

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

2019 год

Архивъ
• внутренней •
медицины

The Russian Archives
of Internal Medicine

ТОМ 9

№ 4

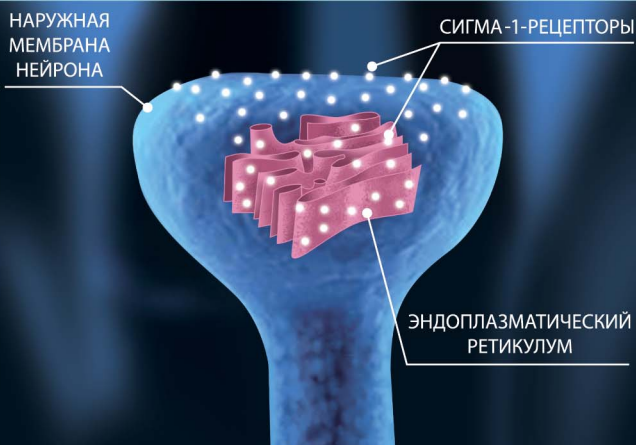
АФОБАЗОЛ®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ АНКСИОЛИТИК
НЕБЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА



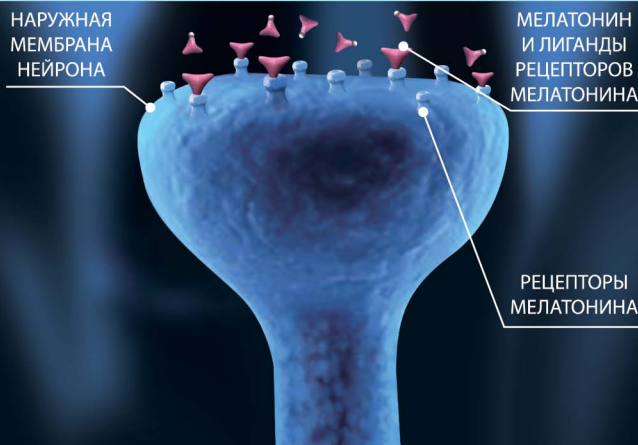
Афобазол обеспечивает выраженное противотревожное, нейропротекторное и вегетостабилизирующее действие за счет влияния на 2 вида рецепторов: сигма-1-рецепторы и мелатониновые (MT-1,3) рецепторы^{1,2,3}

ЭФФЕКТЫ АФОБАЗОЛА, ОПОСРЕДОВАННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА СИГМА-1 РЕЦЕПТОРЫ



- Афобазол запускает сигма-белки - «ремонтный комплект» нейрона и восстанавливает чувствительность ГАМК - бензодиазепиновых рецепторов к эндогенным медиаторам торможения.
- Афобазол тормозит избыточное высвобождение медиатора возбуждения глутамата.

ЭФФЕКТЫ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА МЕЛАТОНИНОВЫЕ-1,3 РЕЦЕПТОРЫ



- Лиганды мелатониновых рецепторов способствуют восстановлению циркадных ритмов и нормализации ритмов сна и бодрствования.¹
- Афобазол способствует формированию адекватных поведенческих и эмоциональных реакций.^{1,3}

¹ Сюняков Т.С., Сюняков С.А., Незнамов Г.Г. Терапевтическая «ниша» Афобазола в психиатрической практике: обоснование. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина, 2015, №3.

² Инструкция по применению препарата Афобазол.

³ Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность и переносимость терапии Афобазолом (результаты открытой мультицентровой натуралистической программы). РМЖ. 2007 г, №4.

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, Астана)
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)
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)
Малявин Андрей Георгиевич — д.м.н., проф., МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)
Матвиевский Александр Сергеевич — к.м.н., доцент, Общая больница Тампы, (Тампа, США)
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)
Никитин Игорь Геннадиевич — д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)
Никифоров Виктор Сергеевич — д.м.н., профессор, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, 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)
Хохлачева Наталья Александровна — д.м.н., профессор, Ижевская государственная медицинская академия (Ижевск, 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)
Игнатенко Григорий Анатольевич — д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (Донецк, Украина)
Мазуров Вадим Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ (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)
Трошина Екатерина Анатольевна — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия)
Тюрин Владимир Петрович — д.м.н., профессор, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова (Москва, 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



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Общество с ограниченной ответственностью «Синапс»
 107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185
 Тел.: (495) 777-41-17
 E-mail: info@medarhive.ru

