	1,000
Сахарный диабет, инсулинонезависимый, n, абс./%/ Type 1 DM, insulin-independent, abs. no./%	305/46,1	83/53,9	0,011
Сахарный диабет, инсулинозависимый, n, абс./%/ Type 1 DM, insulin-dependent, abs. no./%	41/6,2	7/4,5	0,037
ХБП, n, абс./%/ CKD, abs. no./%	212/32,1	75/48,7	0,008
ИБС, n, абс./%/ IHD, abs. no./%	406/61,4	97/63,0	0,059
Перенесенный инфаркт миокарда, n, абс./%/ Previous myocardial infarction, abs. no./%	48/7,3	9/5,8	0,046
Варфарин или НПОАК/ Warfarin or NOACs	70 (10,5%)	20 (13%)	0,028
АСК/ASA	532 (80,5%)	122 (79,2%)	0,076
Без АТТ/No АТТ	59 (9,0%)	12 (7,8%)	0,033

Примечание: Сокращения здесь и далее в таб. 2-4: Me — среднее значение признака, SD — среднеквадратичное отклонение, ФП — фибрилляция предсердий, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТТ — антитромботическая терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НПОАК — новые пероральные антикоагулянты, ХБП — хроническая болезнь почек
Note: Abs. no. — absolute number; fdAF — first diagnosed atrial fibrillation; ASA — acetylsalicylic acid; АТТ — antithrombotic therapy; CKD — chronic kidney disease; DM — diabetes mellitus; IHD — ischemic heart disease; Me — mean value; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale; NOACs — novel oral anticoagulants; SD — mean square deviation (standard deviation)

В связи с полученными результатами о прогностической значимости вДФП нами была проведена многомерная логистическая регрессия в данной группе больных. Достоверными предикторами смер-

ти у пациентов с вДФП оказались: тяжесть инсульта (по индексу Бартел) менее 45 баллов — отношение шансов (ОШ) 0,86 (95%ДИ 0,81–0,91; $p<0,004$), наличие ИБС — ОШ 43,65 (95%ДИ 6,12–311,17; $p<0,001$) и ХБП — ОШ 10,89 (95%ДИ 3,16–37,50; $p<0,001$). Качество прогноза представлено на рисунке 2 в виде ROC-кривой (площадь под графиком $0,954\pm 0,015$ при точке разделения=0,25 чувствительность=87%, специфичность=88%).

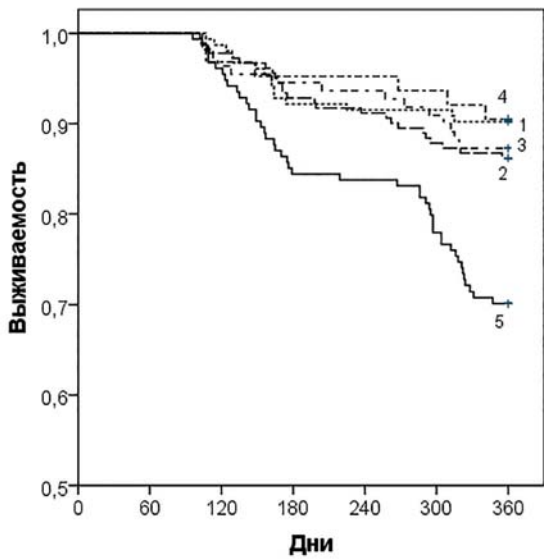


Рисунок 1. Годичная выживаемость (кривые Каплан-Мейер) пациентов в зависимости от формы фибрилляции предсердий (1 – пароксизмальная до 1 года; 2 – пароксизмальная; 3 – персистирующая; 4 – постоянная; 5 – вДФП)
Figure 1. Survival of patients during one year (shown in Kaplan-Meier curves) according to type of AF (1 – paroxysmal up to 1 year; 2 – paroxysmal > 1 year; 3 – persistent; 4 – permanent; 5 – first diagnosed).

Обсуждение

Наше исследование явилось пилотным, изначально направленным на изучение приверженности к антикоагулянтной терапии пациентов с ФП, перенесших КЭИ. Однако полученные нами результаты по итогам наблюдения в течение 12 месяцев были неожиданными и отражали негативную тенденцию в отношении пациентов у которых ФП была впервые диагностирована в остром периоде инсульта. Почти каждый четвертый пациент с кардиоэмболическим генезом инсульта имел в момент госпитализации вДФП, а годовичная смертность у этих пациентов составила 30%. Подобная особенность развития КЭИ нам ранее не встречалась. Этот факт можно обсуждать с нескольких позиций.

Во-первых, вполне можно допустить, что у части пациентов до госпитализации все же возникали эпизоды ФП. Хотя нами отмечено, что в проанализированной первичной медицинской документации,

Таблица 2. Факторы риска смерти для больных с ФП, перенесших инсульт (многомерная модель – регрессия Кокса), (n = 661)
Table 2. Mortality hazard factors for patients with AF and a history of stroke (multivariate analysis – Cox regression model) (n = 661)

Признак/Predictor variable	Градации/Categories	ОР (95%ДИ)/HR (95% CI)	p
Возраст/ Age	увеличение на 1/ Increase by 1	0,92 (0,88–0,96)	<0,001
Шкала NIHSS/ NIHSS score	увеличение на 1/ Increase by 1	1,34 (1,09–1,64)	0,006
Индекс Бартела/ Barthel index score	увеличение на 1/ Increase by 1	0,95 (0,93–0,98)	<0,001
XCH/ CHF	без XCH — референс/ No CHF — reference	1	–
	2ст XCH/ NYHA II	5,84 (2,69–12,68)	<0,001
	3ст XCH/ NYHA ≥ III	9,71 (3,93–23,94)	<0,001
ХБП/ CKD	Есть/ Yes	3,41 (2,14–5,44)	<0,001
Принимаемые ЛС/ Medication taken	Варфарин или НПОАК — референс/ Warfarin or NOACs — reference	1	–
	АСК/ ASA	3,84 (1,48–12,48)	0,025
Характер ФП/ Type of AF	Пароксизмальная — референс/ Paroxysmal — reference	1	–
	Постоянная/ Permanent	8,49 (2,77–26,02)	<0,001
Форма ФП/ Form of AF	пароксизмальная — референс/ Paroxysmal — reference	1	–
	вДФП/ First diagnosed	3,99 (1,29–12,35)	0,016

Примечание: ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, ЛС — лекарственные средства, XCH — хроническая сердечная недостаточность, вДФП — впервые диагностированная
Note: AF — atrial fibrillation; ASA — acetylsalicylic acid; CI — confidence interval; CHF — chronic heart failure; CKD — chronic kidney disease; HR — hazard ratio; NOACs — novel oral anticoagulants; NYHA — classification of the New York Heart Association

Таблица 3. Факторы риска смерти для больных с вФП, (многомерная модель – регрессия Кокса), (n = 154)
Table 3. Mortality hazard factors for patients with first diagnosed AF (multivariate analysis – Cox regression model) (n = 154)

Признак/Predictor variable	Градации/Categories	ОР(95%ДИ)/HR (95% CI)	р
Индекс Бартела/ Barthel index score	увеличение на 1/ Increase by 1	0,93 (0,91–0,96)	<0,001
ИБС/ IHD	Есть/ Yes	5,67 (0,97–33,26)	0,047
ХСН/ CHF	без ХСН – референс/ No CHF — reference	1	
	3ст ХСН/ NYHA ≥ III	5,45 (1,51–19,65)	0,010
ХБП/ CKD	Есть/ Yes	2,87 (1,39–5,94)	0,005

Примечание: ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, ЛС — лекарственные средства, ХСН — хроническая сердечная недостаточность
Note: AF — atrial fibrillation; HR, hazard ratio; CI — confidence interval; CHF — chronic heart failure; CKD — chronic kidney disease; IHD — ischemic heart disease; NYHA — classification of the New York Heart Association

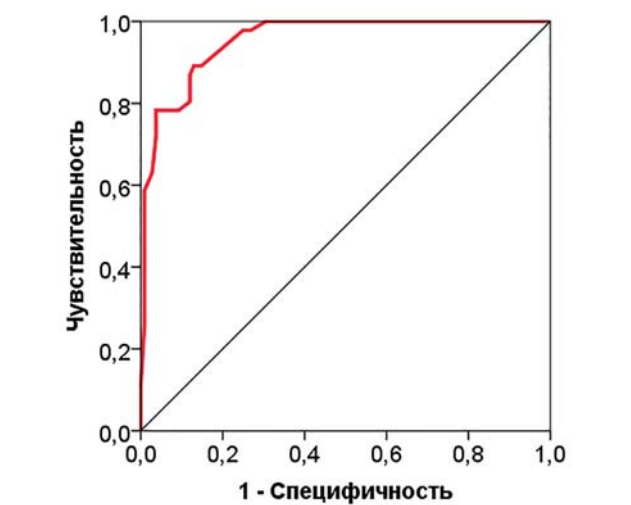


Рисунок 2. ROC-кривая прогностической модели для предсказания смерти у пациентов с вФП
Figure 2. ROC curve for the prognostic model of death prediction in patients with first diagnosed atrial fibrillation

до развития КЭИ ни у кого из пациентов не были зафиксированы эпизоды ФП. Однако мы можем все же сделать предположение о некачественном скрининге и настороженности в отношении ФП, особенно у пациентов старших возрастных групп. Хорошо известно, что проведение скрининговых ЭКГ исследований или использование различных методов мониторинга (суточное, регистраторы событий) значительно увеличивает число случаев впервые диагностированной ФП. Так, по данным Kaasenbrood F. et al (2016), использование рутинной ЭКГ в скрининговых программах выявляет 1,1% ранее неизвестных случаев ФП [15]. Причем почти 80% пациентов в проведенном автором исследовании имели ≥ 2 баллов по шкале CHA2DS2-VASc, т.е. риск развития инсульта у этих пациентов был относительно высоким. Мета-анализ данных популяционных исследований показал, что ранее неизвестные формы ФП (14 исследований, 67,772 пациентов) выявляются у 1,0% (ДИ: 0,89-1,04%) пациентов, а среди лиц старше ≥ 65 лет (8 исследований, 8,189 пациентов) — у 1,4% (ДИ, 1,2-1,6%), из них 67% пациентов имеют высокий риск развития инсульта [16].

Во-вторых, данные субанализа исследования АПОЛ-ЛОН демонстрируют высокий риск смерти пациентов, перенесших КЭИ, у которых имела место вФП. Следует подчеркнуть, что пациенты, включенные в наше исследование — это лица с мультиморбидным соматическим статусом пожилого и старческого возраста. Известно, что возраст является основным фактором, увеличивающим заболеваемость ФП в популяции в целом [17]. Кроме фактора возраста по полученным нами данным независимыми предикторами неблагоприятного исхода в течение года после КЭИ оказались тяжесть инсульта, сочетание ФП с ИБС, ХБП и хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Именно эти категории пациентов, возможно, следует рассматривать при разработке скрининговых программ на этапе первичной медико-санитарной помощи для раннего выявления ФП.

В-третьих, высокая частота вФП, зарегистрированной в остром периоде инсульта, требует изучения механизма тромбообразования при данной патологии. С точки зрения патогенеза формирования процесса тромбообразования достаточно сложно представить, что эпизод вФП вызвал тромбоэмболию, приведшую к нарушению мозгового кровотока с развитием обширного повреждения головного мозга со столь выраженным неврологическим дефицитом. Возможно, последующие исследования должны быть связаны, в том числе, с изучением особенностей геометрии ушка левого предсердия, его анатомо-морфологических особенностей, приводящих в столь коротком временном периоде к тромбообразованию [18]. Безусловно данные вопросы требуют проведения специально спланированных исследований у пациентов с вФП.

И последнее — это приверженность к антикоагулянтной терапии, рекомендуемой в качестве вторичной профилактики. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП в соответствии с руководящими принципами — это необходимая стратегия предотвращения тромбоэмболических событий [19]. В нашем исследовании антикоагулянты принимали всего 70 (10,5%) пациентов с ФП, перенесших КЭИ, из них 20 (13%) пациентов с впервые диагностированной ФП. Эти данные демонстри-

руют крайне низкую приверженность к терапии антикоагулянтами среди указанных групп пациентов, что, безусловно, является важной проблемой, в решение которой равным образом должны быть вовлечены и врачи, и пациенты. Следует отметить, что все пациенты имели рекомендации по применению данных лекарственных средств, более того были проинформированы врачами об их значимости и необходимости включения в схемы лечения. Однако решение о приеме антикоагулянтов приняло, как видно по результатам нашего исследования, незначительное число пациентов. В связи с чем, считаем, что необходимо активное использование в рамках вторичной профилактики у больных с ФП, перенесших КЭИ, образовательных мероприятий, так как в условиях реальной клинической это практики ведёт к снижению смертности [20].

Заключение

Данные субанализа когортного наблюдательного исследования АПОМОН демонстрируют высокую распространенность и неблагоприятный прогноз впервые диагностированной формы ФП у пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт.

Возможно, в данном случае целесообразно использовать термин **«впервые диагностированная инсульт-ассоциированная ФП»**, что логически обоснованно. Актуальность выделения этой формы ФП определяется как временем наступления данной аритмии, так, что крайне важно, высоким риском смертности у пациентов этой группы.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

- Boriani G., Glotzer T.V., Santini M. et al. Device-detected atrial fibrillation and risk for stroke: an analysis of >10,000 patients from the SOS AF project (Stroke preventiOn Strategies based on Atrial Fibrillation information from implanted devices). *Eur. Heart J.* 2014; 35(8): 508-516.
- Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998; 98: 946-952.
- Desai Y., El-Chami M.F., Leon A.R., Merchant F.M. Management of Atrial Fibrillation in Elderly Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017; 65(1): 185-193.
- Chugh S.S., Roth G.A., Gillum R.F. et al. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Global Heart.* 2014; 9: 113-119.
- Sanchez-Larsen A., Garcia-Garcia J., Ayo-Martin O. et al. Has the aetiology of ischaemic stroke changed in the past decades? Analysis and comparison of data from current and historical stroke databases. *Neurologia.* 2016; *Neurologia* 2016; (16): 30168-2.
- Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J., et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur. Heart J.* 2013; 34(35): 2746-2751.
- Ellinor P.T., Lunetta K.L., Albert C.M. et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2012; 44(6): 670-675.
- Marini C., De Santis F., Sacco S. et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke.* 2005; 36: 1115-1119.
- January C.T., Wann L.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 64: 1-76.
- Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2010; 31: 2369-2429.
- Gladstone D.J., Bui E., Fang J. et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke.* 2009; 40: 235-240.
- Olavarria V.V., Delgado I., Hoppe A. et al. Validity of the NIHSS in predicting arterial occlusion in cerebral infarction is time-dependent. *Neurology.* 2011; 76: 62-68.
- Maas M.B., Furie K.L., Lev M.H. et al. National Institutes of Health Stroke Scale score is poorly predictive of proximal occlusion in acute cerebral ischemia. *Stroke* 2009; 40: 2988-2993.
- Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaet R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest.* 2010; 138(5): 1093-1000.
- Kaasenbrood F., Hollander M., Rutten F.H. et al. Yield of screening for atrial fibrillation in primary care with a hand-held, single-lead electrocardiogram device during influenza vaccination. *Europace.* 2016; 18(10): 1514-1520.
- Lowres N., Neubeck L., Redfern J. et al. Screening to identify unknown atrial fibrillation. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2013; 110(2): 213-22.
- Chang C.J., Chen Y.T., Liu C.S. et al. Atrial Fibrillation Increases the Risk of Peripheral Arterial Disease With Relative Complications and Mortality: A Population-Based Cohort Study. *Atrial Fibrillation Increases the Risk of Peripheral Arterial Disease With Relative Complications and Mortality. A Population-Based Cohort Study. Medicine (Baltimore).* 2016; 95(9): 3002.
- Kamiński R., Kosiński A., Brala M. et al. Variability of the Left Atrial Appendage in Human Hearts. *PLoS One.* 2015; 10(11): e0141901.
- Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37(38): 2893-2962.
- Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Дупляков Д.В. Эффективность терапевтической программы обучения пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших инсульт, в режиме реального анализа. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2016; 2: 40-46. Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L., Duplyakov D.V. The efficiency of therapeutic training of patients with atrial fibrillation stroke in real analysis. *Cardiology news, opinions education.* 2016; 2: 40-46 [in Russian].

A

Статья получена/Article received 01.06.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
11.08.2017 г.

М.В. Горбунова, С.Л. Бабак*, А.Г. МалявинФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»,
Москва, Россия

ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТОЯННЫМ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ВОЗДУХОНОСНЫМ ДАВЛЕНИЕМ (СРАР-ТЕРАПИЯ) У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

M.V. Gorbunova, S.L. Babak*, A.G. Maliavin

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

LONG-TERM EFFECT OF CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY (CPAP) IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH SLEEP APNEA AND METABOLIC IMPAIRMENT

Резюме

Обструктивное апноэ сна взаимосвязано с высокой распространённостью кардиоваскулярных заболеваний, и таких проявлений как ожирение, артериальная гипертензия (АГ), нарушение углеводного обмена, дислипидемия и эндотелиальная дисфункция. Однако эффекты терапии постоянным положительным воздушноносным давлением (от англ. Continuous Positive Airway Pressure или СРАР-терапии) по нормализации цифр артериального давления у пациентов ОАС+АГ являются малоизвестными и малоизученными. **Цель исследования:** изучить 12-ти месячные эффекты длительной СРАР-терапии с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (А-Flex-терапия), на основные показатели артериального давления у пациентов ОАС+АГ. **Методы:** в одноцентровое проспективное исследование было включено 177 пациентов с ночным храпом, метаболическими нарушениями, обструктивным апноэ сна, и артериальной гипертензией с установленной лекарственной терапией (138 мужчин [78%] и 37 женщин [21%]), подписавших информированное согласие, имевших индекс апноэ-гиппноэ АН1 более 5 соб./час, находившихся в возрастном интервале 35–75 лет ($56,4 \pm 9,4$). В ходе ночного полиграфического исследования (ПГ) определялись индекс апноэ-гиппноэ (АН1), индекс десатураций (ODI), средняя ночная сатурация (SpO_2 mean) в соответствии с правилами и рекомендациями Американской Академии Медицины Сна (AASM). Оптимальный уровень А-Flex-терапии титровался в домашних условиях. Оценивали АН1, степень воздушной утечки, среднее давление СРАР, податливость к терапии в соответствии с международными требованиями. **Результаты:** В группе СРАР-терапии на 12 месяц происходит выраженное снижение и нормализация цифр САД. Так, среди пациентов СРАР, показатели дневного САД снижались на -5.9 мм рт.ст. (95% CI от -7.1 до -3.2; $P=0.02$) и ночного САД на -4.1 мм рт.ст. (95% CI от -6.1 до -2.6; $P=0.01$). Аналогичная динамика прослеживалась и в отношении показателей ДАД. Так, среди пациентов СРАР показатели дневного ДАД снижались на -1.1 мм рт.ст. (95% CI от -2.2 до -0.5; $P=0.02$) и ночного ДАД на -5.1 мм рт.ст. (95% CI от -7.2 до -3.5; $P=0.01$). Кроме того, полученные данные хорошо согласуются с изменением клинической картины заболевания: исчезновением избыточной дневной сонливости, расширение двигательной активности, нормализацией ночного сна. **Выводы:** 12-ти месячная СРАР-терапия в режиме А-Flex у пациентов ОАС среднетяжёлого и тяжёлого течения с артериальной гипертензией имеет достоверное терапевтическое действие по стабилизации цифр систолического и диастолического артериального давления, и способна уменьшить риски кардиоваскулярных событий.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, метаболические нарушения, кардиоваскулярные заболевания, СРАР терапия, А-Flex-терапия

Для цитирования: Горбунова М.В., Бабак С.Л., Малявин А.Г. ЭФФЕКТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОСТОЯННЫМ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ ВОЗДУХОНОСНЫМ ДАВЛЕНИЕМ (СРАР-ТЕРАПИЯ) У ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ СНА И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(5): 371-377. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-371-377

Abstract

Objective: Obstructive sleep apnea (OSA) is associated with the high prevalence of cardiovascular diseases, and such disease manifestations as obesity, arterial hypertension (AH), violation of carbohydrate metabolism, dyslipidemia and endothelial dysfunction. However, the effects of Continuous Positive Airway Pressure therapy (Continuous Positive Airway Pressure — CPAP therapy) on the normalization of blood pressure in patients with OAS+AH are poorly understood and poorly studied. **The aim of the study** was to investigate 12-month effects of long-term CPAP-therapy with auto-adaptation to inhalation and exhalation (A-Flex therapy) on blood pressure in patients with OSA+AH. **Methods:** To the prospective single-center study were included 177 patients with snoring, metabolic disorders, obstructive sleep apnea, and hypertension with the established drug therapy (138 men [78%] and 37 females [21%]), in age interval of 35–75 years ($56,4 \pm 9,4$) which apnea-hypopnea index (AHI) > 5 event/hour. The night polygraphy study (PG) was performed to calculate AHI, oxygen desaturation index (ODI), mean nocturnal saturation (SpO₂ mean) by the rules of American Academy of Sleep Medicine (AASM). Optimal level of A-Flex therapy was adjusted at home. AHI, the level of air leakage, average pressure and compliance to CPAP treatment were established in accordance with international requirements. **Results:** After 12 months of A-Flex therapy we found a significant decrease of level of systolic and diastolic blood pressure. The group of CPAP-therapy has decreased daytime SBP on -5.9 mmHg (95% CI from -3.2 to -7.1; $P=0.02$) and night SBP on -4.1 mmHg (95% CI from -6.1 to -2.6; $P=0.01$). Similar dynamics was observed in variations of DBP. The group of CPAP-therapy decreased daytime DBP on -1.1 mm Hg (95% CI from -2.2 to -0.5; $P=0.02$) and nighttime DBP on -5.1 mm Hg (95% CI from -7.2 to -3.5; $P=0.01$). In addition, the group of CPAP-therapy have clinical changing of excessive daytime sleepiness, expanding physical activity, normalization of night sleep. **Conclusions:** The 12-month A-Flex therapy in OSA patients with AH has a significant therapeutic effect of stabilization systolic and diastolic blood pressure. The long-term 12-month A-Flex therapy has to reduce the risks of cardiovascular events in moderate and severe OSA patients with acute metabolic manifestations and arterial hypertension.