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Чернова Ольга Александровна
 o_chernova@medarhive.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ

107076, Москва, ул. Короленко, д.3А, офис 185
 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

Аймалетдинова Аделя
 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

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: 10.20514/2226-6704-2019-4

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, Astana)
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)
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)
Maliavin Andrey Georgievich — Dr. Sci. (Med.), prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)
Matveevskii Alexander S. — Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Tampa General Hospital (Tampa, USA)
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)
Nikitin Igor Gennadievich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)
Nikiforov Victor Sergeevich — Dr. Sci. (Med.), prof., the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, 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)
Hohlacheva Natalia Alexandrovna — Dr. Sci. (Med.), prof., the Izhevsk State Medical Academy (Izhevsk, 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)
Ignatenko Grigory Anatolievich — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Donetsk National Medical University. M. Gorky (Donetsk, Ukraine)
Mazurov Vadim Ivanovich — Dr. Sci. (Med.), prof., Academician of the 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)
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)
Terentyev Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)
Troshina Ekaterina Anatolievna — Dr. Sci. (Med.), prof., Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, National medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)
Tyurin Vladimir Petrovich — Dr. Sci. (Med.), prof., the National medical and surgical center of N.I. Pirogov (Moscow, 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
107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
info@medarhive.ru

CHIEF EXECUTIVE OFFICER

Chernova Olga Alexandrovna
o_chernova@medarhive.ru

JOURNAL EDITORIAL OFFICE

107076, Moscow, Korolenko str., 3A, of. 18B
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

Aymaletdinova Adelya
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.

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: 10.20514/2226-6704-2019-4

СОДЕРЖАНИЕ

Лекции

Л.М. Фархутдинова
Об основах комплексной гериатрической
оценки 245

*В.В. Никифоров, Ю.Н. Томилин,
Т.Я. Чернобровкина, Я.Д. Янковская,
С.В. Бурова*
Трудности ранней диагностики и лечения
ботулизма 253

Обзорные статьи

*Н.Т. Ватутин, А.Н. Шевелёк,
Г.Г. Тарадин, И.Н. Кравченко*
Перспективы применения антагонистов
минералокортикоидных рецепторов
в профилактике фибрилляции предсердий
(обзор литературы и собственные данные) 260

*А.Л. Слободянюк, И.А. Крылова,
В.И. Купаев*
Организационно-методические аспекты
консультирования по вопросам повышения
физической активности в общей врачебной
практике 269

Оригинальные статьи

*М.В. Горбунова, С.А. Бабак,
Т.В. Адашева, А.Г. Малявин*
Динамика артериального давления и
сосудистой жёсткости в зависимости от
длительности ночных сеансов СРАР-терапии
у пациентов с тяжёлым течением
обструктивного апноэ сна 280

*А.В. Будневский, Е.С. Овсянников,
Л.Е. Куликова*
Состояние диастолической функции
левого желудочка у больных с артериальной
гипертензией при применении
фармпрепаратов различных групп 290

*Д.Д. Казарин, А.Е. Шкляев,
Ю.В. Горбунов*
Особенности расстройств пищевого
поведения у больных хроническим гастритом
на фоне сахарного диабета 2 типа 296

*Н.А. Кароли, О.Т. Зарманбетова,
А.П. Ребров*
Суточное мониторирование артериальной
ригидности у больных бронхиальной
астмой 301

Разбор клинических случаев

*А.Е. Шкляев, Е.А. Семёновых,
Л.В. Иванова, А.Н. Ведёхина*
Синдром Лефгрена: клиническое
наблюдение 308

*П.С. Никитенко, С.А. Горячева,
С.В. Никитенко, С.Д. Дмитриенко,
Д.С. Собко*
Ишемический инсульт у больной
системной красной волчанкой с вторичным
антифосфолипидным синдромом 313

*Е.В. Яковлева, О.С. Лобанова,
Е.В. Жукова, С.П. Елисеева*
Феохромоцитома с постоянной формой
артериальной гипертензии 316

С 2016 ГОДА СТАТЬИ В ЖУРНАЛ ПРИНИМАЮТСЯ ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИОННУЮ ПЛАТФОРМУ:

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

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2019):