Key words: obstructive sleep apnea, metabolic syndrome, cardiovascular disease, arterial hypertension, long-term CPAP therapy, A-Flex therapy

For citation: Gorbunova M.V., Babak S.L., Maliavin A.G. LONG-TERM EFFECT OF CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY (CPAP) IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH SLEEP APNEA AND METABOLIC IMPAIRMENT. Archive of internal medicine. 2017; 7(5): 371-377. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-371-377

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-371-377

AASM — Американская Академия Медицины Сна, АHI — индекс апноэ-гипопноэ, Continuous Positive Airway Pressure — CPAP-терапия, ODI — индекс десатураций, SpO₂ mean — средняя ночная сатурация, АД — артериальное давление, ОАС — обструктивное апноэ сна, ПГ — полиграфическое исследование

Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является респираторным заболеванием, характеризующимся наличием остановок дыхания (апноэ) и эпизодов гиповентиляции (гипопноэ) во время сна, приводящим к интермиттирующей гипоксии. Взаимосвязь между ОАС, факторами риска сосудистых заболеваний, метаболическими нарушениями и самими сосудистыми заболеваниями была описана в крупных проспективных клинических исследованиях [1, 2]. Однако механизмы взаимосвязи ОАС с сердечно-сосудистой патологией и метаболическими нарушениями остаются малопонятными. Особенно это касается длительной терапии ОАС методом постоянного положительного воздушно-давления (от англ. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) или CPAP-терапии) и её воздействием на основные патогенетические механизмы.

CPAP-терапия с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (A-Flex-терапия), устраняет основные патофизиологические эффекты апноэ сна, уменьшает симпатический тонус и флуктуацию внутригрудного отрицательного давления. Она должна влиять на повышение артериального давления и снижать постнагрузку левого желудочка. Кроме того, CPAP-терапия, возможно путём устранения гипоксических эпизодов, увеличивает доставку кислорода тканям и снижает степень «кислородного дефицита» [3].

Цель исследования: изучить 12-ти месячные эффекты длительной CPAP-терапии с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (A-Flex-терапия), на основные показатели артериального давления у пациентов ОАС+АГ.

Материалы и методы

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И ГРУППА ПАЦИЕНТОВ

В одноцентровое проспективное исследование нами было включено 177 пациентов с ночным храпом, метаболическими нарушениями, обструктивным апноэ сна, и артериальной гипертензией с установленной лекарственной терапией (138 мужчин [78%] и 37 женщин [21%]), подписавших информированное согласие, имевших индекс апноэ-гипопноэ (АHI) более 5 соб./час, находившихся в возрастном интервале 35–75 лет ($56,4 \pm 9,4$) (рис. 1). Всех пациентов подвергали врачебному осмотру и комплексному медицинскому обследованию с дополнительным акцентом на историю, симптомы и маркёры расстройств дыхания во сне. Их интервьюировали на длительность и начало набора веса, количество предшествующих попыток его снижения, приём лекарственных препаратов и/или биологически активных добавок для коррекции массы тела, особенности режима питания и калорийности суточного рациона, физической активности. Метаболический синдром и метаболические нарушения устанавливали

в соответствии с критериями АТР-III Американской ассоциации сердца [4].

Критериями исключения являлись: беременность, лактация, сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа, симптоматические (синдромальные) формы ожирения; органическое заболевание (нарушение функции щитовидной железы, почечная и печёночная недостаточность, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжёлые нарушения ритма сердца, перенесённый инфаркта миокарда и инсульт в течение последних трёх месяцев до скрининга); психическое заболевание согласно анамнезу и/или клиническому обследованию; тяжёлое системное воспалительное заболевание, исключались курильщики, пациенты, имеющие днём сатурацию артериальной крови $SpO_2 < 94\%$ ($FiO_2 = 21\%$), пациенты с наркотической и алкогольной зависимостью.

При проведении CPAP-терапии за каждым пациентом осуществляли персональный контроль с использованием специализированной программы

мониторирования длительности, эффективности и толерантности к A-Flex (Encore Pro v.2.2.4 Philips Respironics, США). Критериями исключения или прекращения A-Flex-терапии являлись: 1) отсутствие показаний к CPAP; 2) предыдущее лечение методом CPAP-терапии; 3) отказ, непереносимость, или использование CPAP-терапии менее 4 часов в ночь; 4) любые изменения в назначении лекарственных препаратов, оказывающих влияние на артериальное давление и функцию эндотелия в течение первых 3-х месяцев терапии. Возникновение в ходе A-Flex-терапии какого-либо острого или хронического заболевания, которое теоретически могло оказывать влияние на оцениваемые показатели, рассматривались нами как критерий исключения.

Исследование проведено на кафедре фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова на базе Центра Респираторной Медицины (ЦРМ) и Больницы Центросоюза РФ (107150, Россия, Москва, ул. Лосино-островская 39, стр.2). Исследование было одобрено



Рисунок 1. Дизайн одноцентрового проспективного исследования: САД – систолическое артериальное давление (мм рт.ст.); ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.); СМАД – суточное мониторирование АД; ИМТ – индекс массы тела ($кг/м^2$); АНИ – индекс апноэ-гипопноэ сна (соб/час); ИТТ-анализ – анализ по назначенному лечению

Figure 1. Design of prospective single-center study: (САД) SBP – systolic blood pressure (mmHg); (ДАД) DBP – diastolic blood pressure (mmHg); (СМАД) 24-ABPM – 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring; (ИМТ) BMI – Body Mass Index (kg/m^2); АНИ – Apnea-Hypopnea Index (event/h); ИТТ – intention-to-treat analysis

межвузовским этическим комитетом ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

ПОЛИГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (ПГ)

Всем пациентам проводили ночное полиграфическое исследование по стандартизированному протоколу кардио респираторного мониторингирования obstructive apnoea сна в соответствии с правилами и рекомендациями Американской Академии Медицины Сна (AASM) [5]. Использовали полиграф «Alice PDx» (Philips Respironics, США) с программным обеспечением «Sleepware G3» (Philips Respironics, США). Исследование начиналось в 00:00 часов и оканчивалось в 07:30 утра с регистрацией основных респираторных полиграфических показателей: 1) ротоносового воздушного потока и храпа; 2) грудного и брюшного дыхательного усилия; 3) пульсоксиметрической регистрацией SpO_2 и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Данные полиграфии обрабатывались вручную квалифицированным персоналом ЦРМ. Апноэ определялось как прерывание ротоносового воздушного потока более 10 с. Гипопноэ определялось как снижение ротоносового воздушного потока на 50% длительностью более 10 с со снижением SpO_2 более чем на 4%. Индекс апноэ-гипопноэ (АНИ) определялся как количество событий апноэ и гипопноэ за 1 ч регистрации, а индекс десатураций (ODI) определялся как число снижений $\text{SpO}_2 > 4\%$ за 1 ч регистрации. Оценивалась также средняя ночная сатурация (SpO_2 mean).

ТИТРАЦИЯ CPAP-ТЕРАПИИ (A-FLEX-ТЕРАПИИ)

У пациентов с диагностированным ОАС CPAP-терапия проводилась в соответствии с рекомендациями AASM [6]. Оптимальный лечебный уровень A-Flex-терапии титровался в домашних условиях с использованием аппаратов для автоматического выбора уровня CPAP («PR System One REMstar Auto CPAP Machine with A-Flex» Philips Respironics, США) в течение 5 дней после диагностического исследования. Оценивали основные индексы эффективности CPAP-терапии: АНИ, степень воздушной утечки, среднее давление CPAP, податливость к терапии в соответствии с международными требованиями [7]. Оптимальный уровень терапии определялся квалифицированным персоналом ЦРМ после программного анализа данных с устройств CPAP (Encore Pro v.2.2.4 Philips Respironics, США).

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (СМАД)

Артериальное давление (АД) измеряли с помощью амбулаторного устройства для 24-часовой регистрации (SpaceLabs 90207, Редмонд, Вашингтон, США). Предусматривалось измерение АД каждые 20 мин

в течение 24 ч. Оценка степени артериальной гипертензии и диагноз гипертонической болезни, наличие или отсутствие паттерна «dipper/non-dipper» проводилась в соответствии с международными рекомендациями ESC/ESH [8].

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Количественные данные были выражены как среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) ($M \pm SD$). Тест Шапиро-Уилка использовался для оценки нормальности распределения признака. Нами использовался t-критерий Стьюдента для сравнения парных выборок после 6-ти месяцев CPAP-терапии по отношению к базовым величинам в случае их нормальности. При отсутствии таковой, нами использовался парный ранговый критерий Вилкоксона. Корреляции Пирсона использовались для изучения возможной линейной зависимости между переменными вначале, после 6-ти и 12-ти месяцев CPAP-терапии. Нами проводился анализ по назначенному лечению («intention-to-treat analysis» — ИТТ-анализ) при финальной оценке полученных показателей. Для сравнения частот в независимых выборках использовался критерий хи-квадрат (χ^2). Различия исследуемых параметров считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При $0,05 < p < 0,1$ выносилось суждение о наличии статистической тенденции. Вся статистическая обработка материала проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 15.0.

Результаты

Базовые характеристики пациентов представлены в таблице 1. Из 177 включённых в исследование пациентов, в общей сложности 170 (96%) человек выполнили регулярное измерение артериального давления в последующие визиты. 162 пациента (92%) выполнили каждый визит и были включены в стандартизованный анализ. 15 пациентов (8%) выполнили только одно последующее посещение и были суммарно оценены лишь в ИТТ-анализе. Пациенты ОАС не получающие CPAP-терапию рассматривались как «контрольная группа», а пациенты ОАС получающие A-Flex-терапию как «группа CPAP». Средний комплаенс к A-Flex-терапии составил $5,3 \pm 1,6$ ч/ночь (высокая приверженность). Обе группы были сопоставимы по своим базовым характеристикам, кроме индекса АНИ, степени десатурационных нарушений ODI, и времени на сатурации крови ниже 90% (TSat_90%), значения которых были достоверно выше в группе вмешательства (группа CPAP).

Изменение показателей АД на визитах не показывает линейного или квадратичного тренда. Графические представления 24ч САД и 24ч ДАД представлены рисунке 2.

Таблица 1. Исходное сравнение основных характеристик между группами
Table 1. Comparison between groups at baseline

Анализируемый параметр/Variable	Контрольная/ Control	CPAP	P/Value
Возраст (годы), среднее (SD)/ Age (years), mean (SD)	55 (10)	56 (10)	0.48
Мужчины/ Male (%)	78	82	0.57
Индекс массы тела (кг/м ²), среднее (SD)/ Body mass index (kg•m-2), mean (SD)	32 (3)	33 (3)	0.42
Метаболический синдром/ Metabolic syndrome (ATP-III) (%)	86	86	1
Любые антигипертензивные препараты/ Any antihypertensive drugs (%)	44	49	0.56
Ингибиторы АПФ/ ACE inhibitors, % (ACE — angiotensin-converting enzyme) (%)	81	80	0.90
Блокаторы ангиотензин-II рецепторов/ Angiotensin receptor blockers II (%)	69	71	0.47
β-блокаторы/ β-Blockers (%)	10	10	1
Блокаторы кальциевых каналов/ Calcium channel blockers (%)	83	84	0.45
Диуретики/ Diuretics (%)	26	26	1
Спиронолактон/ Spironolactone (%)	10	11	0.13
Приём более одного антигипертензивного препарата/ More than one antihypertensive drug treatment (%)	95	95	1
Сонливость ESS (баллы), среднее (SD)/ Epworth Sleepiness Scale score, mean (SD)	7 (2)	8 (2)	0.97
Индекс апноэ-гипопноэ АHI (соб./час), среднее (SD)/ Apnea–hypopnea index (h-1), mean (SD)	7 (3)	49 (5)	0.001
Индекс десатураций ODI (соб./час), среднее (SD)/ Desaturations index (h-1), mean (SD)	5 (3)	44 (5)	0.001
Время на сатурации менее 90% TSat_90% (%), среднее (SD)/ Time with SpO2 below 90% TSat_90% (%), mean (SD)	2 (1)	18 (3)	0.001
Систолическое артериальное давление САД (мм рт.ст.), среднее (SD)/ Systolic blood pressure (mm Hg), mean (SD)	147 (14)	149 (14)	0.94
Диастолическое артериальное давление ДАД (мм рт.ст.), среднее (SD)/ Diastolic blood pressure (mm Hg), mean (SD)	86 (10)	87 (11)	0.79

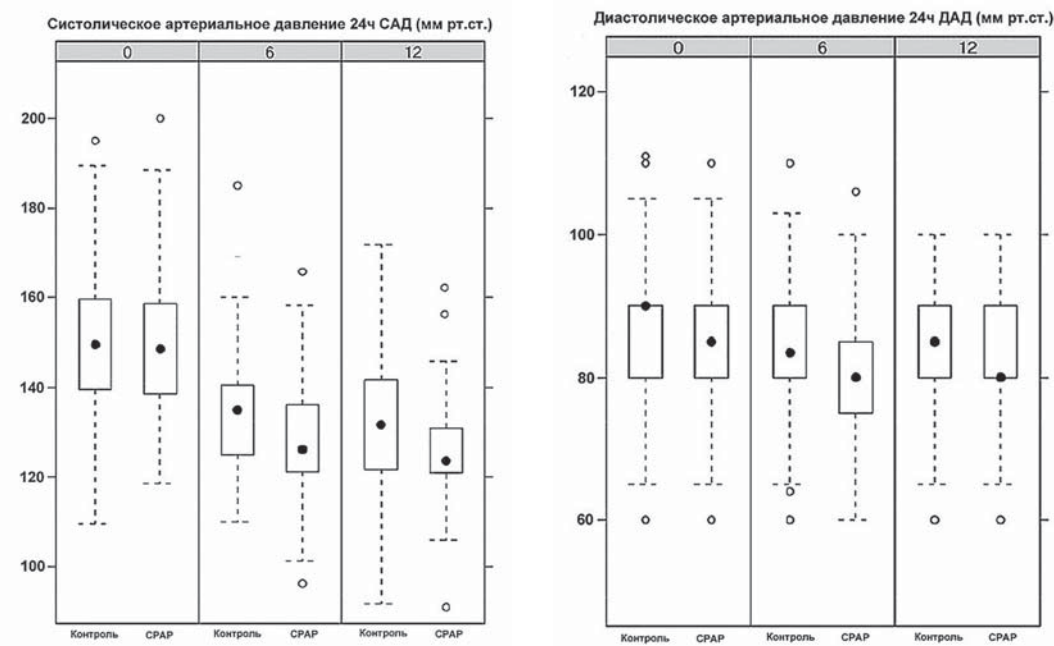


Рисунок 2. Изменения показателей 24ч мониторингирования АД исходно, на 6-ом и 12-ом месяце терапии: 24ч САД – систолическое артериальное давление (мм рт.ст.); 24ч ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.); Контроль – группа контроля; CPAP – группа CPAP-терапии
Figure 2. Changes in 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring at baseline, on 6 and 12 months of therapy: (24ч САД) 24-SBP – 24-systolic blood pressure (mmHg); (24ч ДАД) 24-DBP – 24-diastolic blood pressure (mmHg); (Контроль) Control – group without CPAP therapy; CPAP – group of CPAP therapy

Таблица 2. Эффекты 12-месячной CPAP-терапии на показатели АД в ИТТ-анализе

Table 2. Effect of 12-Month CPAP Treatment on Ambulatory Blood Pressures on Intention-To-Treat Analysis

Показатель АД/ Blood Pressures	Группа контроля (n=88) Среднее (SD)/ Control Group (n=88) Mean (SD)		CPAP группа (n=89) Среднее (SD)/ CPAP Group (n=89) Mean (SD)		Скорректированная разница между CPAP и контроль Среднее/ Adjusted* Difference Between CPAP and Control Mean (95% CI)	Досто- верность/ Value (P)
	Исходно/ Baseline	12 месяц/ 12 month	Исходно/ Baseline	12 месяц/ 12 month		
САД (мм рт.ст./ Systolic BPs, mm Hg)						
24 часовое/24 h	147 (14)	131 (10)	149 (14)	125 (11)	-6.1 (от -7.2 до -3.5)	0.01
Дневное/ Daytime	141 (12)	130 (9)	143 (12)	124 (9)	-5.9 (от -7.1 до -3.2)	0.02
Ночное/ Night-time	125 (7)	117 (8)	126 (8)	113 (7)	-4.1 (от -6.1 до -2.6)	0.01
ДАД (мм рт.ст./ Diastolic BPs, mm Hg)						
24 часовое/24 h	86 (10)	83 (10)	87 (11)	81 (10)	-2.1 (от -3.2 до -1.5)	0.01
Дневное/ Daytime	84 (9)	81 (8)	85 (9)	80 (7)	-1.1 (от -2.2 до -0.5)	0.02
Ночное/Night-time	73 (9)	70 (9)	75 (9)	65 (8)	-5.1 (от -7.2 до -3.5)	0.01

BP indicates blood pressure; CI, confidence interval; and CPAP, continuous positive airway pressure
*Differences between CPAP and control groups were adjusted for their respective baseline values

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АД «PER-PROTOKOL»

На 6-ом месяце терапии отмечается выраженное изменение САД как в группе пациентов CPAP, так и в группе контроля, причём медианы изменений имеют сходные тренды. В группе CPAP снижение составило -10.7 мм рт.ст. (95% CI от -13.6 до -3.3; P=0.001), а в группе контроля -6.3 мм рт.ст. (95% CI от -8.2 до -1.5; P=0.001). В сравнении с 6-м месяцем, на 12-й месяц терапии снижение САД продолжается и достигает достоверных различий только в группе пациентов CPAP. В группе CPAP дополнительное снижение составило -3.7 мм рт.ст. (95% CI от -5.1 до -1.1; P=0.001), в то время как в группе контроля -1.2 мм рт.ст. (95% CI от -2.2 до -0.5; P=0.13).

Снижение 24ч ДАД в группе CPAP выражено и достоверно достигает нормальных величин только на 12 месяце терапии. На 6-ой месяц терапии в группе CPAP снижение составило -3.6 мм рт.ст. (95% CI от -5.3 до -1.6; P=0.29), а в группе контроля -3.3 мм рт.ст. (95% CI от -5.5 до -1.2; P=0.31). В сравнении с 6-м месяцем, на 12-й месяц терапии снижение ДАД продолжается и достигает достоверных различий только в группе пациентов CPAP. На 12-й месяц терапии в группе CPAP дополнительное снижение составило -2.1 мм рт.ст. (95% CI от -3.2 до -1.1; P=0.001), в то время как в группе контроля -1.1 мм рт.ст. (95% CI от -2.1 до -0.6; P=0.13).

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АД
«INTENTION-TO-TREAT ANALYSES» (ИТТ)

Нами проводился анализ по назначенному лечению (ИТТ-анализ) показателей артериального давления среди пациентов, успешно окончивших исследование и досрочно выбывших к 12 месяцу терапии с поправкой на возраст, пол, ИМТ, наличие кардиоваску-

лярных заболеваний и проводимой антигипертензивной терапии в группе CPAP и группе контроля (таблица 2).

Нами предполагалось, что проводимая CPAP-терапия способна эффективно устранять апноэ сна (АНИ <10 соб./час). Это должно приводить к восстановлению нормального уровня потребления кислорода в ночной период времени и влиять на показатели АД. Полученные в ходе анализа результаты говорят о том, что в группе CPAP-терапии на 12 месяц происходит достоверное и выраженное снижение цифр САД, чем в группе контроля. Так, среди пациентов CPAP показатели дневного САД снижались на -5.9 мм рт.ст. (95% CI от -7.1 до -3.2; P=0.02) и ночного САД на -4.1 мм рт.ст. (95% CI от -6.1 до -2.6; P=0.01). Аналогичная динамика прослеживалась и в отношении показателей ДАД. Так, среди пациентов CPAP показатели дневного ДАД снижались на -1.1 мм рт.ст. (95% CI от -2.2 до -0.5; P=0.02) и ночного ДАД на -5.1 мм рт.ст. (95% CI от -7.2 до -3.5; P=0.01). Кроме того, полученные данные хорошо согласуются с изменением клинической картины заболевания: исчезновением избыточной дневной сонливости, расширением двигательной активности, нормализацией ночного сна.

Обсуждение

Обструктивное апноэ сна и артериальная гипертензия являются важными состояниями, резко повышающими риски кардиоваскулярных расстройств, особенно при синергизме действия. CPAP-терапия является терапией первой линии, особенно в случаях ОАС среднетяжёлого и тяжёлого течения. Нами были специально отобраны пациенты со среднетяжёлым и тяжёлым течением ОАС имеющие метабо-

лические нарушения и артериальную гипертензию. Мы обратили на них особое внимание, поскольку такие пациенты имеют максимальные риски смертельного исхода или кардиоваскулярных осложнений и зачастую трактуются как пациенты с «рефрактерной гипертонией» не поддающиеся медикаментозной терапии. Для устранения возможных искажений получаемых результатов, нами исследовались только пациенты ОАС, ранее не получавшие терапию любых компонентов метаболического синдрома и СРАР-терапию. Важным являлась подобранная им ранее многокомпонентная медикаментозная терапия артериальной гипертензии.

Несмотря на простой дизайн, отсутствие «ослепления», плацебо контроля и рандомизации пациентов, нам удалось достичь минимального воздействия на конечный результат путём правильного формирования исследуемой и контрольной групп и применения анализа по назначенному лечению (ITT-анализ).

Наши данные полностью согласуются с рядом исследований влияния СРАР-терапии на нормализацию артериального давления у пациентов ОАС+АГ [9,10]. Механизм устранения АГ у пациентов СОАС вероятнее всего связан с устранением фрагментации сна, ночной гипоксемии и результирующей симпатической активности [41]. Эта гипотеза подтверждается и в нашем исследовании, когда проведение A-Flex терапии в течение 12-ти месяцев достоверно стабилизировало АД на целевых уровнях.

Заключение

В заключение следует заметить, что только 12-ти месячная длительно проводимая СРАР-терапия в режиме A-Flex в группе пациентов ОАС средне-тяжёлого и тяжёлого течения с устойчивой артериальной гипертензией имеет достоверное терапевтическое действие по снижению цифр систолического и диастолического артериального давления и способна уменьшить риски кардиоваскулярных событий.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

- Lombardi C1., Tobaldini E., Montano N., Losurdo A., Parati G. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. .Med. Lav. 2017 Aug 28; 108(4): 276-282. doi: 10.23749/mdl.v108i4.6427. PMID: 28853425.
- Floras J.S. Hypertension and Sleep Apnea. Can. J. Cardiol. 2015 Jul; 31(7): 889-97. doi: 10.1016/j.cjca.2015.05.003. PMID: 26112299.
- Kartali N., Daskalopoulou E., Geleris P., Chatzipantazi S., Tziomalos K., Vlachogiannis E., Karagiannis A. The effect of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure and arterial stiffness in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 2014 Sep; 18(3): 635-40. doi: 10.1007/s11325-013-0926-0. PMID: 24362941.
- Grundy S.M., Brewer H.B. Jr., Cleeman J.I., Smith S.C. Jr., Lenfant C.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation. 2004 Jan. 27; 109(3): 433-8. doi: 10.1161/01.CIR.000011245.75752.C6, PMID: 14744958.
- Kushida C.A., Littner M.R., Morgenthaler T. et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep 2005; 28: 499-521. PMID: 16171294.
- Littner M., Hirshkowitz M., Davila D., Anderson W.M., Kushida C.A., Woodson B.T., Johnson S.F., Merrill S.W. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report. Sleep. 2002 Mar 15; 25(2): 143-7. PMID: 11902424.
- Masa J.F., Jiménez A., Durán J., Capote F., Monasterio C., Mayos M., et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170: 1218-24. PMID: 15282204
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., et al. The 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertens. 2013; 31: 1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc, PMID: 23817082.
- Campos-Rodriguez F., Grilo-Reina A., Perez-Ronchel J., Merino-Sanchez M., Gonzalez-Benitez M.A., Beltran-Robles M., Almeida-Gonzalez C. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. Chest 2006; 129(6):1459-67. doi: 10.1378 /chest.129.6.1459, PMID: 16778262.
- Muxfeldt E.S., Margallo V., Costa L.M., Guimarães G., Cavalcante A.H., Azevedo J.C., de Souza F., Cardoso C.R., Salles G.F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. Hypertension 2015 Apr; 65(4): 736-42. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04852, PMID: 25601933.
- Dorkova Z., Petrasova D., Molcanyiova A., Popovnakova M., Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. Chest. 2008 Oct; 134(4): 686-92. doi: 10.1378/chest.08-0556, PMID: 18625666.



Статья получена/Article received 01.09.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
20.09.2017 г.

Е.В. Пашченко*², А.И. Чесникова¹, В.И. Кудинов¹, В.П. Терентьев¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 1, Ростов-на-Дону, Россия

² — Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница», приемное отделение, Ростов-на-Дону, Россия

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

E.V. Pashchenko*², A.I. Chesnikova¹, V.I. Kudinov¹, V.P. Terent'ev¹

¹ — State Educational Institution of Higher Professional Education "Rostov State Medical University" Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine № 1, Rostov-on-Don, Russia

² — State budgetary institution Rostov region "Rostov Regional Hospital", admission department, Rostov-on-Don, Russia

CLINICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINING THE LEVEL OF THE BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE FOR THE DIAGNOSIS OF HEART FAILURE OF COMORBID PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND THYROTOXICOSIS

Резюме

Цель: оценить клиническое значение определения уровня мозгового натрийуретического пептида для диагностики сердечной недостаточности у коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом. **Материалы и методы:** в исследование включили 111 больных в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст 58,3±5,6 лет). Все пациенты были распределены в 4 группы: основная — 25 больных с тиреотоксикозом, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса, 1-я группа сравнения — 30 пациентов с ИБС и ХСН II-III ФК, но без патологии щитовидной железы, 2-я группа сравнения — 30 пациентов с тиреотоксикозом без ИБС, 3-я группа сравнения — 26 пациентов с тиреотоксикозом и ИБС, без ХСН. В работе использовали следующие методы исследования: шкалу оценки клинического состояния, тест 6-минутной ходьбы, ЭхоКГ. Уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида определяли с помощью лабораторных наборов для иммуноферментного анализа (Biomedica, Австрия). **Результаты:** сравнительный анализ показателей шкалы оценки клинического состояния не выявил достоверной разницы в выраженности клинических симптомов ХСН у пациентов основной и 1-й группы сравнения (7,08 и 6,61 баллов соответственно, $p>0,05$). Вместе с тем толерантность к физической нагрузке у пациентов основной группы оказалась в 1,2 раза ниже, чем у пациентов 1-й группы сравнения ($p=0,01$). Сократительная способность миокарда левого желудочка у пациентов основной группы была достоверно ниже, о чем свидетельствует наименьший показатель фракции выброса левого желудочка — 40,0 (37,0; 42,0) % (при сравнении с пациентами всех групп, $p<0,001$). Уровень NT-proBNP оказался повышенным во всех сравниваемых группах, в т.ч. у пациентов с тиреотоксикозом без сочетания с ИБС и ХСН. У пациентов с ИБС и ХСН и у пациентов с ИБС и тиреотоксикозом без ХСН значения данного показателя достоверно не отличались. Наиболее высокая концентрация NT-proBNP получена в группе пациентов с сочетанием тиреотоксикоза, ИБС и ХСН ($p<0,05$). Гиперфункция щитовидной железы, по-видимому, оказывает стимулирующее влияние на секрецию натрийуретических пептидов — раннего маркера ХСН. **Выводы:** У коморбидных пациентов с тиреотоксикозом и ИБС в условиях клинически выраженной ХСН наиболее высокий уровень NT-proBNP, по-видимому, обусловлен влиянием на продукцию натрийуретического пептида как гиперфункции щитовидной железы, так и структурной перестройки

*Контакты/Contacts. E-mail: pashenckoekaterina@gmail.com

и дилатации полостей сердца, что диктует необходимость пересмотра пороговых значений серологических маркеров для своевременной диагностики сердечной недостаточности и оптимизации ведения данной категории пациентов.

Ключевые слова: натрийуретические пептиды, коморбидные пациенты, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, тиреотоксикоз

Для цитирования: Пашченко Е.В., Чесникова А.И., Кудинов В.И., Терентьев В.П. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ТИРЕОТОКСИКОЗОМ. Архив внутренней медицины. 2017; 7(5): 378-384. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-378-384

Abstract

Aim: To evaluate clinical significance of determining the level of the brain natriuretic peptide for the diagnosis of heart failure of comorbid patients with coronary heart disease and thyrotoxicosis. **Materials and methods:** 111 patients aged 45 to 65 years (average age was 58.3 ± 5.6 years) were included in the research. All the patients were divided into 4 groups: the main one consisted of 25 patients with thyrotoxicosis, coronary heart disease (CHD) and II-III functional class (FC) chronic heart failure (CHF); the 1st comparison group consisted of 30 patients with coronary heart disease and II -III FC CHF, but without thyroid dysfunction; the 2nd comparison group consisted of 30 patients with thyrotoxicosis without CHD; the 3rd comparison group consisted of 26 patients with thyrotoxicosis and coronary heart disease, without CHF. The following research methods were used in the work: the clinical state assessment scale (CSAS), the 6-minute walk test (6MWT), echocardiography. The level of the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) was determined using laboratory sets for enzyme immunoassay (Biomedica, Austria). **Results:** The comparative analysis of the CSAS indices did not reveal a significant difference in the severity of the clinical symptoms of CHF for the patients of the primary and the 1st comparison group (7.08 and 6.61, respectively, $p > 0.05$). At the same time, tolerance to physical activity for the patients of the main group was 1.2 times lower than for the patients of the 1st comparison group ($p = 0.01$). The contractility of left ventricular myocardium for the patients of the main group was significantly lower, as evidenced by the lowest left ventricular ejection fraction — 40.0 (37.0, 42.0)% (compared to patients of all comparison groups, $p < 0.001$). The level of NT-proBNP was increased in all compared groups, including the patients with thyrotoxicosis without combining with IHD and CHF. The values of this index for patients with IHD and CHF and for patients with IHD and thyrotoxicosis without CHF did not differ significantly. The highest concentration of NT-proBNP was obtained in a group of patients with a combination of thyrotoxicosis, coronary heart disease and CHF ($p < 0.05$). The hyperfunction of the thyroid body (gland), apparently, has a stimulating effect on the secretion of natriuretic peptides as the early marker of CHF. **Conclusions:** At comorbid patients with a thyrotoxicosis and an ischemic heart disease in the conditions of clinically expressed CHF the highest NT-proBNP level, apparently, is caused by influence on production of a natriuretic peptide both hyperfunction of a thyroid gland, and restructuring and a dilatation of cavities of heart, which dictates the need to revise the threshold values of serological markers for the timely diagnosis of heart failure and optimize the maintenance of this category of patients.

Key words: natriuretic peptide, coronary heart disease, chronic heart failure, thyrotoxicosis, comorbid patients

For citation: Pashchenko E.V., Chesnikova A.I., Kudinov V.I., Terent'ev V.P. CLINICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINING THE LEVEL OF THE BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE FOR THE DIAGNOSIS OF HEART FAILURE OF COMORBIID PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND THYROTOXICOSIS. Archive of internal medicine. 2017; 7(5): 378-384. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-378-384

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-378-384

NT-proBNP — N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ТТГ — тиреотропный гормон, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния

Введение

Одним из наиболее распространенных и тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний по-прежнему остается хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В широкомасштабном российском исследовании ЭПОХА-ХСН было установлено, что ХСН встречается у 7% населения страны (7,9 млн. человек), из них у 4,5% (5,1 млн. человек) отмечалась ХСН II-IV ФК [1, 2]. Наиболее частыми причинами развития и прогрессирования ХСН являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) — в 59% и в 88% соответственно [2, 3].

Одной из актуальных проблем в настоящее время является сочетание кардиоваскулярной патологии с другими заболеваниями. Число больных с коморбидными заболеваниями существенно увеличивается с возрастом и составляет от 69% среди больных

молодого возраста до 93% среди лиц средних лет и до 98% — в старшей возрастной группе [4]. Нередко у пациентов средней и старшей возрастных групп встречается сочетание ИБС и гиперфункции щитовидной железы, причем распространенность тиреотоксикоза от 0,5% (NHANES III) до 3,9% (Framingham Heart Study), чаще — у женщин (Whickham survey) [5]. Учитывая взаимное влияние гиперфункции щитовидной железы и кардиоваскулярной патологии (ИБС и ХСН), необходимо принимать во внимание их сочетание при выборе методов диагностики и определении тактики лечения.

Согласно рекомендациям ESC (2016) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, наиболее важным для ранней диагностики ХСН представляется определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-терминального фрагмента предшественника BNP (NT-proBNP), особенно в группах с сохранной

и промежуточной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [6, 7].

Несмотря на то, что данные соединения синтезируются в эквимоллярных концентрациях, на практике чаще используют определение уровня NT-proBNP в связи с его стойкостью в плазме, большей стабильностью *in vitro*, меньшей подверженностью результатов случайным колебаниям [8, 9].

Однако данные литературы последних лет свидетельствуют о том, что на уровень NT-proBNP оказывает влияние изменение уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Ряд исследователей отмечает, что повышение уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови само по себе провоцирует усиление продукции натрийуретических пептидов, в частности, BNP и NT-proBNP [10], что может привести к ошибочной гипердиагностике ХСН [11]. Уровень сывороточного NT-proBNP может увеличиться при тиреотоксикозе, независимо от наличия у пациента сердечной недостаточности, что, вероятно, связано с прямым стимулирующим действием тиреоидных гормонов [12-14]. С другой стороны, тиреотоксикоз может привести к структурным изменениям сердца, неопределяемым при обычной эхокардиографии, и эти изменения могут быть ответственны за повышение уровня NT-proBNP [15].

В некоторых работах даже предлагается исследовать уровень NT-proBNP с целью определения выраженности тиреотоксикоза и для контроля за адекватностью проводимой терапии [16]. Вместе с тем, Xiaoping Li, Xinwei Yang и соавт. (2014) в проведенном одноцентровом когортном исследовании распространенности и влияния дисфункции щитовидной железы у пациентов с кардиомиопатией на прогноз заболевания и смертность, использовали определение уровня NT-proBNP для диагностики ХСН [8, 17].

Таким образом, спорные суждения о влиянии тиреоидных гормонов на уровень NT-proBNP определяют необходимость дальнейшего изучения причин его повышения в сыворотке крови у пациентов с сочетанием ИБС и гиперфункции щитовидной железы. Вызывает интерес оценка влияния повышенного уровня тиреоидных гормонов на секрецию NT-proBNP и возможности использования данного показателя для диагностики ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза.

Цель настоящего исследования: оценить клиническое значение определения уровня мозгового натрийуретического пептида для диагностики сердечной недостаточности у коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца и тиреотоксикозом.

Материалы и методы

В исследование включили 111 больных в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $58,3 \pm 5,6$ лет), находившихся на обследовании и лечении в кардио-

логических отделениях ГБУ РО «Ростовской областной клинической больницы». Все пациенты были распределены в 4 группы: основная — 25 больных с тиреотоксикозом, ИБС и ХСН II-III ФК, 1-я группа сравнения — 30 пациентов с ИБС и ХСН II-III ФК, но без патологии щитовидной железы, 2-я группа сравнения — 30 пациентов с тиреотоксикозом без ИБС, 3-я группа сравнения — 26 пациентов с тиреотоксикозом и ИБС, без признаков ХСН.

Все пациенты с ИБС имели II-III ФК стенокардии напряжения. Диагностика и лечение ИБС и ХСН проводились в соответствии с современными стандартами и рекомендациями. Пациентам с тиреотоксикозом в стационаре была назначена стандартная терапия тиреостатиками (тиамазол в дозе 30-40 мг/сутки, с последующим снижением дозы по схеме).

Анализ клинических симптомов у пациентов с ХСН проводили с помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС, модификация Мареева В.Ю., 2000), для определения переносимости физической нагрузки использовали тест-6-минутной ходьбы.

Показатели свободного трийодтиронина (fT_3) и свободного тетрайодтиронина (fT_4), тиреотропного гормона (ТТГ) определяли радиоиммунологическим методом. Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного набора для количественного определения NT-proBNP в человеческой сыворотке или ЭДТА плазме (Biomedica, Австрия) на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит», «Дайнекс Технолоджис», США.

Критериями исключения из исследования явились: гемодинамически значимые пороки сердца (врожденные, приобретенные), перикардиты, миокардиты, инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 мес., тяжелая патология печени, почек ($СКФ < 30$ мл/мин/1,73м²), наличие ЭКС, воспалительные и инфекционные заболевания, злокачественные новообразования.

Работа одобрена локальным научным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Качественные значения представляли в абсолютных числах (n) и процентах (%), которые сравнивали по критерию χ^2 Пирсона. Для количественных переменных, распределение которых отличалось от нормального, значения представлены в виде медианы и квартилей. При сравнении более двух групп по количественному и качественному признакам использовали метод рангового анализа вариаций Краскела-Уоллиса. При сравнении двух групп по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни. Различия статистических величин признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, показателям гормонального спектра крови, ЧСС (для основной группы, 2-й и 3-й групп сравнения). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Как показали результаты исследования, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ) в группе пациентов с тиреотоксикозом без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (2-я группа сравнения) оказались достоверно ниже ($p < 0,05$) в сравнении с показателями основной группы, 1-й и 3-й групп сравнения, что, по-видимому, обусловлено более молодым возрастом пациентов и отсутствием коморбидности.

При анализе уровня тиреоидных гормонов у больных основной группы, 2-й и 3-й групп сравнения достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Однако длительность тиреотоксикоза была наибольшей у больных основной группы — $6,8 \pm 0,47$ мес., превышая данный показатель в 2,4 и 2,5 раза во 2-й и 3-й группах сравнения. Можно предположить, что причиной явилась нетипичная клиническая картина тиреотоксикоза на фоне сердечно-сосудистых заболеваний. Основными клиническими проявлениями в этой группе пациентов были: тахикардия, нарушения ритма сердца и одышка, побудившие первоначально обратиться к кардиологу.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) в основной, а также во 2-й и 3-й группах сравнения (т.е. у пациентов с тиреотоксикозом) была достоверно выше ($p = 0,001$), чем в 1-й группе сравнения, что, вероятно, явилось следствием стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на симпатическую нервную систему.

Важно подчеркнуть, что у больных основной группы, 1-й и 3-й групп сравнения преобладал III ФК стенокардии напряжения (71%; 70%; 65% соответственно), причем длительность ИБС была сопоставима во всех сравниваемых группах.

Сравнительный анализ показателей ШОКС выявил, что выраженность клинических симптомов сердечной недостаточности достоверно не различалась у пациентов основной и 1-й группы сравнения (7,08 и 6,61 баллов соответственно, $p = 0,3$). Вместе с тем толерантность к физической нагрузке оказалась наиболее низкой в основной группе. Среднее значение пройденного расстояния в основной группе составило $253,96 \pm 16,88$, что в 1,2 раза меньше, чем в 1-ой группе сравнения ($p = 0,04$). Более низкая толерантность к физической нагрузке, по-видимому, обусловлена наличием сопутствующего тиреотоксикоза у больных основной группы. Полученные данные представлены в таблице 2.

При оценке систолической функции левого желудочка обращено внимание, что значения фракции выброса (ФВ) у пациентов 2-й и 3-й групп сравнения оказались в пределах нормы (67% и 56% соответственно), однако следует отметить достоверно

более высокий показатель сократительной способности миокарда левого желудочка в группе пациентов с тиреотоксикозом по сравнению с другими группами ($p < 0,0001$), что, как известно, характерно для гиперкинетической стадии тиреотоксического поражения сердца (табл. 3).