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

CONTENT

LECTURES

L.M. Farkhutdinova

About the basics of comprehensive geriatric assessment 245

V.V. Nikiforov, Yu.N. Tomilin,

T.Ya. Chernobrovkina, Y.D. Yankovskaya,

S.V. Burova

The difficulties of early diagnosis and treatment of botulism 253

REVIEW ARTICLES

N.T. Vatutin, A.N. Shevelok,

G.G. Taradin, I.N. Kravchenko

The use of mineralocorticoid receptor antagonists in the prevention of atrial fibrillation 260

A.L. Slobodjanjuk, I.A. Krylova,

V.I. Kupaev

Primary care: how to increase physical activity in your patients 269

ORIGINAL ARTICLE

M.V. Gorbunova, S.L. Babak,

T.V. Adasheva, A.G. Malyavin

Blood pressure and arterial stiffness dynamics depending on the duration of cpap night sessions in patients with severe obstructive sleep apnea 280

A.V. Budnevskij, E.S. Ovsjannikov,

L.E. Kulikova

The left ventricle diastolic function in patients with hypertension under the use of different drug groups 290

D.D. Kazarin, A.E. Shklyayev,

Y.V. Gorbunov

Eating disorders in patients with chronic gastritis and type 2 diabetes mellitus 296

N.A. Karoli, O.T. Zarmanbetova,

A.P. Rebrov

Ambulatory arterial stiffness monitoring in patients with asthma 301

ANALYSIS OF CLINICAL CASES

A.E. Shklyayev, E.A. Semenovych,

L.V. Ivanova, A.N. Vedekhina

Lofgren's syndrome: clinical case 308

P.S. Nikitenko, S.A. Goryacheva,

S.V. Nikitenko, D.S. Dmitrienko, D.S. Sobko

Ischemic stroke in a patient with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome 313

E.V. Yakovleva, O.S. Lobanova,

E.V. Gsukova, S.P. Eliseeva

Case of pheochromocytoma with permanent hypertension 316

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 (2019):

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

Л.М. Фархутдинова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

ОБ ОСНОВАХ КОМПЛЕКСНОЙ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ

L.M. Farkhutdinova

Bashkir State medical University, Ufa, Russia

ABOUT THE BASICS OF COMPREHENSIVE GERIATRIC ASSESSMENT

Резюме

Статья освещает принципы комплексной гериатрической оценки — междисциплинарного диагностического процесса, направленного на разработку плана лечения, долговременного наблюдения и поддержки человека пожилого возраста. Отражены компоненты комплексной гериатрической оценки, включающей определение физического, функционального, психологического и социального статуса обследуемого. Особое внимание уделено возрастным особенностям функционирования различных органов и систем, знание которых необходимо для разработки целенаправленной стратегии гериатрической помощи. Инволютивные изменения в органах дыхания характеризуются уменьшением дыхательной поверхности, атрофическими процессами в слизистой и лимфоидной ткани, повышенным риском развития бронхообструктивного синдрома. Дегенеративно-склеротические изменения в сердечно-сосудистой системе способствуют развитию недостаточности кровообращения, дисфункции синусового узла, повышенной чувствительности к стрессовым факторам, ортостатической гипотензии и др. С возрастом снижается секреторная функция желудочно-кишечного тракта, ограничивается функциональная способность печени. Уменьшение резервных возможностей почек провоцирует развитие воспалительных процессов, может способствовать дегидратации организма. У людей пожилого возраста повышается риск развития сахарного диабета, гипотиреоза и гиперпаратиреоза. Разрастание соединительной ткани в органах кроветворения ограничивает функциональные возможности системы крови. Возрастные изменения в опорно-двигательной системе характеризуются уменьшением мышечной массы и развитием остеопороза. Анализируется также проводимая лекарственная терапия, поскольку полифармация у пожилых сопряжена с особенно высоким риском развития побочных эффектов препаратов. Оценка функционального статуса подразумевает определение возможности самообслуживания и степени независимости человека от помощи окружающих по его способности выполнять основные функции, активности в повседневной жизни и инструментальной активности. О психоэмоциональном статусе судят по эмоциональному фону пациента и его когнитивным функциям. Социально-бытовой статус оценивается по условиям проживания пожилого человека. По результатам комплексной гериатрической оценки составляется индивидуальный план ведения пациента, реализация которого возможна при объединенных усилиях гериатра и команды медицинских специалистов, родственников, работников социальной службы.