Как известно, тиреотоксикоз способствует повышению сократительной способности миокарда, следствием чего является повышение фракции выброса левого желудочка и формирование умеренной его гипертрофии [5, 18, 19, 22, 25].

Однако согласно данным литературы, при тиреотоксикозе риск развития сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса увеличивается у пациентов с сопутствующей ИБС и артериальной гипертензией [20, 21, 22, 25]. Анализ показателей фракции выброса левого желудочка у пациентов 1-й группы сравнения и основной группы свидетельствует о снижении сократительной способности ЛЖ в условиях развития и прогрессирования ХСН. У пациентов 1-й группы сравнения, имеющих ИБС и ХСН, ФВ левого желудочка была достоверно ниже, чем во 2-й и 3-й группах сравнения ($p < 0,001$), и позволяла судить о промежуточном типе сердечной недостаточности — 47,0 (40,0; 48,0) (рекомендации ESC, 2016). Вместе с тем у пациентов с ХСН на фоне ИБС и тиреотоксикоза (основной группы) диагностирована наиболее низкая ФВ левого желудочка — 40,0 (37,0; 42,0), которая была достоверно ниже по сравнению с соответствующим показателем в группах сравнения ($p < 0,001$).

Особого внимания заслуживает анализ уровня NT-proBNP у больных анализируемых групп. Важно отметить, что у пациентов всех групп, включенных в исследование, наблюдался повышенный уровень NT-proBNP. Результат, полученный в группе пациентов с тиреотоксикозом без ССЗ, оказался наименьшим — в 2,79 раза ниже, чем у больных основной группы. Тем не менее, он превышал установленный пороговый уровень (125 пг/мл согласно рекомендациям ESC, 2016), что согласуется с данными литературы и ранее опубликованными результатами исследований, свидетельствующими о том, что избыточное количество тиреоидных гормонов влияет на концентрацию NT-proBNP [10, 14, 24].

В группе пациентов с ИБС и ХСН (1-я группа сравнения) и в группе пациентов с ИБС и тиреотоксикозом без клинически выраженной ХСН (3-я группа сравнения) уровень NT-proBNP был в 2,18 и 2,06 раза ниже по сравнению с его значением в основной группе ($p < 0,05$), но между собой показатели достоверно не отличались ($p > 0,05$), что позволяет думать о сопоставимом влиянии на концентрацию данного показателя как морфофункциональных изменений левого желудочка, так и гиперпродукции гормонов щитовидной железы.

Установлено, что уровень NT-proBNP оказался наиболее высоким у больных основной группы — 712,11 (434,27; 893,91), что, вероятно, обусловлено

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=111)
Table 1. Clinical characteristics of patients enrolled in the study (n=111)

Показатели/ Index	Группы/ Patient groups	Больные с ИБС и ХСН без патологии щитовид- ной железы (1-я группа сравнения, n=30) CHD+CHF, n=30	Больные с тирео- токсикозом в стадии деком- пенсации без ИБС и ХСН (2-я группа срав- нения, n=30) Over thyrotoxicosis without CHD,CHF n=30	Больные с ИБС, тиреотоксикозом в стадии деком- пенсации без признаков ХСН (3-я группа срав- нения, n=26) Over thyrotoxico- sis+ CHD without CHF n=26	Больные с ИБС, тиреотоксикозом в стадии деком- пенсации и ХСН (основная группа, n=25) CHD+CHF+Over thyrotoxicosis n=25
Возраст, лет/Age, years		58,0(53,0; 64,0)	45,0 (42,0;49,0) $\rho_1=0,01$	59,0 (54,0;61,0) $\rho_1=0,2$ $\rho_2<0,0001$	59,0 (56,0;62,0) $\rho_1=0,36$ $\rho_2<0,0001$ $\rho_3=0,63$
Мужчины, абс. (%) / Male, n(%)		13 (43,3)	11 (36,7)	11 (42,3)	11 (44)
Женщины, абс. (%) /Female,n(%)		17 (56,7)	19 (63,3)	15 (57,7)	14 (56)
ИМТ, кг/м ² / Body mass index (BMI),kg/m ²		27,02(25,4; 28,8)	23,9 (22,3;27,4) $\rho_1=0,01$	27,0 (26,0;28,9) $\rho_1=0,6$ $\rho_2=0,01$	26,8 (26,4;29,2) $\rho_1=0,48$ $\rho_2=0,12$ $\rho_3=0,3$
ЧСС, уд/мин/ Heart rate, bpm		74,5	95 (90;104) $\rho_1=0,001$	96 (91;106) $\rho_1=0,001$ $\rho_2=0,4$	94 (89;102) $\rho_1=0,001$ $\rho_2=0,4$ $\rho_3=0,11$
АГ, n (%) /Arterial hypertension, n(%)		20 (66,7)	21 (70)	21 (80,8)	23 (92)
1 степень АГ, n (%) /degree 1, n(%)		10 (33,3)	24 (80)	15 (57,7)	8 (32)
2 степень АГ, n (%) / degree 2, n (%)		18 (60)	6 (20)	9 (34,6)	13 (52)
3 степень АГ, n (%) / degree 3, n (%)		2 (6,7)	-	2 (7,7)	4 (16)
Длительность АГ, лет/ Duration arterial hypertension, years		4,1±0,32	Впервые выявлена (симптоматическая)	3,16±0,64	4,28±0,53
ИБС, стабильная стенокардия, n (%) / CHD, Stable angina,%		-	-	-	-
I ФК/FC		-	-	-	-
II ФК/FC		9 (30)	-	9 (34,6)	7 (28)
III ФК/FC		21 (70)	-	17 (65,4)	18 (72)
IV ФК/FC		-	-	-	-
Длительность ИБС, лет/ Duration CHD, years		5,6±0,68	-	4,28±0,92	5,4±1,1
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%) / Previous myocardial infarction, n (%)		24 (80)	-	8 (30,8)	18 (72)
ХСН / CHF n (%)		-	-	-	-
II ФК / II FC		19(63,3)	-	-	14(56)
III ФК / III FC		11(36,7)	-	-	11(44)
TTГ, мМЕ/л/ TSH, mМЕ/l		2,13 (1,64;2,57)	0,01 (0,00;0,02) $\rho_1=0,0001$	0,02 (0,01;0,02) $\rho_1=0,001$ $\rho_2=0,56$	0,01(0,00;0,04) $\rho_1=0,001$ $\rho_2=0,72$ $\rho_3=0,4$
T4 своб, пмоль/л/ fT4, pmol/l		12,8 (11,6;13,8)	35,8 (29,4;44,2) $\rho_1=0,001$	42,5 (37,3;56,7) $\rho_1=0,001$ $\rho_2=0,06$	41,2 (35,5;48,6) $\rho_1=0,001$ $\rho_2=0,07$ $\rho_3=0,43$
T3 своб, пмоль/л/ fT3, pmol/l		3,85 (3,4;4,5)	12,45 (9,8;27,3) $\rho_1=0,0001$	11,2 (9,8;13,6) $\rho_1=0,001$ $\rho_2=0,22$	15,2 (11,6;18,6) $\rho_1=0,0001$ $\rho_2=0,86$ $\rho_3=0,05$
Длительность тиреотоксикоза, (мес.) / Duration thyrotoxicosis, months		-	2,62±0,36	2,69±0,25 $\rho_2=0,4$	6,8±0,47 $\rho_2=0,002$ $\rho_3=0,001$

Примечание: ρ — достоверность различий; ρ_1 — сравнение с 1-й группой; ρ_2 — сравнение со 2-й группой; ρ_3 — сравнение с 3-й группой
Note: ρ — reliability of the differences; ρ_1 — comparison with the 1st group; ρ_2 — comparison with the 2nd group; ρ_3 — comparison with the 3rd group

Таблица 2. Результаты теста 6-минутной ходьбы и оценки клинических симптомов у пациентов с ХСН

Table 2. Test results of 6 minute walking and assessment of clinical symptoms in patients with CHF

Показатели/ Index	Группы/ Patient groups	Больные с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы (1-я группа сравнения)/ CHD+CHF, n=30	Больные с ИБС, тиреотоксикозом в стадии декомпенсации и ХСН (основная группа)/ CHD+CHF+Over thyrotoxicosis, n=25
Шкала оценки клинического состояния (ШОКС), средний балл / Clinical state assessment scale (CSAS), average grade		6,61±0,36	7,08±0,33 ρ=0,3
Дистанция 6-мин ходьбы, м/ Distance 6-min walk, m		300,32±19,12	253,96±16,88 ρ=0,01

Примечание: ρ — достоверность различий
Note: ρ — reliability of the differences

Таблица 3. Уровень NT-proBNP и значения фракции выброса левого желудочка у пациентов исследуемых групп

Table 3. The NT-proBNP level and values of ejection fraction of the left ventricular at patients of the studied groups

Пока- затели/ Index	Группы/ Patient groups	Больные с ИБС и ХСН без патологии щитовидной железы (1-я группа сравнения, n=30) CHD+CHF, n=30	Больные с тиреотоксикозом в стадии декомпенсации без ИБС и ХСН (2-я группа сравнения, n=30) Over thyrotoxicosis without CHD, CHF, n=30	Больные с ИБС, тиреотоксикозом в стадии декомпенсации без признаков ХСН (3-я группа сравнения, n=26) Over thyrotoxicosis + CHD without CHF, n=26	Больные с ИБС, тиреотоксикозом в стадии декомпенсации и ХСН (основная группа, n=25) CHD+CHF+ Over thyrotoxicosis, n=25
NT-proBNP, пг/мл/ pg/ml		326,59(253,71;456,68)	255,47(180,13;376,12) ρ ₁ =0,017	345,29(263,77;420,63) ρ ₁ =0,88 ρ ₂ =0,008	712,11(434,27;893,91) ρ ₁ <0,0001 ρ ₂ <0,0001 ρ ₃ <0,0001
Фракция выброса левого желудочка, %/ left ventricular ejection fraction, %		47,0(40,0;48,0)	67,0(60,0;70,0) ρ ₁ <0,0001	56,0(53,0;60,0) ρ ₁ <0,0001 ρ ₂ <0,0001	40,0(37,0;42,0) ρ ₁ =0,001 ρ ₂ <0,0001 ρ ₃ <0,0001

Примечание: ρ — достоверность различий; ρ₁ — сравнение с 1-й группой; ρ₂ — сравнение со 2-й группой; ρ₃ — сравнение с 3-й группой
Note: ρ — reliability of the differences; ρ₁ — comparison with the 1st group; ρ₂ — comparison with the 2nd group; ρ₃ — comparison with the 3rd group

влиянием на секрецию мозгового натрийуретического пептида как избытка тиреоидных гормонов, так и структурно-геометрических изменений левого желудочка. Полученные данные подтверждают имеющиеся в литературе спорные суждения о диагностической ценности определения уровня NT-proBNP для выявления ХСН в условиях гиперфункции щитовидной железы. По-видимому, необходим пересмотр пороговых значений серологических маркеров сердечной недостаточности (BNP, NT-proBNP) у коморбидных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и гипертиреозом.

Выводы

1. У больных тиреотоксикозом без ИБС и у больных с ИБС и ХСН без тиреотоксикоза не выявлено достоверных различий уровня NT-proBNP, что может свидетельствовать о сопоставимом влиянии на концентрацию NT-proBNP как морфофункциональных изменений в сердце, так и избыточной продукции тиреоидных гормонов.
2. Наиболее высокий уровень NT-proBNP у пациентов с тиреотоксикозом и ИБС в условиях клинически выраженной ХСН позволяет судить о влиянии на его продукцию как гиперфункции щитовидной

железы, так и структурной перестройки и дилатации полостей сердца.

3. У больных с сочетанием ИБС и манифестного тиреотоксикоза рекомендованный пороговый уровень NT-proBNP (125 пг/мл), очевидно, не может использоваться в качестве диагностического критерия ХСН.

Конфликт интересов/Conflict of interests
Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/ References:

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и соавт. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). Сердечная недостаточность. 2011; 12 (2): 63-68.
Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. et al. Veritable prevalence of CHF in the European part of Russia (EPOCHА trial, Hospital stage). Heart failure. 2011; 12(2): 63-68 [in Russian].

2. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14(7).
National recommendations of OССN, RKO and RNMOT on diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). Heart failure. 2013; 14(7) [in Russian].

3. Фролова Э.Б., Яушев М.Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности. Вестник современной клинической медицины. 2013; 6(2): 87-93. Frolova E.B., Yaushev M.F. Current understanding of Chronic heart failure. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2013; 6 (2):87-93. [in Russian]. DOI:10.20969/vskm.2013.6(2).87-93.
4. Fortin M., Bravo G. Prevalence of Multimorbidity Among Adults Seen in Family Practice. *Annals of Family Medicine*. 2005; 3(3): 223-228. DOI: 10.1370/afm.272
5. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Поражение миокарда при тиреотоксикозе: особенности течения, исходы, отдаленный прогноз. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2006; 2(4): 21-30. Shulgina V.Y., Fadeyev V., Melnichenko G. Myocardial lesion in hyperthyroidism: natural history, outcomes, prognosis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2006; 2(4):21-30. [in Russian]. DOI:10.14341/ket20062421-30
6. Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., G. F. Cleland J., J. S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)
7. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* (2016), 37: 2129-2200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
8. Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., G. F. Cleland J., J. S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Российский кардиологический журнал. 2017; (1): 7-81. DOI:10.15829/1560-4071-2017-1-7-81 Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., G. F. Cleland J., J. S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (1): 7-81. [in Russian]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
9. Голухова Е.З., Алиева А.М. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2007; 1: 45-51. Golukhova E.Z., Alieva A.M. Clinical value of natriuretic peptides detection at the patients with chronic heart failure. 2007; 1: 45-51 [in Russian].
10. DeFilippi C.R., Christenson R.H., Gottdiener J.S. et al. Dynamic cardiovascular risk assessment in the elderly: The role of repeated amino terminal pro-B-type natriuretic peptide testing. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(5): 441-450. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.069
11. Ozmen B., Ozmen D., Parildar Z. et al. Serum N-terminal-pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Journal Endocr. Res*. 2007; 32(1-2): 1-8.
12. Ertugrul D.T., Gursoy A., Sahin M. et al. Evaluation of Brain Natriuretic Peptide Levels in Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Journal of the National Medical Association*. 2008; 100(4): 401-405. DOI: 10.1016/S0027-9684(15)31272-4.
13. Kato K., Murakami H. et al. Serum concentrations of BNP and ANP in patients with thyrotoxicosis. *Endocrine Journal*. 2009; 56 (1): 17-27. DOI: 10.1507/endocrj.k08e-145
14. Pakuła D., Marek B., Kajdaniuk D. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynol Pol*. 2011; 62(6): 523-528.
15. Schultz M., Faber J. et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in different thyroid function states. *Clin Endocrinol (Oxf)*. — 2004; 60(1): 54-9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.01941.x
16. SenayArikan, AlpaslanTuzcu, DenizGokalpet al. Hyperthyroidism may affect serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels independently of cardiac dysfunction. *Clinical Endocrinology*. 2007; 67 (2): 202-207. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02861.x
17. Huang Chenggang, Chen Xiaoyan et al. Value of the NT-ProBNP in ~(131)I-Treating Patients with Hyperthyroid and Thyrotoxic Heart Disease. *Chinese Journal of Microcirculation*. 2009; 2.
18. Xiaoping Li, Xinwei Yang et al. The Prevalence and Prognostic Effects of Subclinical Thyroid Dysfunction in Dilated Cardiomyopathy Patients: A Single-Center Cohort Study. *Journal of Cardiac Failure*. 2014; 20 (7): 506-512. DOI:10.1016/j.cardfail.2014.05.002
19. Карась А.С., Обрезан А.Г. Щитовидная железа и сердце. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2009; 5(3): 37-42. Karas A., Obrezan A. Thyroid and the Heart. *Clinical and experimental thyroidology*. 2009; 5(3): 37-42 [in Russian].
20. Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Поражение сердечно-сосудистой системы при тиреотоксикозе. Сибирский медицинский журнал. 2007; 3: 9-12. Goma T.V., Chamnueva L.Yu., Orlova G.M. The affection of cardiovascular system in hyperthyroidism. *Siberian Medical Journal*. 2007; 3: 9-12 [in Russian].
21. Galli E., Pingitore A., Iervasi G. The role of thyroid hormone in the pathophysiology of heart failure: clinical evidence. *Heart Failure Reviews* 2010; 15: 155-169. DOI:10.1007/s10741-008-9126-6.
22. Biondi B., Kahaly G.J. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. *Nature Review Endocrinology*. 2010; 6: 431-443. DOI:10.1038/nrendo.2010.105.
23. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167(5): 609-618. DOI: 10.1530 / EJE-12-0627.
24. Ozmen B., Ozmen D., Parildar Z. et al. Serum N-terminal-pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Journal Endocr. Res*. 2007; 32(1-2): 1-8.
25. Pakuła D., Marek B., Kajdaniuk D. Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynol Pol*. 2011; 62(6): 523-528.
26. Biondi B., Kahaly G.J. The cardiovascular risk in thyroid dysfunction. *Thyroid international*. 2013; 3: 2-8.



Статья получена/Article received 14.07.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
20.09.2017 г.

**Н.В. Ларионова, А.М. Шутов, М.В. Мензоров,
Е.В. Ефремова*, В.В. Касалинская**

Кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

N.V. Larionova, A.M. Shutov, M.V. Menzorov, E.V. Efremova*, V.V. Kasalinskaya

Department of Therapy and Occupational Diseases, Medical Faculty, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

RISK FACTORS OF ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATION OF CHRONIC HEART FAILURE

Резюме

Цель исследования. Оценить факторы риска развития аритмий у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, частоту острого повреждения почек при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности и возможное влияние острого повреждения почек на динамику электрокардиографических показателей. **Материалы и методы.** В исследование включены 103 больных, госпитализированных по поводу острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности и выживших в течение 10 суток от момента госпитализации, которым возможно было в динамике (1 и 10 сутки) провести суточное мониторирование ЭКГ. Возраст больных составил 65 ± 10 лет. Мужчин было 64 (62%), женщин — 39 (38%). Острое повреждение почек диагностировали согласно Рекомендациям KDIGO, 2012. **Результаты.** Острое повреждение почек диагностировано у 25 (24,3%) больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Удлинение QTc более 440 мс при госпитализации с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности выявлено у 42 (41%) больных. При стабилизации состояния наблюдалось уменьшение длительности QTc. У мужчин наличие острого повреждения почек влияло на длительность интервала QTc: $475,50 \pm 31,72$ мс, против $445,16 \pm 29,67$ мс без острого повреждения почек ($p=0,02$), это влияние сохранялось на 10 день лечения. У женщин связи между наличием острого повреждения почек и длительностью QTc не установлено. При остром повреждении почек количество желудочковых экстрасистол больше как при поступлении: 622,0 (ИКР: 128,0;1488,0) экстрасистол, против 389,0 (ИКР: 42,0;1237,0) экстрасистол у больных без острого повреждения почек ($p=0,005$), так и на 10 день лечения: 501,0 (ИКР: 81,0;1150,0) экстрасистол у больных с острым повреждением почек, против 325,0 (ИКР: 70,0;1228,0) экстрасистол у больных без острого повреждения почек ($p<0,001$). На 10 день лечения у больных с синусовым ритмом сохранялись повышение индекса вариабельности QT и патологические значения показателей турбулентности сердечного ритма. Показатели вариабельности сердечного ритма, превышающие «точки разделения риска смерти» не улучшались при клинической стабилизации. **Заключение.** У больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и острым повреждением почек количество желудочковых экстрасистол больше. У больных мужского пола с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности установлено влияние острого повреждения почек на удлинение QTc более 440 мс. Несмотря на клиническую стабилизацию, у больных сохраняются аритмогенные факторы.

Ключевые слова: острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, интервал QT, скорректированный интервал QT, индекс вариабельности QT (QTc), острое повреждение почек

Для цитирования: Ларионова Н.В., Шутов А.М., Мензоров М.В., Ефремова Е.В., Касалинская В.В. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(5): 385-390. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-385-390

Abstract

The aim of the research. The aim of this study was to investigate risk factors of arrhythmias, the frequency of acute kidney injury (AKI) in patients with acute decompensation of chronic heart failure (ADCHF) and AKI impact on dynamics of electrocardiographic parameters. **Materials and methods.**

*Контакты/Contacts. E-mail: lena_1953@mail.ru

103 patients with acute decompensation of chronic heart failure who were survival on 10 hospital day were studied. Twenty-four-hour ECG recordings were performed on 1 and 10 days of hospitalization using automatic algorithm to measure QT and heart rate for analyze the arrhythmogenic factors. AKI was diagnosed according to KDIGO Guidelines (2012). **Results.** AKI was revealed in 25 (24,3%) patients with ADCHF. At admitted to the hospital the corrected interval QT (QTc) > 440 ms had 42(41%) patients with ADCHF. Stabilization of the state is characterized by shortening of the QTc interval. In men, AKI had impact on the QTc: 475,50±31,72 ms vs. 445,16±29,67 ms without AKI ($p=0,02$). This effect persists until discharge from hospital. In women, the effect of AKI on the QTc prolongation was not detected. Patients with AKI had more premature ventricular complexes: 622,0 (128,0; 1488,0) premature ventricular complexes vs. 389,0 (42,0; 1237,0) premature ventricular complexes in patients without AKI on admission ($p=0,005$), 501,0 (81,0; 1150,0) premature ventricular complexes in patients with AKI vs. 325,0 (70,0; 1228,0) without AKI ($p<0,001$) on the 10th day of treatment. In sinus rhythm revealed an increase of the index of variability of QT and pathological significance of heart rate turbulence. The values of heart rate variability, exceeding the "risk-sharing point of death" did not improve on 10 day treatment. **Conclusion.** At admitted to the hospital QTc prolongation was found in 42 (41%) patients with ADCHF. In men, the presence of AKI was associated with the QTc prolongation. Although there is clinical stabilization in patients with acute decompensated of chronic heart failure on 10 day treatment arrhythmogenic factors are saved.

Key words: acute decompensation of chronic heart failure (ADCHF), QT interval, corrected QT interval (QTc), QT variability index, acute kidney injury (AKI)

For citation: Larionova N.V., Shutov A.M., Menzorov M.V., Efremova E.V., Kasalinskaya V.V. RISK FACTORS OF ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATION OF CHRONIC HEART FAILURE. Archive of internal medicine. 2017; 7(5): 385-390. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-385-390

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-385-390

ОДХСН — острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ОПП — острое повреждение почек, ТСП — турбулентность сердечного ритма

Введение

Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) негативно влияет на прогноз больных, повышает внутригоспитальную летальность [1, 2]. Развитие острого повреждения почек (ОПП) ухудшает прогноз больных ОДХСН [3-6], вероятно, за счет перегрузки объемом, электролитных нарушений, активации симпатической нервной системы [7]. Частота ОПП у больных с ОДХСН может достигать 70%, оказывая неблагоприятное влияние на исходы заболевания [8-10]. Не исключается, что электрическая нестабильность миокарда у больных с ОДХСН может усугубляться на фоне метаболических и водно-электролитных нарушений, свойственных ОПП. Между тем, увеличение продолжительности и вариабельности QRS, повышение индекса вариабельности QT, показатели вариабельности и турбулентности сердечного ритма, отражая электрическое ремоделирование миокарда, связаны с повышением риска смерти [11, 12]. В связи с высоким риском развития желудочковых нарушений ритма Европейское общество кардиологов по предупреждению внезапной сердечной смерти и Американская ассоциация сердца рекомендуют мониторировать электрокардиографические параметры сердца у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности [13]. Между тем, электрокардиографические параметры при ОДХСН и их связь с острым повреждением почек изучены недостаточно.

Цель исследования

Оценить факторы риска развития аритмий у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ОДХСН), частоту острого повреждения почек (ОПП) при ОДХСН и возможное влияние ОПП на динамику электрокардиографических показателей.

Материалы и методы

В исследование включены 103 больных, госпитализированных в кардиологическое отделение по поводу ОДХСН и выживших в течение 10 суток от момента госпитализации, которым возможно было в динамике (1 и 10 сутки) провести суточное мониторирование ЭКГ. Возраст больных составил $64,6\pm 10,0$ лет. Мужчин было 64 (62%), женщин — 39 (38%). ОДХСН диагностировали у больных с ранее существовавшей ХСН, которым потребовалась госпитализация вследствие нарастания одышки, отеков, артериальной гипотензии, тахикардии (Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр, 2013), Рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2016), функциональный класс ХСН до этапа острой декомпенсации определяли по данным анамнеза. Характеристика больных представлена в таблице 1. Тяжесть состояния больных оценивали по шкале ШОКС в модификации В.Ю. Мареева. Всем больным определяли уровень креатинина в динамике, выполняли рентгенографию органов грудной клетки, эхокардиографию. Острое повреждение почек диагностировали согласно Рекомендациям KDIGO (KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury, 2012) [5] по динамике реального уровня креатинина крови. При повышении креатинина сыворотки $\geq 26,5$ мкмоль/л на протяжении 48 часов или в 1,5-1,9 раза от исходного уровня на протяжении 7 дней — регистрировали 1 стадию тяжести госпитального ОПП, при увеличении в 2-2,9 раза — 2 стадию, в 3 и более раза или $\geq 353,6$ мкмоль/л — 3 стадию. При снижении уровня креатинина более, чем в 1,5 раза от минимального в первые 7 дней госпитализации, диагностировали догоспитальное ОПП.

В большинстве случаев уровень креатинина до поступления в стационар был неизвестен, поэтому судить о наличии хронической болезни почек (ХБП) было трудно. Суточное мониторирование ЭКГ проводили аппаратом «Кардиотехника 04-3» (КТ 04-3, Санкт-Петербург) в день госпитализации и повторно на 10 день лечения.

Изучена продолжительность комплекса QRS, проанализированы нарушения ритма и проводимости, а также клинически значимые паузы в работе сердца. Проведен анализ турбулентности сердечного ритма. Проанализированы средние, минимальные и максимальные значения QT и скорректированного

по формуле Базетта QT (QTc), изучена дисперсия QTc. У больных с синусовым ритмом оценивались показатели вариабельности ритма сердца (QTVI) по формуле Berger [14]. Больные по уровню QTVI разделены на группы верхнего и нижнего квартиля.

Кроме этого, анализировали следующие параметры: VAR — разница между максимальным и минимальным RR (вариация), avNN — среднее значение нормальных RR, SDNN — стандартное среднеквадратичное отклонение, rMSSD — среднеквадратичное значение разности последовательных RR, pNN50 — процент нормальных RR с отклонением от предшествующего более 50 мс, SDANN стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов RR всех 5-минутных периодов за все время наблюдения, индекс SDNNi — средняя всех стандартных отклонений всех нормальных интервалов R-R для всех 5-минутных сегментов записи за все время наблюдения, TO — «начало» турбулентности, TS- «наклон» турбулентности.

У всех обследованных больных получено информированное согласие на проведение исследования. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета Центральной городской клинической больницы города Ульяновска. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 7.0. Статистическую значимость различий в зависимости от характера распределения переменных определяли по t-критерию Стьюдента или тесту Mann–Whitney. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения зависимых переменных использовали парный тест Wilcoxon. Проводили многофакторный регрессионный анализ. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты

ОПП по внутригоспитальной динамике креатинина диагностировано у 25 (24,3%) больных с ОДХСН. Госпитальное ОПП выявлено у 12 (11,7%), догоспитальное — у 13 (12,6%) больных, при этом ОПП первой стадии установлено у 23 (92%) больных, второй стадии у 1 (4%), третьей стадии у 1 (4%) больного. Больные с ОПП и без ОПП при госпитализации в стационар клинически не различались (баллы по шкале ШОКС). Индекс массы миокарда левого желудочка был больше у больных с ОПП $224,85\pm90,07$ г/м², против $174,03\pm53,68$ г/м² без ОПП ($p=0,004$). Уменьшение массы тела на фоне диуретической терапии было более выражено при догоспитальном ОПП: 6,0 (ИКР:4,6;10,6) кг, против 3,4(ИКР:2,0;5,2) кг у больных без ОПП ($p=0,002$). Установлено, что при догоспитальном ОПП уровень калия при поступлении выше (Рисунок 1), составил $4,84\pm0,64$ ммоль/л, против $4,33\pm0,54$ ммоль/л у больных без ОПП, $p=0,05$. При госпитальном ОПП уровень калия не различался: $4,37\pm0,55$ ммоль/л у больных с ОПП, против $4,38\pm0,65$ ммоль/л без ОПП, $p=0,98$.

Таблица 1. Характеристика больных с ОДХСН (n=103)
Table 1. Characteristics of patients with ADCHF (n=103)

Параметр/ Parameter	Значение/ Mean
Возраст больных, (лет)/ The age of patients, (years)	64,6±10,02
Мужчины/Male, n (%)	64 (62,1%)
Женщины/Female, n (%)	39 (37,9%)
Функциональный класс ХСН до декомпенсации/ Functional class of CHF before acute decompensation, n (%)	
– III ФК ХСН	33 (32%)
– IV ФК ХСН	70 (68%)
Этиология ХСН/ The etiology of CHF, n (%)	
– Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия/ Ischemic heart disease and Arterial hypertension	78 (75,7%)
– Пороки сердца/ Heart diseases	8 (7,7%)
– Дилатационная кардиомиопатия/ Dilated cardiomyopathy	8 (7,8%)
– Ишемическая болезнь сердца/ Ischemic heart disease	5 (4,8%)
– Артериальная гипертензия/ Arterial hypertension	4 (4%)
Перенесенный инфаркт миокарда/ Postponed myocardial infarction, n (%)	47 (45,6%)
Фибрилляция предсердий, постоянная форма/ Atrial fibrillation, permanent form, n (%)	58(56%)
Сахарный диабет (у всех пациентов — 2 типа)/ Diabetes (in all patients — 2 types), n (%)	29 (28%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе/ Acute cerebral circulatory disorder in the history, n (%)	21 (20,4%)
Хроническая обструктивная болезнь легких/ Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	36 (34,9%)
Индекс коморбидности Чарлсона, среднее значение/ The Charlson's comorbidity index, the mean	5,5±1,9
– Более 5 More than 5	48(46,6%)
Систолическое артериальное давление, (мм рт.ст.)/ Systolic blood pressure, (mm Hg)	133,9±27,1
Диастолическое артериальное давление, (мм рт.ст.)/ Diastolic blood pressure, (mm Hg)	80,9±16,6
Фракция выброса левого желудочка/ Left ventricular ejection fraction, (%)	46,6±13,9
Индекс массы миокарда левого желудочка, (г/м²)/ Mass index of left ventricular myocardium (g/m2)	180,4±61,3
Относительная толщина стенок левого желудочка/ Relative thickness of the walls of the left ventricle	0,45±0,11

Примечание: данные представлены в виде М±SD, где М — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение или в абсолютных цифрах (с указанием % от общего количества больных)
Note: the data are presented in the form M ± SD, where M is the arithmetic mean, SD is the standard deviation or in absolute figures (indicating% of the total number of patients)

На фоне лечения ингибиторами АПФ, которые получали 65,0% больных, блокаторами рецепторов ангиотензина II (23,3%), петлевыми диуретиками (98,1%), антагонистами минералокортикоидных рецепторов (84,5%), сердечными гликозидами (86,4%),

бета-адреноблокаторами (77,7%), кордароном (4,8%) состояние больных улучшилось, что подтверждено данными шкалы ШОКС в модификации В.Ю. Мареева: $10,7 \pm 2,4$ баллов при поступлении и $5,3 \pm 1,7$ баллов на 10 день лечения ($p < 0,004$). В подавляющем большинстве случаев терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов, ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II не требовала отмены препаратов, коррекция дозы проводилась с учетом уровня креатинина и калия.

При острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности уровень креатинина при поступлении выше, чем на 10 день лечения ($118,70 \pm 48,76$ мкмоль/л, против $105,35 \pm 30,03$ мкмоль/л, соответственно, $p < 0,01$). Длительность интервала QT при ОДХСН, выше, чем при клинической стабилизации: $392,44 \pm 42,23$ мс, против $379,56 \pm 37,97$ мс, соотв. ($p < 0,004$), в том числе и скорректированного интервала QT: $434,74 \pm 37,55$ мс, против $406,34 \pm 31,44$ мс, соотв. ($p < 0,004$). Удлинение QTс более 440 мс при ОДХСН выявлено у 42 (41%) больных. При этом у мужчин госпитальное ОПП влияло на продолжительность QTс: $475,50 \pm 31,72$ мс, против $445,16 \pm 29,67$ мс без ОПП ($p = 0,02$). Многофакторный регрессионный анализ у мужчин подтвердил влияние ОПП на удлинение QTс более 440 мс независимо от возраста,

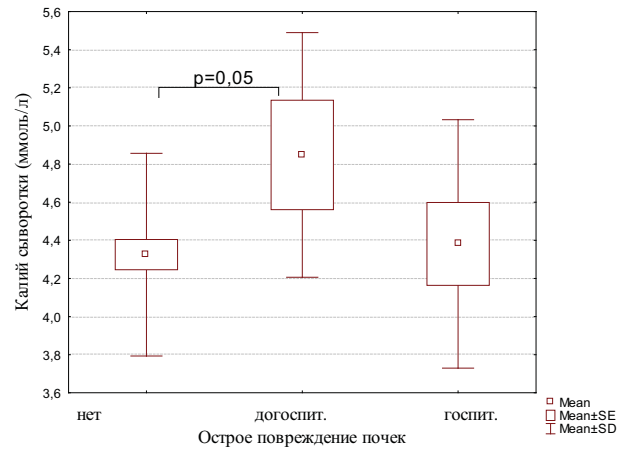


Рисунок 1. Калий сыворотки крови у больных с острым повреждением почек
Примечание: сравнивался уровень калия при поступлении у больных, не имеющих ОПП, при наличии догоспитального и госпитального ОПП
Figure 1 Potassium serum in patients with acute kidney injury
Note: the potassium level was compared at admission in patients who do not have AKI, in the presence of prehospital and hospital AKI

Таблица 2. Динамика частоты желудочковых нарушений ритма, вариабельности и турбулентности сердечного ритма у больных с ОДХСН
Table 2. Dynamics of the frequency of ventricular arrhythmias, variability and turbulence of the heart rhythm in patients with ADCHF

Признак/ Parameter	1 сутки/1 day	10 сутки/10 day	χ2	P
Желудочковая экстрасистолия одиночная/ Ventricular premature contraction single				
Количество за сутки/Total per day	426,0(88,0;1435,0)	350,0(80,0;1228,0)		0,73
Количество в час/Amount per hour	18,0(4,0;58,0)	15,5(4,0;52,0)		0,79
Днем/ during the day	224,5(43,0;948,0)	202,0(37,0;582,0)		0,44
Ночью/ During the night	207,0(37,5;651,5)	129,5(24,0;523,5)		0,62
Желудочковая тахикардия/ Ventricular tachycardia				
Количество в сутки/Number per day	1,0(1,0;2,0)	1,0(1,0;1,0)		0,23
Продолжительность, секунды/Duration, seconds	3,0(2,0;5,0)	3,0(1,0;4,0)		0,57
VAR*, мс (mc)	815,0(654,0;962,0)	739,5(623,0;945,0)		0,43
SDNN*, мс (mc)	74,0(58,0;94,0)	75,0(56,0;94,0)		0,43
менее 50 мс/less than 50 mc, n(%)	15(34,8%)	12(28,6%)	0,22	0,37
pNN50 *, %	1,0(0,0;6,0)	1,0(0,0;3,0)		0,77
менее 0,1%/less than 0,1%, n(%)	21(48,8%)	20(47,6%)	0,01	0,76
rMSSD *, мс	18,5(16,0;32,0)	18,5(13,0;27,0)		0,46
менее 15 мс/ less than 15 mc, n(%)	12(27,9%)	16(38,1%)	0,48	0,29
SDNNi *, мс	28,0(22,0;43,0)	28,5(21,0;42,0)		0,89
менее 30 мс/less than 30 mc, n(%)	25(58,1%)	23(54,7%)	0,05	0,57
SDANN *, мс	64,0(50,0;85,0)	65,0(53,0;86,0)		0,35
менее 40 мс/less than 40 mc, n(%)	17(39,5%)	14(33,3%)	0,20	0,49
TO * %	0,30 (0;0,8)	0,45 (-0,40;1,35)		0,67
более 0%/ more 0%, n(%)	28(68,3%)	23(57,5%)	0,80	0,29
TS *, мс/RR	1,6 (0,8;2,2)	2,0 (1,2;3,6)		0,09
менее 2,5мс/RR/less than 2,5mc/RR, n(%)	31(75,6%)	24(60,0%)	1,90	0,05

Примечание: Расчет произведен у больных с синусовым ритмом (n=43). Данные представлены в виде медианы и первого и третьего квартилей Me [k25%; k75%], для качественных характеристик проведен расчет χ2, принадлежность больных к группе, чьи значения превышают «точки разделения риска смерти» приведена в абсолютных цифрах и %
Note: The calculation was performed in patients with sinus rhythm (n = 43). Data are presented in the form of a median and the first and third quartiles Me [k25%; K75%], for qualitative characteristics, the calculation of χ2 was carried out, the affiliation of patients to the group whose values exceed the “points of sharing the risk of death” is given in absolute figures and%

гипертрофии левого желудочка, фракции выброса левого желудочка и динамики массы тела в период госпитализации ($\text{Beta}=0,27$, $\rho=0,03$), это влияние прослеживалось до выписки из стационара ($\text{Beta}=0,40$, $\rho=0,002$). У женщин аналогичной связи между ОПП и удлинением QTc не выявлено. Динамика частоты желудочковых нарушений ритма, вариабельности и турбулентности сердечного ритма у больных с ОДХСН представлена в Таблице 2.

Анализ желудочковой экстрасистолии в зависимости от наличия или отсутствия ОПП показал, что частота желудочковых экстрасистол была больше как при поступлении: 622,0 (ИКР: 128,0;1488,0) экстрасистол, против 389,0 (ИКР: 42,0;1237,0) экстрасистол соотв. ($\rho=0,005$), так и при клинической стабилизации на 10 день лечения: 501,0 (ИКР: 81,0;1150,0) экстрасистол у больных ОПП, против 325,0 (ИКР: 70,0;1228,0) экстрасистол у больных без ОПП ($\rho<0,004$).

Вариабельность сердечного ритма, точки разделения смерти не различались при госпитализации с ОДХСН и клиническом улучшении, патологические значения TO и TS сохранялись на 10 день лечения, несмотря на клиническое улучшение.

Положительная динамика QT и QTc при клинической стабилизации сопровождается повышением индекса вариабельности QT-QTVI: $-0,99\pm 0,43$, против $-1,15\pm 0,40$ при поступлении ($\rho=0,03$). На 10 день лечения систолическое давление в легочной артерии у больных с QTVI верхнего квартиля было выше: $52,43\pm 21,84$ мм рт. ст., против $38,02\pm 15,39$ мм рт. ст. в группе нижнего квартиля ($\rho=0,03$). Различий QTVI у больных с ОПП и без ОПП не выявлено.

Обсуждение

Несмотря на клиническое улучшение к 10 дню лечения, подтвержденное положительной динамикой по шкале ШОКС, у больных с ОДХСН сохраняется высокий аритмогенный потенциал. Выявленные патологические значения вариабельности и турбулентности сердечного ритма были устойчивыми, не претерпевали существенных изменений, количество больных, чьи значения превышали «точки разделения риска смерти» при клинической стабилизации не уменьшилось, количество желудочковых нарушений ритма также осталось без изменений. Более того, отмечено повышение QTVI вариабельности на 10 день лечения. Увеличение QTVI указывает на высокий риск внезапной сердечной смерти, поэтому определение QTVI полезно при стратификации риска внезапной смерти [12, 15-16]. Изменения QTVI отражают нарушения реполяризации миокарда независимо от этиологии заболевания и установлены при патологии миокарда различного генеза [11].

Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии, гипертрофической кардиомиопатии является фактором риска внезапной смерти [17, 18]. Изменения QTVI коррелируют с выраженностью гипертрофии левого желудочка [19]. Нами установлена положительная связь QTVI с величиной индекса массы миокарда левого желудочка.

R. Berger et al. [14], показали, что высокие показатели QTVI характерны для тяжелого течения хронической сердечной недостаточности. Авторами установлено увеличение вариабельности QT по мере ухудшения функционального класса ХСН. Вместе с тем, показано, что определение QTVI может быть полезным даже у больных с умеренной систолической дисфункцией левого желудочка [12]. Обследованные нами больные до декомпенсации имели III, IV функциональный класс хронической сердечной недостаточности. Нами не выявлено значимой динамики показателей вариабельности сердечного ритма на фоне ОДХСН и при клинической стабилизации. Обращают на себя внимание показатели турбулентности сердечного ритма (ТСР). Данные о прогностической ценности ТСР у больных с декомпенсацией сердечной недостаточности ограничены. Два больших исследования (UK-Heart и MUSIC) были проведены с целью выявления прогностической ценности ТСР у пациентов с мягкой и умеренной степенью сердечной недостаточности ишемической и не ишемической этиологии. В исследовании UK-HEART (United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk) отклонение TS явилось независимым предиктором декомпенсации ХСН [20]. В исследовании MUSIC показана прогностическая ценность TS в прогнозировании смерти при сердечной недостаточности, а также внезапной смерти [21]. Нами установлено, что ОДХСН сопровождается отклонениями как TO, так и TS, то есть характеризуется тотальной редукцией параметров ТРС и сохраняется при клинической стабилизации состояния. Увеличение вариабельности QT на фоне клинического улучшения может быть связано с активной диуретической терапией, использованием сердечных гликозидов [11].

Влияние QTc на прогноз больных с сопутствующей патологией почек изучалось в ряде исследований. В Cardiovascular Health Study установлено, что у больных старше 65 лет удлинение интервалов PR и QTc связано с повышением риска сердечной и общей смертности [7, 19]. Нами выявлена связь ОПП с удлинением QTc у мужчин в день госпитализации с ОДХСН. У больных с ОПП количество желудочковых нарушений ритма больше как при поступлении, так и при клинической стабилизации.

Таким образом, у больных с ОДХСН наблюдается высокий аритмогенный потенциал не только в день госпитализации, но и на протяжении всего госпитального периода, особенно при наличии острого повреждения почек.

Заключение

При острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности наблюдается увеличение продолжительности интервала QT и скорректированного QT. При стабилизации состояния отмечается уменьшение продолжительности QTс, при увеличенной вариабельности QT и редукции турбулентности ритма сердца. При этом у больных с ОПП количество желудочковых экстрасистол достоверно больше. У мужчин с ОДХСН прослеживается связь между ОПП и удлинением QTс более 440 мс.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность. 2013; 7(81): 379–472.
Mareev V.Ju., Ageev F.T., Arutjunov G.P., et al. National guidelines of OSSN, RSC and RNMOТ for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Russian Heart Failure Journal. 2013; 7(81): 389–472 [in Russian].
2. Ponikowski A., Stefan D., Héctor Bueno A., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC), Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal. 2016; 37: 2129–2200.
3. Bock J.S., Gottlieb S.S. Cardiorenal Syndrome: New Perspectives. Circulation. 2010; 121: 2592–2600.
4. De Luca L., Fonarow G.C., Adams K.F. Jr et al. Acute heart failure syndromes: clinical scenarios and pathophysiologic targets for therapy. Heart Fail Rev. 2007; 12(2): 97–104.
5. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012; 120(4): c179–84. doi: 10.1159/000339789.
6. Mehta R.L., Kellum J.A., Shah S.V. et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007; 11(2): R31.
7. Ronco C., Haapio M., House A., et al. Cardiorenal syndrome. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 52: 1527–1539.
8. Zhou Q, Zhao C, Xie D, et al. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes. BMC Nephrol. 2012 Jul 2; 13:51. doi: 10.1186/1471-2369-13-51.
9. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, et al. Prognostic impact of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure. Circ J. 2013; 77(3): 687–696. doi:10.1253/circj.cj-12-0994.
10. Мензоров М.В., Шутов А.М., Макеева Е.Р., и др. Острое повреждение почек у больных с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Клиницист. 2013; 2: 29–33. DOI:10.17650/1818-8338-2013-2-29-33.
Menzorov M.V., Shutov A.M., Makeeva E.R., et al. Acute kidney injury in patients with acute decompensation of chronic heart failure. The Clinician 2013; 2: 29–33. DOI:10.17650/1818-8338-2013-2-29-33 [in Russian].
11. Haigney M.C., Zareba W., Gentlesk P.J. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II investigators QT interval variability and spontaneous ventricular tachycardia or fibrillation in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial [MADIT] II. Journal of the American College of Cardiology. 2004; 44: 1481–1487.
12. Piccirillo G., Magri D., Matera S. QT variability strongly predicts sudden cardiac death in asymptomatic subjects with mild or moderate left ventricular systolic dysfunction: a prospective study. European Heart Journal. 2007; 28: 1344–1350.
13. Silvia G., Blomström-Lundqvist C., Borggreffe M., ESC 2015 Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2015; 36: 2793–2867.
14. Berger R.D., Kasper E.K., Baughman K.L. Beat-to-beat QT interval variability. Novel evidence for repolarization lability in ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. Circulation. 1997; 6: 1557–1565.
15. Straus S.M., Kors J.A., De Bruin M.L. et al Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 362–367.
16. Chugh S.S., Reinier K., Singh T. Determinants of Prolonged QT Interval and Their Contribution to Sudden Death Risk in Coronary Artery Disease The Oregon Sudden Unexpected Death Study. Circulation 2009; 119: 663–670.
17. Гимаев Р.Х., Рузов В.И., Разин В.А. Нарушение электрофизиологических свойств миокарда у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. Клиническая медицина. 2012; 90(2): 35–39.
Gimaev R.Kh., Ruzov V.I., Razin V.A. Disturbance of electrophysiological properties of the myocardium in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. Klinicheskaya meditsina. 2012; 90 (2): 35–39 [in Russian].
18. Рузов В.И., Гимаев Р.Х., Разин В.А., и др. Структурно-функциональное состояние миокарда и показатели сигнал-усредненной электрокардиограммы у больных гипертонической болезнью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4(6-2): 21–26.
Ruzov V.I., Gimaev R.Kh., Razin V.A., et al. Structural and functional state of the myocardium and indicators signal-averaged electrocardiogram in patients with hypertension. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2005; 4(6-2): 21–26 [in Russian].
19. Tereshchenko L.G., Cygankiewicz I., McNitt S. Predictive value of beat-to-beat QT variability index across the continuum of left ventricular dysfunction: competing risks of noncardiac or cardiovascular death and sudden or nonsudden cardiac death. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2012; 5: 719–727.
20. Moore R.K., Groves D.G., Barlow P.E. Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure. European Journal of Heart Failure. 2006; 8: 585–590.
21. Cygankiewicz I., Zareba W., Vazquez R. Heart rate turbulence predicts all-cause mortality and sudden death in congestive heart failure patients. Heart Rhythm. 2008; 5: 1095–1102.

A

Статья получена/Article received 05.04.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
21.08.2017 г.

Е.В. Шелеско, О.С. Зайцев, Н.А. Черникова*

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный научно-практический центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СПОНТАННОЙ ПНЕВМОЦЕФАЛИИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ НЕТРАВМАТИЧЕСКОЙ НАЗАЛЬНОЙ ЛИКВОРЕИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

E.V. Shelesko O.S. Zaitsev N.A. Chernikova*

Federal State Autonomous Institution «National Scientific and Practical Center of Neurosurgery named after academician N.N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

A RARE CASE OF SPONTANEOUS PNEUMOCEPHALUS AS A COMPLICATION OF NONTRAUMATIC CEREBROSPINAL FLUID RHINORRHEA. AN EVIDENCE-BASED REVIEW

Резюме

Термин пневмоцефалия используется для обозначения попадания воздуха в полость черепа. Пневмоцефалия связана с несколькими этиологическими факторами, такими как травмы головы, хирургические вмешательства, инфекции и новообразования. В среднем частота посттравматической пневмоцефалии колеблется в пределах 0,5-1% от всех травм черепа. При спонтанной назальной ликворее пневмоцефалия отмечается крайне редко. Клинические проявления пневмоцефалии зависят от локализации и объема воздуха в полости черепа. Наиболее часто встречаются и описаны такие симптомы как головная боль, «шум плеска», ринорея и оторрея, менингизм, нарушение функции черепно-мозговых нервов, эпилептические приступы, коллаптоидные состояния, психопатологическая симптоматика.

В данной статье мы приводим случай эффективного лечения спонтанной назальной ликвореи, осложнившейся пневмоцефалией и менингитом. Пациентка М. 57 лет поступила в НН ПЦН им. ак. Н.Н. Бурденко в отделение нейротравмы в тяжелом состоянии. Анамнез заболевания: Год назад стала отмечать истечение прозрачной жидкости из левого носового хода, которое периодически спонтанно прекращалось, затем снова рецидивировало. За 2 месяца до поступления стала отмечать головные боли, повышение температуры, тошноту, рвоту. При поступлении: состояние тяжелое, уровень сознания: оглушение. Отмечается ригидность затылочных мышц. На СКТ головного мозга определяются деструктивные изменения в задней стенке основной пазухи, с наличием экссудативного компонента в левых отделах основной пазухи, решетчатого лабиринта, задних отделов левой верхнечелюстной пазухи. В желудочковой системе, базальных цистернах, передних отделах лобных долей определяется скопление воздуха. Под общим наркозом произведена операция «Эндоскопическая эндоназальная пластика сложного дефекта основания черепа в области клиновидной пазухи слева под контролем навигационной системы». Во время операции произведена люмбальная пункция и субдурально введено 1,0 мл 5% р-ра Флуоресцеина натрия. После операции ликворея полностью прекратилась, перед выпиской было достигнуто полное разрешение пневмоцефалии.

Ключевые слова: Пневмоцефалия, назальная ликворея, флуоресцеин натрия психопатологическая симптоматика при пневмоцефалии, хирургия основания черепа

Для цитирования: Шелеско Е.В., Зайцев О.С., Черникова Н.А. РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СПОНТАННОЙ ПНЕВМОЦЕФАЛИИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ НЕТРАВМАТИЧЕСКОЙ НАЗАЛЬНОЙ ЛИКВОРЕИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(5): 391-397. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-391-397

*Контакты/Contacts. E-mail: chernikhope@gmail.com

Abstract

Pneumocephalus is defined as intracranial air. Pneumaticcephaly is associated with several etiological factors, such as head injuries, surgical interventions, infections and neoplasms. On average, the incidence of posttraumatic pneumocephaly fluctuates between 0.5-1% of all skull injuries. Spontaneous pneumocephalus without cerebrospinal fluid leak is very rare. Clinical manifestations of pneumocephaly depend on the location and volume of air in the cranial cavity. The most common and described symptoms are headache, "splashing sound", rhinorrhea and otorrhea, meningism, dysfunction of cerebrospinal nerves, epileptic seizures, collaptoid states, psychiatric symptoms.

In this article we report an effective treatment of spontaneous cerebrospinal fluid leak, complicated by pneumocephaly and meningitis.

A 57-year-old patient was admitted to National Scientific and Practical Center of Neurosurgery named after academician N.N. Burdenko in the department of neurotrauma in a serious condition. Medical history: One year ago the patient began to notice the flow of clear fluid from the left nasal passage, which periodically spontaneously ceased, then again recurred. Two months before admission she noticed headaches, fever, nausea, vomiting. Objective data on admission: serious condition, level of consciousness: stunning, drowsiness, lethargy. There is stiff neck. The SCT of the brain shows destructive changes in the posterior wall of the main sinus, with the presence of the exudative component in the left parts of the main sinus, the latticed labyrinth, the posterior parts of the left maxillary sinus. In the ventricular system, basal cisterns, anterior sections of the frontal lobes, the accumulation of air is determined. Under general anesthesia, the operation "Endoscopic endonasal plastic of a complex skull base defect in the region of the sphenoid sinus on the left under the control of the navigation system" was performed. There was subdural injection of 1.0 ml of 5% of Fluorescein sodium. CSF rhinorrhea stopped completely after the surgery with complete resolution of pneumocephalus before discharge.

Key words: *Pneumocephalus; Cerebrospinal fluid leak, Fluorescein, psychopathological symptomatology in pneumocerephaly skull base surgery*

For citation: Shelesko E.V., Zaitsev O.S., Chernikova N.A. A RARE CASE OF SPONTANEOUS PNEUMOCEPHALUS AS A COMPLICATION OF NONTRAUMATIC CEREBROSPINAL FLUID RHINORRHEA. AN EVIDENCE-BASED REVIEW. Archive of internal medicine. 2017; 7(5): 391-397. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-391-397

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-391-397

Введение

Термин пневмоцефалия используется для обозначения попадания воздуха в полость черепа. Пневмоцефалия связана с несколькими этиологическими факторами, такими как травмы головы, хирургические вмешательства, инфекции и новообразования. Чаще всего это состояние возникает при травматических повреждениях костных и мягкотканых структур основания и свода черепа и как осложнение эндоскопических эндоназальных вмешательств [1]. В среднем частота посттравматической пневмоцефалии колеблется в пределах 0,5-1% от всех травм черепа. При спонтанной назальной ликворе пневмоцефалия отмечается крайне редко, так как для ее возникновения дефект должен быть больших размеров [2].

В патогенезе пневмоцефалии играют роль два основных механизма. Первый описан в литературе как теория «воздушного клапана» (ball-valve), когда при экстракраниальном повышении давления (сморкание, чихание, любые нагрузочные пробы, изменение атмосферного давления при альпинизме, во время полетов, и во время подводного плавания) через поврежденную твердую мозговую оболочку происходит проникновение воздуха в полость черепа. Второй механизм заключается в том, что при профузной назальной ликворее в полости черепа создается отрицательное давление и через имеющийся дефект воздух поступает интракраниально в объеме, пропорциональном потерянной ликвору (авторы называют этот механизм «перевернутая бутылка» или «эффект сифона»). По этому же меха-

низму пневмоцефалия может развиваться у пациентов с установленным вентрикуло-перитонеальным шунтом.

При наличии «клапанного механизма» создаются условия для накопления воздуха в интракраниальном пространстве и развитию «напряженной» пневмоцефалии [3, 4]. Развивающийся на этом фоне острый синдром внутричерепной гипертензии может привести к ущемлению таких жизненно важных структур, как ствол головного мозга. Также имеется высокая вероятность попадания инфекции в полость черепа, что приводит к развитию менингита и других воспалительных осложнений [5].

Клинические проявления пневмоцефалии зависят от локализации и объема воздуха в полости черепа. Наиболее чаще встречаются и описаны такие симптомы как головная боль, «шум плеска», ринорея и оторрея, менингизм, нарушение функции черепно-мозговых нервов, гемипарез, отек диска зрительного нерва, эпилептические приступы, коллаптоидные состояния, психопатологическая симптоматика [6]. Диагностика пневмоцефалии осуществляется по данным КТ, МРТ.

Для лечения пневмоцефалии используют как консервативные, так и хирургические методы. Выбор тактики зависит от вида, этиологии и объема попавшего в полость черепа воздуха.

В данной статье мы приводим случай эффективно-го лечения спонтанной назальной ликвореи, осложнившейся пневмоцефалией и менингитом.

Описание клинического случая

Пациентка М. 57 лет поступила в НН ПЦН им. ак. Н.Н. Бурденко в отделение нейротравмы в тяжелом состоянии.

Анамнез жизни: детские инфекции, с 40 лет гипертоническая болезнь III ст., 3 ст., риск 4. Черепно-мозговые травмы и аллергические реакции отрицает.

Анамнез заболевания: Год назад стала отмечать истечение прозрачной жидкости из левого носового хода, которое периодически спонтанно прекращалось, затем снова рецидивировало. За 2 месяца до поступления стала отмечать головные боли, повышение температуры, тошноту, рвоту.

Госпитализирована по месту жительства. По данным СКТ головного мозга — выраженная пневмоцефалия. Произведена операция «эндоназальное закрытие ликворной фистулы клеевой композицией Онух». Проведен курс антибактериальной терапии. Через 8 дней после операции отмечено ухудшение состояния в виде снижения уровня бодрствования, в связи с чем выполнена вентрикулопункция не оказавшая какого-либо эффекта. Экстренно госпитализирована в НН ПЦН им. ак. Н.Н. Бурденко.

При поступлении: состояние тяжелое, уровень сознания: оглушение. Вяла, сонлива. На вопросы не отвечает. Простые инструкции выполняет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 140/80 мм.рт.ст. Стул и диурез не контролирует. Отмечается ригидность затылочных мышц. Объем движений в конечностях не ограничен. Рефлексы средней живости с обеих сторон. Не может стоять. Имеется ушитая рана в правой лобной области после вентрикулопункции.

ЛОР-осмотр: признаков назальной ликвореи нет.

На СКТ головного мозга определяются деструктивные изменения в задней стенке основной пазухи, с наличием экссудативного компонента в левых отделах основной пазухи, решетчатого лабиринта, задних отделах левой верхнечелюстной пазухи. В желудочковой системе, базальных цистернах, передних отделах лобных долей определяется скопление воздуха. В правой лобной области — костный дефект, вероятнее всего послеоперационного генеза. Желудочковая система не расширена, за исключением передних рогов боковых желудочков, в которых отмечается скопление воздуха. Конвекситальные субарахноидальные пространства не расширены. Срединные структуры не смещены. Базальные цистерны прослеживаются (Рисунок 1, 2, 3).

В анализе крови при поступлении лейкоцитоз $10,31 \cdot 10^9/\text{л}$ СОЭ 17 мм/ч.

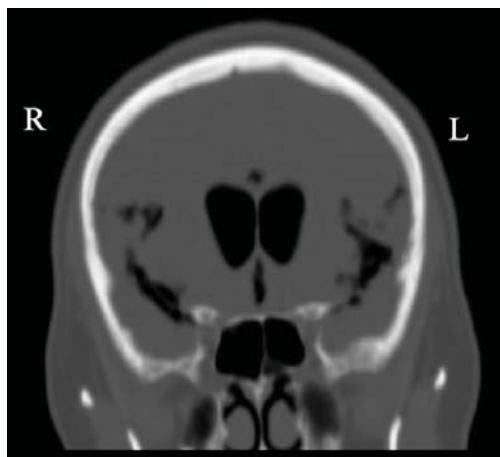


Рисунок 1. КТ головного мозга (фронтальная проекция)
Figure 1. CT of the brain (frontal projection)

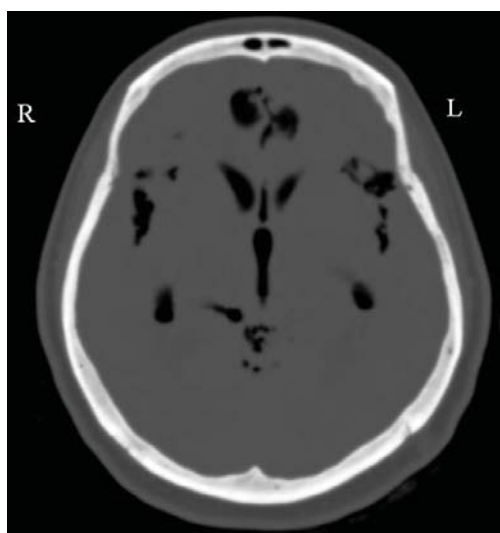


Рисунок 2. КТ головного мозга (аксиальная проекция)
Figure 2. CT of the brain (axial projection)



Рисунок 3. СКТ головного мозга (сагиттальная проекция). Стрелкой указан костный дефект
Figure 3. CT of the brain (sagittal projection). An arrow indicates a bone defect

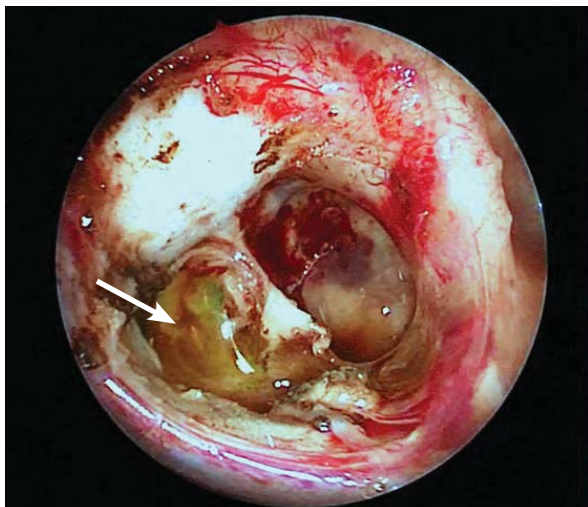


Рисунок 4, 5. Дефект в клиновидной пазухе
Figure 4, 5. Defect in the sphenoid sinus

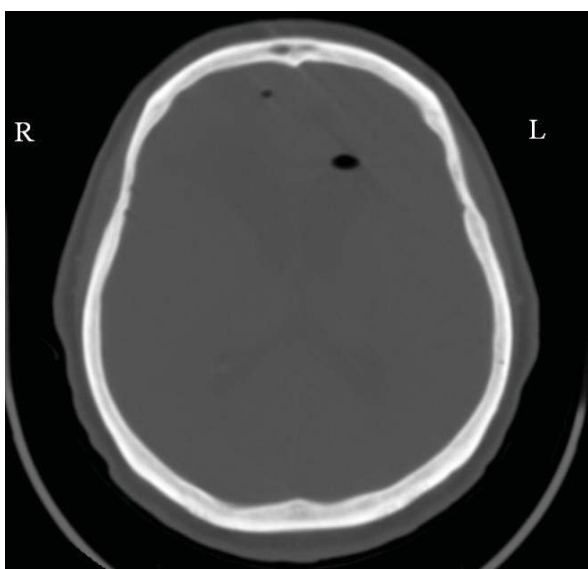


Рисунок 6. КТ 2-е сутки после операции
(аксиальная проекция)
Figure 6. CT scan 2 days after surgery (axial projection)

Клинический диагноз: Сложный дефект основания черепа. Спонтанная рецидивирующая назальная ликворея. Массивная пневмоцефалия.

Ход лечения

Под общим наркозом произведена операция «Эндоскопическая эндоназальная пластика сложного дефекта основания черепа в области клиновидной пазухи слева под контролем навигационной системы». Согласие родственников пациентки на проведение лечения получено. Во время операции произведена люмбальная пункция. При этом ликвора не получено, что расценено как «сухая люмбальная пункция» и субдурально введено 1,0 мл 5% р-ра Флуоресцеина натрия. Побочных эффектов при введении и во время операции не наблюдалось. В области задней стенки клиновидной пазухи определялся карман с двумя отсеками. В левом из них после удаления слизистой обнажился костный дефект 1 мм в диаметре, из которого с пульсацией выделялся окрашенный ликвор (рисунок 4, 5).

При контроле навигационной системы дефект совпал с данными КТ. Пластика осуществлялась фрагментами аутофасции и аутожира, взятых из области средней трети левого бедра, фиксировалась фибрин-тромбиновым клеем «Ивисел».

В послеоперационном периоде в 1-е сутки состояние оставалось тяжелым. Уровень сознания оглушение. Ригидность затылочных мышц. Симптом Кернига — сомнительный. Температура 38,5. В общем анализе крови лейкоцитоз 18,40, СОЭ 14. Общий анализ ликвора: мутный, белок 1,07%, цитоз 487/3, лимфоцитов 36%, нейтрофилов 58%. В биохимическом анализе крови С-реактивный белок 106,4. Больной проводилась массивная антибактериальная, противовоспалительная гипосенсибилизирующая и дезинтоксикационная терапия. Назначен ванкомицин 1 г 2 р/д и Дорипрекс по 1 г 3 р/д в течение 2 нед.

По данным КТ на 2-е сутки после операции отмечено исчезновение воздуха в базальных цистернах со значительным уменьшением в желудочковой системе и лобной области. Боковые желудочки расширены, преимущественно в передних отделах (Рисунок 6).

Осмотр психиатра: со слов медперсонала и родственников у пациентки отмечались эпизоды беспокойства, вынимала кубитальный катетер. Лежит в постели, на обращенную речь реагирует, поворачивает голову в сторону собеседника. Контакт с пациенткой затруднен. После неоднократных просьб удается добиться односложных ответов на некоторые вопросы. Во время беседы пациентка периодически начинает смеяться, не может объяснить причину смеха. Не мо-

Таблица 1. Общий анализ ликвора в динамике и биохимический анализ ликвора в динамике

Table 1. General analysis of cerebrospinal fluid in dynamics and biochemical analysis of cerebrospinal fluid in dynamics

Послеопераци- онный период/ Postoperative period	Белок/ Protein	Цитоз/ Cytosis	Цвет/ Color	Прозрачность/ Transparency	Осадок/ Deposit	Лимфоциты/ Lymphocytes	кол-во нейтро- филов/ Number of neutrophils	Глюкоза/ Glucose	Лактат/ Lactate
2-е сутки/2 nd day	1,07‰	484/3	роз./ pink	мутн./ cloudy	б.кр./ white-red	36%	58%	1,2	5,1
5-е сутки/5 th day	1,36‰	428/3	сл.ж./sl. yellow	полн./full		82%	18%	1,9	3,8
10-е сутки/10 th day	1,68‰	71/3	сл.ж./sl. yellow	сл.м./w.c.	еле кр./ barely red	63	7	2,0	3,1
15-е сутки/15 th day	0,59‰	17/3	еле ж./ barely yellow	полн./full		16		2,1	3,0

жет вспомнить текущий год, месяц, число. Считает, что находится в доме культуры. Заключение: спутанность на фоне регресса аспонтанности.

На фоне проводимой терапии в течение 16 дней состояние пациентки значительно улучшилось: нормализовалась Т тела, соматически и неврологически стабильна. Менингеальные знаки отсутствуют. Ходит с поддержкой. При ЛОР-осмотре признаков назальной ликвореи нет. Осмотр психиатра: пациентка вышла из состояния угнетенного сознания, регрессировала аспонтанность но, сохраняется дезориентация. Инструкции четко выполняет. Клинические показатели в норме.

Динамика показателей ликвора представлена в таблице 1.

При КТ перед выпиской отмечается отсутствие воздуха в базальных цистернах, желудочковой системе и лобной области. Базальные цистерны не деформированы, субарахноидальные пространства не расширены.

Пациентка выписана под наблюдение в поликлинику по месту жительства.

Обсуждение

В данном наблюдении представлен случай редко встречающейся спонтанной пневмоцефалии Термин «спонтанная пневмоцефалия» применяется к состоянию, когда воздух накапливается интракраниально независимо от какой-либо причины: опухоли, инфекции, воспаления, хирургического вмешательства или травмы [7]. У данной пациентки пневмоцефалия развилась на фоне спонтанной назальной ликвореи. Вероятнее всего в патогенезе имел место механизм «перевернутой бутылки» или «эффект сифона», когда при длительной профузной назальной ликворее в полости черепа создалось отрицательное давление и через имеющийся дефект воздух поступал интракраниально. Интерес в дан-

ном случае представляет маленький размер дефекта (1мм) и факт прекращения повышенной продукции ликвора в ответ на его хроническую потерю, как это обычно происходит у других пациентов с назальной ликвореей.

Наращение пневмоцефалии с соответствующей клинической симптоматикой развивалось у данной пациентки в течение 2 мес. Из основных симптомов отмечается головная боль, тошнота, рвота, повышение температуры тела с последующим угнетением сознания. Интерес представляет динамика психопатологической симптоматики у нашей пациентки. В предоперационном периоде отмечалась аспонтанность, вялость, сонливость, блокада произвольной активности, выполнение лишь простых инструкций без других проявлений контакта, невозможность самостоятельной ходьбы. После операции аспонтанность регрессировала и сменилась эпизодами беспокойства, расширился контакт, стало возможным добиться односложных ответов на вопросы. Однако на фоне этих позитивных изменений обнаружилась дезориентировка в окружающем (так, на вопрос о местонахождении больная ответила, что пребывает «в доме культуры») и появился насильственный смех, возникновение которого, возможно, свидетельствует о раздражении подкорковых структур, наступившем вслед за их угнетением. Через неделю спутанность несколько регрессировала, пациентка стала ходить с поддержкой, но оставалась дезориентированной.

Таким образом, на фоне регресса пневмоцефалии отмечена позитивная динамика в психическом статусе в виде регресса угнетенного сознания с аспонтанностью, переходу к следующему этапу восстановления психической деятельности — состоянию дезинтегрированного сознания.

Необходимо отметить роль эндолюмбального введения Флуоресцеина натрия 10% во время операции. Удалось не только подтвердить наличие ликвореи, что учитывая пневмоцефалию и так было известно, но и правильно локализовать место дефекта,

Таблица 2. Резюме случаев спонтанной пневмоцефалией
Table 2. Summary of cases with spontaneous pneumocephalus

Авторы/Authors	Возраст/Age	Пол/ Gender	Локализация дефекта/ Defect localization	Предрасполагающие факторы/ Predisposing causes	Симптомы/ Symptoms	Психические нарушения/ Mental disorders	Гиперпневматизация пазух/ Hyperpneumatization of sinuses	Сопутствующие состояния/ Concomitant conditions	Лечение/ Treatment	Применение Флюоресцина/ Application of Fluorescein
B. T. Wakefield [8]	28	М	Клиновидная пазуха/ Sphenoidal sinus	Кашель чихание/ Cough Sneezing	Головные боли/ Headaches	Спутанность сознания/ Confused mental state	-	Аллергический ринит/Allergic rhinitis	Хирургическое/ Surgical treatment	-
G Mirone [9]	50	М	Клетки решетчатого лабиринта/ Ethmoid sinuses	Проба Вальсальвы/ Valsalva's manoeuvre	Потеря сознания/ Loss of consciousness	Показатель MMSE 15 из 30 ¹ / MMSE 15 out of 30 ¹	-	Обсессивно-компульсивный синдром/ Obsessive-compulsive disorder	Хирургическое/ Surgical treatment	-
Lee et al. [10]	31	М	Лобная и клиновидная пазухи/Sinus of scull and sphenoidal sinus	-	Головные боли, тошнота/ Headaches, nausea	-	+	-	Консервативное/ Conservative treatment	-
Chong Yoon Park [11]	35	М	Лобная пазуха/Sinus of scull	Сморкание/ Nose blow	Головная боль/ Headache	-	+	-	Консервативное/ Conservative treatment	-
Mona Shete [12]	61	Ж	Клиновидная пазуха/ Sphenoidal sinus	Баротравма/ Barotrauma	Головная боль, тошнота, рвота/ Headache, nausea, vomiting	Дезориентация, спутанность сознания/ Disorientation, confused mental state	+	Менингит/ Meningitis	Хирургическое/ Surgical treatment	+
Kim et al. [13]	62	Ж	-	-	Головные боли/ Headaches	Дезориентация, спутанность сознания/ Disorientation, confused mental state	-	Менингит/ Meningitis	Консервативное/ Conservative treatment	-
Elham Pishbin [14]	51	Ж	Клиновидная пазуха/ Sphenoidal sinus	Кашель/ Cough	Головные боли, тошнота/ Headaches, nausea	-	-	-	Консервативное/ Conservative treatment	-
Murad Baba [15]	51	Ж	Клиновидная пазуха/ Sphenoidal sinus	Чихание/ Sneezing	Головные боли/ Headaches	-	+	Ликворея Идиопатическая внутричерепная гипертензия/ Liquorrhea Idiopathic intracranial hypertension	Хирургическое/ Surgical treatment	+
Наш случай/ Our case	57	Ж	Клиновидная пазуха/ Sphenoidal sinus	-	Головная боль/ Headache	Угнетение сознания, по мере его регресса дезориентация и спутанность сознания/ Disorientation, confused mental state	+	Ликворея, менингит/ Liquorrhea, meningitis	Хирургическое/ Surgical treatment	+

Примечание/Note: ¹ — Показатель MMSE — краткая шкала оценки психического состояния, 15 баллов соответствует деменции умеренной степени выраженности/MMSE — The MMSE indicator is a scale for assessing mental status. Ж(F) — женский пол/female, М — мужской пол/male

несмотря на измененную анатомию полости носа после первой операции и индивидуальные особенности строения клиновидной пазухи. Однако стоит заметить, что, так как ликворное давление было низким, люмбальная пункция была сухой. Для того, чтобы в подобных случаях правильно соблюсти методику введения Флуоресцеина и избежать нежелательных побочных эффектов, надо иметь большой опыт.

По данным мировой литературы спонтанная пневмоцефалия встречается очень редко. С 1996 по 2016 нами найдено описание 8 клинических случаев этой патологии, сводные данные которых приведены в таблице 2 [8-15].

Из приведенных в таблице данных следует, что чаще всего, как и в представленном нами наблюдении, причиной спонтанной пневмоцефалии являлся костный дефект в клиновидной пазухе. При этом в патогенезе преобладает механизм «воздушного клапана» с экстракраниальным повышением давления вследствие сморкания, чихания, баротравм, нагрузочных проб. В клинической симптоматике также как и в представленном случае преобладает головная боль, тошнота рвота и психопатологическая симптоматика в виде расстройства сознания. Назальная ликворея описана как в представленном, так и еще в одном случае, менингит наблюдался у двух больных. В большинстве случаев (5 из 9) применялась хирургическая тактика, в том числе с эндолюмбальным введением Флуоресцеина у трех пациентов.

Выводы:

1. В случае назальной ликвореи в анамнезе при ухудшении состояния пациента в виде развития общемозговой и психиатрической симптоматики следует помнить о возможном развитии пневмоцефалии, ранняя диагностика которой приведет к выбору правильной тактики лечения.

2. При установленном диагнозе «спонтанная пневмоцефалия» с выявлением костного дефекта основания черепа по данным КТ и назальной ликвореи в анамнезе хирургическое лечение является методом выбора и профилактикой инфекционных осложнений.

3. Эндолюмбальное введение Флуоресцеина натрия 10% может быть полезным для интраоперационной локализации дефекта в случае пневмоцефалии даже с отсутствием назальной ликвореи на момент хирургического лечения.

4. Пневмоцефалия может проявляться сменой угнетенного сознания дезинтегрированным, с переходом от блокады произвольной активности к быстро регрессирующей спутанности сознания.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Banu M.A., Szentirmai O., Mascarenhas L. et al. Pneumocephalus patterns following endonasal endoscopic skull base surgery as predictors of postoperative CSF leaks. J. Neurosurg. 2014 Oct; 121(4): 961-975.
2. Капитанов Д.Н., Лопатин А.С., Потапов А.А. Эндоскопическая диагностика и лечение назальной ликвореи. М.: Практическая медицина. 2015; 186-190.
Capitanov D.N., Lopatin A.S., Potapov A.A. Endoscopic diagnosis and treatment of nasal liquorrhea. M.: Practical medicine. 2015; 186-190 [In Russian].
3. Biousse V., Bousser M.G. Benign intracranial hypertension. Rev. Neurol. (Paris) 2001; 157(1): 21-34.
4. Clark D., Bullock P., Hui T. et al. Benign intracranial hypertension: A cause of CSF rhinorrhoea. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1994; 57(7): 847-849.
5. Friedman J.A., Ebersold M.J., Quast L.M. Post-traumatic cerebrospinal fluid leakage. World J. Surg. 2001; 25(8): 1062-1068.
6. Vivek Kumar Kankane, Gaurav Jaiswal, Tarun Kumar Gupta. Posttraumatic delayed tension pneumocephalus: Rare case with review of literature. Asian J. Neurosurg. 2016; 11: 343-347.
7. Zhao N., Wang D.D., Huang X., et al. Spontaneous otogenic pneumocephalus presenting with occipital subcutaneous emphysema as primary symptom: could tension gas cause the destruction of cranial bones? Case report. J. Neurosurg. 2011; 115(4): 679-683.
8. Wakefield B.T., Brophy B.P. Spontaneous pneumocephalus. Journal of Clinical Neuroscience. (1999); 6(2).
9. Mirone G., Rotondo M., Scuotto A. et al. Spontaneous intraparenchymal tension pneumocephalus triggered by compulsive forceful nose blowing. Emerg. Med. J. 2009 Nov; 26(11): 837-838.
10. Lee J.S., Park Y.S., Kwon J.T. et al. Spontaneous pneumocephalus associated with pneumosinus dilatans. J. Korean Neurosurg. Soc. 2010; 47(5): 395-398.
11. Chong Yoon Park and Kyung Soo Kim. Spontaneous pneumocephalus associated with pneumocele of the frontal sinus. Cephalalgia. 2010 Nov; 30(11): 1400-1402.
12. Mona Shete, M.D.; Sandeep Samant, M.D. A Case of Pneumocephalus Secondary to Sphenoid Sinus Barotrauma After Air Travel and Review of Literature. Poster Design & Printing by Genigraphics. 2012.
13. Kim H.S., Kim S.W., Kim S.H. Spontaneous Pneumocephalus Caused by Pneumococcal Meningitis. J. Korean Neurosurg. Soc. 2013; 53(4): 249-251.
14. Elham Pishbin, Neda Azarfardian, Mohsen Salarirad et. Al. Spontaneous Nontraumatic Pneumocephalus: A Case Report. Iran Red. Crescent. Med. J. 2015 July; 17(7).
15. Murad Baba, Omer Tarar, and Amer Syed. A Rare Case of Spontaneous Pneumocephalus Associated with Nontraumatic Cerebrospinal Fluid Leak. Case Reports in Neurological Medicine Epub. 2016 Apr 27.

A

Статья получена/Article received 31.03.2017 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication
30.08.2017 г.

К.А. Демина, П.С. Никитенко*

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, кафедра нервных болезней, психиатрии и наркологии, Благовещенск, Амурская область, Россия

ВЕСТИБУЛЯРНЫЙ НЕЙРОНИТ КАК ПРИЧИНА СИСТЕМНОГО ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ

K.A. Demina, P.S. Nikitenko*

Federal State Budgetary Educational institution of Higher Professional Education Amur medical academy of Minzdrav of Russia, the department of nervous disease, psychiatry and narcology, Blagoveshchensk, Amur region, Russia

VESTIBULAR NEURITIS AS THE CAUSE OF SYSTEMIC VERTIGO

Резюме

Вестибулярный нейронит — часто ошибочно недиагностируемая патология, проявляющаяся внезапным острым системным головокружением, тошнотой, рвотой, неустойчивостью при ходьбе и периферическим нистагмом. Вестибулярный нейронит часто протекает под маской разных заболеваний — мигрени, болезни Меньера, острых нарушений мозгового кровообращения и других. Вестибулярный нейронит довольно редко встречающаяся патология, которая может вызвать диагностические затруднения у врачей разных специальностей. Поскольку диагноз «вестибулярный нейронит» является преимущественно «диагнозом исключения», необходимо четко знать особенности клинической картины, течения и дифференциальной диагностики с другими схожими нозологиями. Диагностика заболевания требует совместной и слаженной работы врачей различного профиля: невролога, оториноларинголога, специалистов функциональной и лабораторной диагностики и параклинических служб. В связи с низкой осведомленностью о данном заболевании врачей разных специальностей ошибки в диагностике и лечении встречаются достаточно часто. В данной статье приводятся современные данные об этиологии, патогенезе, клиническом течении, осложнениях, диагностике и лечении данной патологии. В статье приводится клинический случай развития вестибулярного нейронита под маской ишемического инсульта в вертебро-базилярном бассейне как пример трудности дифференциального диагноза в клинической рутинной практике. На примере клинического случая рассматривается течение заболевания и возможные осложнения, которые могут иметь место при данной нозологии.

Ключевые слова: головокружение, вестибулярный нейронит, ишемический инсульт в вертебро-базилярном бассейне

Для цитирования: Демина К.А., Никитенко П.С. ВЕСТИБУЛЯРНЫЙ НЕЙРОНИТ КАК ПРИЧИНА СИСТЕМНОГО ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ. Архивъ внутренней медицины. 2017; 7(5): 398-402. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-398-402

Abstract

The Vestibular Neuritis is often mistakenly diagnosed pathology manifested by a sudden acute systemic dizziness, nausea, vomiting, unsteadiness when walking and peripheral nystagmus. The Vestibular Neuritis often occurs under the guise of different diseases — migraine, Meniere's disease, acute disorders of cerebral circulation and others. The vestibular Neuritis is a quite rare pathology, which may cause diagnostic difficulties for physicians of different specialties. As the diagnosis of "vestibular neuritis" is primarily a "diagnosis of exclusion", it is necessary to know peculiarities of clinical picture, course and differential diagnosis with other similar nomenclature. The diagnosis of the disease requires the joint and coordinated work of medical specialists: neurologists, ENT, specialists of functional and laboratory diagnostics and laboratory services. Due to the low awareness of this disease doctors of different specialties often make mistakes in diagnosis and treatment. The article presents a clinical case of development of the vestibular Neuritis under the guise of ischemic stroke in the vertebral-basilar pool as an example of the difficulties of differential diagnosis in clinical practice. On the example of a clinical case the course of the disease and possible complications that can occur during this nosology are considered.

Key words: vertigo, vestibular neuritis, ischemic stroke in the vertebral-basilar pool

For citation: Demina K.A., Nikitenko P.S. VESTIBULAR NEURITIS AS THE CAUSE OF SYSTEMIC VERTIGO. Archive of internal medicine. 2017; 7(5): 398-402. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-398-402

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-398-402

ВН — вестибулярный нейронит

*Контакты/Contacts. E-mail: amurdoctor1690@gmail.com

Вестибулярный нейронит (ВН) или острая периферическая вестибулопатия — это заболевание вестибулярного аппарата, которое не угрожает жизни человека. Основными его симптомами являются внезапно возникшее головокружение с тошнотой и рвотой, невозможность самостоятельно передвигаться из-за неустойчивости. Согласно данным разных авторов, является вторым (по мнению других, третьим) по частоте заболеванием периферического вестибулярного аппарата после доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения и болезни Меньера [1, 2, 8, 9, 25]. Впервые клиническая картина ВН была описана Эриком Руттином в 1909 году, а термин введен в 1949 году Диксом и Халлпайком. Встречаемость ВН составляет 3,5 случая на 100 000 человек [40]. Встречается одинаково часто как у мужчин, так и у женщин [25, 26, 44]. Возраст начала болезни разный, но чаще дебютирует в рамках от 30 до 60 лет [2, 25].

Этиология до конца не ясна. Причина заболевания связывается с избирательным воспалением (вирусного или инфекционно-аллергического генеза) вестибулярного нерва, на что указывают результаты патоморфологических исследований. В пользу данной теории говорит взаимосвязь наличия вестибулярного нейронита при сопутствующей инфекции, а также возможность эпидемического течения болезни [18, 25]. Проведенные исследования показали серологические признаки недавно перенесенной инфекции верхних дыхательных путей, вызванные вирусом гепатита А, вирусом гриппа В, аденовирусом, а также инфекциями, вызванными простым герпесом, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейн-Барра, краснухи и парагриппа [3, 35]. Вирус простого герпеса 1 типа был выделен в 2/3 случаев при аутопсии вестибулярного ганглия методом ПЦР [3, 24]. Гистологическая картина вестибулярного нерва при ВН схожа с гистологической картиной нерва при опоясывающем герпесе [41]. При ВН обычно поражается верхняя ветвь вестибулярного нерва, иннервирующая горизонтальный и передний полукружные каналы, а также эллиптический мешочек преддверья лабиринта, на что указывает нередкое сочетание ВН с доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, которое обычно обусловлено отолитиазом заднего полукружного канала, иннервируемого нижней ветвью вестибулярного нерва. Значительно реже встречается поражение нижней ветви вестибулярного нерва. Патологоанатомическая картина характеризуется уменьшением и дегенерацией волокон вестибулярного нерва, и иногда изменениями в узле Скарпа [2, 5, 37]. Опыты на мышах показали возможность развития вестибулярной симптоматики при инвазии инфекционного агента в организм мыши [19, 20, 28, 29]. Тем не менее, несмотря на серологические положительные результаты, вирус из биологических жидкостей выделен ни разу не был, и назначение противовирусных препаратов

никаким образом не влияет на ход лечения [3]. Таким образом, этиология и патогенез ВН до конца не изучены и требуют дальнейшего изучения [33].

ВН по существу является острой односторонней вестибулярной дисфункцией. Главными клиническими признаками ВН являются [2, 10, 23]:

1. Острое или подострое начало заболевания. Иногда за несколько часов или дней до развития острого вестибулярного приступа возникают эпизоды неустойчивости или головокружения
2. Заболеванию может предшествовать респираторная вирусная инфекция
3. Системное головокружение с направлением движения в сторону здорового уха
4. Горизонтальный, иногда с ротаторным компонентом, нистагм в сторону здорового уха. При взгляде в сторону здорового уха нистагм усиливается, при взгляде в сторону поражения — ослабевает. Поскольку нистагм периферического происхождения, фиксация взора уменьшает нистагм, в то время как использование очков Френцеля усиливает
5. Неустойчивость и падение при ходьбе в сторону пораженного уха. При проведении пробы Ромберга больной всегда отклоняется только в сторону пораженного лабиринта
6. Тошнота и рвота
7. Снижения слуха не отмечается
8. При неврологическом исследовании отсутствуют симптомы поражения ствола или других отделов головного мозга

Длительность головокружения колеблется от нескольких часов до нескольких суток. ВН в первые 3 дня дает наиболее тяжелую симптоматику, поэтому больной чаще всего лежит в постели, не может передвигаться самостоятельно. Затем симптоматика уменьшается, нистагм подавляется фиксацией зрения. Однако, несмотря на центральное подавление фиксации взгляда, в очках Френцеля при отведении глазных яблок нистагм в сторону здорового лабиринта сохраняется. В дальнейшем больные чувствуют себя удовлетворительно, однако после прекращения головокружения на протяжении нескольких суток или недель продолжают испытывать неустойчивость. Сроки восстановления вестибулярной функции зависят от степени повреждения вестибулярного нерва, скорости центральной вестибулярной компенсации и от начала срока выполнения больным вестибулярной гимнастики [11]. По данным Окинака с соавт., через год после заболевания вестибулярная функция полностью восстанавливалась у 40% больных, частично — у 20–30% больных, а в остальных случаях сохранялась односторонняя вестибулярная арефлексия.

Чаще всего ВН выступает как спорадическое заболевание, однако, имеются случаи эпидемического характера распространения болезни. Эпидемии чаще

встречаются зимой и весной, что приходится на пик сезонного подъема случаев ОРВИ [12, 22, 46, 47].

ВН рецидивирует крайне редко (2% случаев). По проведенным исследованиям, из 103 пациентов с ВН, только 2 человека перенесли повторное течение, спустя 29-39 месяцев от первого эпизода [31]. В каждом случае поразилось противоположное ухо [25].

В 10-15% в течение нескольких недель ВН осложняется доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением в пораженном ухе [13, 31]. Рассматривается возможность развития этого осложнения в связи с наличием ВПП-1 в лабиринте, который и приводит к лабиринтиту и каналолитиазу [4]. Помимо этого, ВН может осложняться соматоформным фобическим постуральным расстройством [7, 9].

ВН, как правило, является диагнозом исключения, поскольку несмотря на особенности клинической картины, не имеет характерных патогномоничных тестов для подтверждения диагноза [6, 14, 30, 38] и всегда требует исключения другой схожей клинически патологии. Диагностика основывается на полном сборе анамнеза, клинической картине заболевания, отсутствии нейровизуализационных признаков поражения головного мозга [2, 30]. Для подтверждения диагноза необходимо исключить слуховую и неврологическую симптоматику [34]. Дифференциальный диагноз проводится с патологией, сопровождающейся системным головокружением — острыми нарушениями мозгового кровообращения, доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением, болезнью Меньера и другими заболеваниями. Тестами, подтверждающими одностороннюю периферическую вестибулярную гипofункцию, являются окуловестибулярный рефлекс и калорическая проба. Для исключения другой патологии может использоваться аудиометрия, нейровизуализация и т.д.

Принятой этиотропной и патогенетической терапии ВН на сегодняшний день не существует. Проведение рандомизированных проспективных двойных слепых исследований по определению эффективности гормональных и противовирусных препаратов или их сочетания показали положительный эффект приема глюкокортикостероидов, в то время как противовирусные препараты оказались неэффективны [1, 32, 45]. В тоже время глюкокортикостероиды, улучшая раннее восстановление, не оказывают эффекта на долгосрочный прогноз [16, 42].

По современным данным, лечение ВН складывается из двух компонентов [48]: симптоматическая терапия и вестибулярная реабилитация.

Вертиголитики — препараты, уменьшающие головокружение, являются основной частью симптома-

тической терапии. Механизм их действия основан на влиянии на нейромедиаторные системы, которые задействованы в осуществлении окуловестибулярного рефлекса. На сегодняшний день наиболее используемыми препаратами, обладающими вертиголитическим и противорвотным эффектом, являются [1, 6, 48]:

- Антихолинергические препараты — ингибиторы ацетилхолина в вестибулярных ядрах, при этом обладают как противорвотным эффектом, так и уменьшают головокружение (скополамин).
- Бензодиазепиновые производные — усиливают действие гамма-аминомасляной кислоты — универсального тормозного нейротрансмиттера в центральной нервной системе. Препаратами выбора являются бензодиазепины короткого действия — диазепам, лоразепам.
- Препараты с антигистаминной активностью — включают в себя препараты различных фармакологических групп (димедрол, циннаризин).
- Гистаминамиметики — избирательно влияют на гистаминовые рецепторы — усиливают отклик Н1-рецепторов сосудов внутреннего уха и тормозят активность Н3-рецепторов вестибулярных ядер (бетажистина дигидрохлорид).
- Метоклопрамид — является антагонистом дофаминовых рецепторов, оказывая сильное противорвотное действие.

Эффективность вестибулярной реабилитации доказана в проспективных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях [27, 43]. Вестибулярная реабилитация тем эффективнее влияет на пациента, чем раньше начата [16]. Начало вестибулярной гимнастики сопровождается отменой вестибулярных супрессантов для включения адаптивных возможностей вестибулярного анализатора. Механизм гимнастики основан на выполнении упражнений с нагрузкой на вестибулярный аппарат. Используются как статические, так и динамические упражнения. Первые направлены на улучшение концентрации, вторые — на контроль при движении. Целью вестибулярной гимнастики является наиболее раннее восстановление вестибулярной функции с более быстрым расширением двигательной активности пациента.

В рутинной клинической практике иногда очень трудно установить диагноз «вестибулярный нейронит». Он может протекать под маской острого нарушения мозгового кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне, приступа мигрени с аурой, дебюта рассеянного склероза, болезни Меньера. Ниже приведем случай диагностики вестибулярного нейронита.

Больная К., 75 лет, поступила с жалобами на общую слабость, тошноту и многократную рвоту, вращательное головокружение. Данное состояние разви-

лось после дневного сна, когда встав с постели, не смогла удержать равновесие, упала, развилась рвота. Любое движение провоцировало рвоту. Врачом бригадой СМП зафиксировано АД 200/100 мм рт.ст. Из анамнеза известно, что подобный случай головокружения с рвотой имел место 3 дня назад. За медицинской помощью не обращалась, головокружение купировалось самостоятельно. Вредные привычки: курение, стаж 50 лет. Лекарственные препараты: принимает каптоприл при повышении АД.

Состояние тяжелое. Телосложение выраженного питания. Рост 164 см, вес 90 кг. Индекс массы тела 33,5 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые чистые, физиологической окраски. Температура тела 36,7°C. Дыхание аускультативно прослушивается по всем полям, везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 170/100 мм рт.ст. ЧСС 76 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Задержку мочи и стула отрицает.

В неврологическом статусе со стороны ЧМН — определяется клонический горизонтальный нистагм, усиливающийся при взгляде влево. Головокружение, по описанию, системного характера. Направление головокружения достоверно выяснить не удалось. Симптомы орального автоматизма умеренно выраженные. Чувствительность сохранена. Парезов нет. Анизорефлексия, D>S. Патологические рефлексы не определяются. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно с 2-ух сторон. В позе Ромберга оценить невозможно в связи с выраженным головокружением при перемене положения тела. Менингеальные симптомы отрицательные.

При лабораторном исследовании в клиническом анализе крови повышение лейкоцитов до 14,9*10⁹/л. В биохимическом анализе крови гиперхолестеринемия — до 5,8 ммоль/л, гипергликемия до 7,39 ммоль/л. По данным дуплексного сканирования брахио-цефальных артерий и интракраниальных артерий — Стенозирующий атеросклероз сонных артерий на экстракраниальном уровне, более выраженный справа, атеротромботического генеза. Признаки гипертонической макроангиопатии: С-образный ход БЦС, S-образный ход ВСА с обеих сторон (более выражен справа); угловые изгибы ВСА с 2-ух сторон. ВСА справа малого диаметра.

Учитывая факторы риска (артериальная гипертензия, курение, ожирение, гиперхолестеринемия), пожилой возраст, острое начало, общемозговую и очаговую симптоматику в неврологическом статусе установлен диагноз — «Ишемический инсульт в бассейне вертебро-базиллярных артерий. Неустановленный патогенетический вариант. Выраженный вести-

було-атактический синдром». В связи с отсутствием данных КТ за ОНМК, больной проведена магнитно-резонансная томография головного мозга — данных за ОНМК не обнаружено.

Больная обсуждена консилионно. При тесте поворота головы выявляется корригирующая саккада справа. От проведения калорической пробы больная отказалась. В связи с отсутствием данных за ОНМК по результатам нейровизуализации, особенностей клинической картины, установлен диагноз «Вестибулярный нейронит справа с выраженным головокружением и атаксией».

За время пребывания больной в стационаре проводилась антигипертензивная и гиполипидемическая терапия. Для купирования головокружения применяли препарат Бетасерк 24 мг по 1 таб. 2 р/д. В течение первых 3-х суток заболевания больная не вставала, повороты в постели имели шадящий характер. Со снижением головокружения, проведением реабилитационной гимнастики постельный режим расширился. К 18 дню выписки — больная самостоятельно передвигалась, полностью обслуживала себя. Однако за время нахождения больной в отделении, создалось впечатление о развившемся фобическом постуральном расстройстве. Больная часто жаловалась на страх перед новым приступом головокружения, старалась медленно передвигаться, ограничивала себя в движениях. Выписана в удовлетворительном состоянии со значительным улучшением.

Таким образом, вестибулярный нейронит одна из возможных причин изолированного системного головокружения, о которой должен знать любой врач.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Бронштейн А., Лемперт Т. Головокружение. пер. с англ. Е.В. Гузь; под ред. В.А. Парфёнова; предисл. Н.Н. Яхно. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 216 с.
Bronshhteyn A., Lempert T. Dizziness: a practical approach to diagnosis and management. translation from English. E.V. Guz; edited by V.A. Parfenov; preface by N.N. Yakhno. M.: GEOTAR-Media. 2010; 216 p. [in Russian].
2. Замерград М.В. Вестибулярный нейронит. РМЖ. 2008; 12: 1630. Zamergrad M.V. Vestibular neuritis. RMJ. 2008; 12: 1630. [in Russian].
3. Arbusow V., Schulz P., Strupp M., Dieterich M., Von Reinhardtsoettner A., Rauch E., Brandt T. Distribution of herpes simplex virus type 1 in human geniculate and vestibular ganglia: implications for vestibular neuritis. Ann. Neurol. 1999; 46(3): 416–419.
4. Arbusow V., Theil D., Strupp M., Mascolo A., Brandt T. HSV-1 not only in human vestibular ganglia but also in the vestibular labyrinth. Audiol Neurotol 2001; 6(5): 259–262.

5. Baloh R.W., Ishiyama A., Wackym P.A., Honrubia V. Vestibular neuritis: clinicalpathologic correlation. *Otolaryngol. Head. Neck. Surgery.* 1996; 114(4): 586-592.
6. Baloh R.W. Clinical practice. Vestibular neuritis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(11): 1027-1032.
7. Brandt T. Phobic postural vertigo. *Neurology.* 1996; 46(6): 1515-1519.
8. Brandt T. *Vertigo: Its Multisensory Syndromes.* London, England: Springer. 2004.
9. Brandt T., Dieterich M. Phobischer Attacken Schwankwindel, ein neues Syndrom. *Munch Med. Wochenschr.* 1986; 128: 247-250.
10. Brandt T., Dieterich M., Strupp M. *Vertigo and Dizziness: Common Complaints.* London: Springer. 2005.
11. Brandt T., Strupp M., Arbusov V., Dieringer N. Plasticity of the vestibular system: central compensation and sensory substitution for vestibular deficits. *Adv. Neurol.* 1997; 73: 297-309.
12. Brill G. Acute labyrinthitis: a possible association with influenza. *J. R. Coll. Gen. Pract.* 1982; 32: 47-50.
13. Buchele W., Brandt T. Vestibular neuronitis—a horizontal semicircular canal paresis. *Adv. Otorhinolaryngol.* 1988; 42: 157-161.
14. Cnyrim C.D., Newman-Toker D., Karch C., Brandt T., Strupp M. Bedside differentiation of vestibular neuritis from central «vestibular pseudoneuritis». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008; 79(4): 458-460.
15. Coats A.C., Herbert F., Atwood G.R. The air caloric test. *Arch. Otolaryngol.* 1976; 102: 343-354.
16. Cooksey F.S., Rehabilitation in vestibular injuries. *Proceedings of the Royal Society of Medicine.* 1946; 39(5): 273-278.
17. Cooper J.C., Mason R.L. Variability of air calorics vs water: statistical implications. *Arch. Otolaryngol.* 1979; 105: 113-115.
18. Dalsgaard-Nielsen T., Further clinical studies on epidemic vertigo, névrxite vertigineuse. *Acta Psychiatr. Neurol. Scand.* 1953; 28(3-4): 263-267.
19. Davis L.E., Johnson R.T. Experimental viral infections of the inner ear. I. Acute infections of the newborn hamster labyrinth. *Laboratory Investigation.* 1976; 34(4): 349-356.
20. Davis L.E. Viruses and vestibular neuritis: review of human and animal studies. *Acta Oto-Laryngologica, Supplement.* 1993; 503: 70-73.
21. Denise Utsch Gonçalves, Lilian Felipe, Tânia Mara Assis Lima. Interpretation and use of caloric testing. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* 2008; 74(3): 440-446.
22. Dix M.R., Hallpike C.S. The pathology, symptomatology, and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Proc. R. Soc. Med.* 1952 Jun; 45(6): 341-354.
23. Eggers S.D., Zee D. Vertigo and Imbalance: Clinical Neurophysiology of the Vestibular System. *Handbook of Clinical Neurophysiology.* 2010; 9: 3-575.
24. Furuta Y., Takasu T., Fukuda S., Inuyama Y., Sato K.C., Nagashima K. Latent herpes simplex virus type 1 in human vestibular ganglia. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 1993; 503: 85-89.
25. Greco A., Macri G.F., Gallo A., Fusconi M., De Virgilio A., Pagliuca G., Marinelli C., de Vincentiis M.. Is vestibular neuritis an immune related vestibular neuropathy inducing vertigo? *J. Immunol. Res.* 2014; 2014:459048. doi: 10.1155/2014/459048. Epub 2014 Jan 15.
26. Grup C., Gleeson M., Rudge P. The inner ear and the neurologist. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007; 78(2): 114-122.
27. Hillier S.L., Hollohan V., Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 2007; 4: CD005397.
28. Hirata Y., Gyo K., and Yanagihara N. Herpetic vestibular neuritis: an experimental study. *Acta Oto-Laryngologica, Supplement.* 1995; 519: 93-96.
29. Hirata Y., Sugita T., Gyo K., and Yanagihara N. Experimental vestibular neuritis induced by herpes simplex virus. *Acta Oto-Laryngologica, Supplement.* 1993; 503: 79-81.
30. Huang C.Y., Yu Y.L. Small cerebellar strokes may mimic labyrinthine lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1985; 48: 263-265.
31. Huppert D., Strupp M., Theil D., Glaser M., Brandt T. Low recurrence rate of vestibular neuritis: a long-term follow-up. *Neurology.* 2006 Nov 28; 67(10): 1870-1871.
32. Karlberg, Mikael L.-Å.; Magnusson, Måns. Treatment of acute vestibular neuronitis with glucocorticoids. *Otology and Neurotology.* 2011; 32(7): 1140-1143.
33. Keith A. Marill. Vestibular Neuronitis. Retrieved 2008-06-28.
34. Mandala' M., Nuti D., Broman A.T., Zee D.S. Effectiveness of careful bedside examination in assessment, diagnosis, and prognosis of vestibular neuritis *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2008 Feb; 134(2): 164-169.
35. Matsuo T., Vestibular neuronitis—serum and csf virus antibody titer. *Auris Nasus Larynx.* 1986; 13(1): 11-34.
36. Mehra Y.N. Eletronymastmography: A study of caloric tests in normal subjects. *J. Laryngol. Otol.* 1964; 78: 520-529.
37. Nadol J.B. Jr. Vestibular neuritis. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 1995 Jan; 112(1): 162-172.
38. Newman-Toker D.E., Kattah J.C., Alvernia J.E., Wang D.Z. Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology.* 2008 Jun 10; 70(24 Pt 2): 2378-2385.
39. Riesco-MacClure J.S. Caloric tests: methods and interpretation. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1964; 73: 829-837.
40. Sekitani T., Imate Y., Noguchi T., Inokuma T. Vestibular neuronitis: epidemiological survey by questionnaire in Japan *Acta Otolaryngol Suppl.* 1993; 503: 9-12.
41. Shuknecht H., Kitarmuar K., Vestibular neuronitis. *Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology.* 1981; 90: 1-19.
42. Shupak A., Issa A., Golz A., Margalit Kaminer, Braverman I. Prednisone treatment for vestibular neuritis. *Otol Neurotol.* 2008 Apr; 29(3): 368-374.
43. Strupp M., Arbusow V., Maag K.P., Gall C., Brandt T. Vestibular exercises improve central vestibulospinal compensation after vestibular neuritis. *Neurology.* 1998; 51(3): 838-844.
44. Strupp M., Brandt T., Current treatment of vestibular, ocular motor disorders and nystagmus. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2009; 2(4): 223-239.
45. Strupp M., Zingler V.C., Arbusow V., et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(4): 354-361.
46. Walford P. An unusual epidemic [letter]. *Lancet* 1952; 1: 415
47. Walford P., Vertigo and influenza. *B.M.J.* 1949; 1: 821-822.
48. Walker M.F. Treatment of vestibular neuritis. *Curr. Treat. Options. Neurol.* 2009 Jan; 11(1): 41-45.

A

Статья получена/Article received 19.04.2017 г.
 Принята к публикации/ Adopted for publication
 04.09.2017 г.