Ключевые слова: гериатрия, комплексная гериатрическая оценка, старческая астения

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 05.05.2019 г.

Принята к публикации 03.07.2019 г.

Для цитирования: Фархутдинова Л.М. ОБ ОСНОВАХ КОМПЛЕКСНОЙ ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(4): 245-252. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-245-252

Abstract

The article covers the principles of comprehensive geriatric assessment — an interdisciplinary diagnostic procedure aimed at developing a plan of treatment, long-term monitoring and support of an elderly person. The components of a comprehensive geriatric assessment, including the determination of physical, functional, psychological and social status of the subject, are reflected. During the process of analyzing the patient's physical status, the age-related features of the functioning of various organs and systems, knowledge of which is necessary for the development of a targeted geriatric care strategy, should be taken into account. Involution of the respiratory organs is characterized by a decrease in the respiratory surface, atrophic processes in the mucous and lymphoid tissues, and an increased risk of developing bronchoobstructive syndrome. Degenerative

*Контакты: Лейла Муратовна Фархутдинова, e-mail: farkhutdinova@gmail.com

*Contacts: Leila M. Farkhutdinova, e-mail: farkhutdinova@gmail.com

sclerotic changes in the cardiovascular system contribute to the development of circulatory failure, sinus node dysfunction, increased sensitivity to stress factors, orthostatic hypotension, etc. With age, the secretory function of the gastrointestinal tract decreases, and the functional ability of the liver is limited. Reducing the reserve capacity of the kidneys provokes the development of inflammatory processes and contributes to the dehydration of the body. In older people, the risk of developing diabetes, hypothyroidism and hyperparathyroidism increases. The growth of connective tissue in the blood-forming organs limits the functionality of the blood system. Age-related changes in the musculoskeletal system are characterized by a decrease in muscle mass and the development of osteoporosis. Drug therapy is also being analyzed, since polypharmacy in the elderly is associated with a particularly high risk of developing side effects of the drugs. Assessment of the functional status implies the determination of the self service ability and the degree of a person's independence from the help of others by his/her ability to perform basic functions, activities in everyday life and instrumental activity. The psycho emotional status is judged by the emotional background of the patient and his/her cognitive functions. Social and household status is estimated by the living conditions of an elderly person. Based on the results of a comprehensive geriatric assessment, an individual management plan is drawn up, the implementation of which is possible with the combined efforts of the geriatrician and a team of medical specialists, relatives, and social workers.

Key words: *geriatrics, comprehensive geriatric assessment, senile asthenia*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 05.05.2019

Accepted for publication on 03.07.2019

For citation: Farkhutdinova L.M. ABOUT THE BASICS OF COMPREHENSIVE GERIATRIC ASSESSMENT. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(4): 245-252. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-245-252

FRAX — Fracture Risk Assessment Tool, АД — артериальное давление, КГО — комплексная гериатрическая оценка

*Старости нужно очень немногое,
но это немногое нужно очень и очень*

Маргарет Уиллур

Актуальность

Во всем мире одной из центральных медико-социальных проблем является сохранение здоровья и качества жизни пожилых людей. Старение физиологично, и внимание гериатров направлено на неблагоприятный вариант этого процесса — старческую астению. В России данный синдром наблюдается у 84 % людей пожилого и старческого возраста, в то время как в Германии этот показатель составляет 66,4 %, Финляндии — 60, США — 55, Швейцарии — 50, Бельгии — 40 %. Снижение физической и функциональной активности при старческой астении приводит к развитию зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни и ухудшению прогноза состояния здоровья. Диагностика синдрома старческой астении базируется на комплексной гериатрической оценке (КГО), которая, в свою очередь, представляет собой основу организации медицинской помощи лицам преклонного возраста [1, 2, 7, 9, 13, 15].

Из истории вопроса

В течение многих лет считалось, что заболевания у людей преклонного возраста имеют в абсолютном большинстве случаев пессимистический про-

гноз. В 1943 г. врач из Великобритании Марджори Уоррен опубликовала статью, в которой впервые утверждалась потенциальная обратимость нарушений здоровья у пожилых пациентов. По мнению автора, специфика потребностей данного контингента больных, в отличие от молодых людей, обосновывает необходимость особого подхода в оказании им медицинской помощи, осуществлять которую должна команда, состоящая из врачей различного профиля, среднего медперсонала и социальных работников. Марджори Уоррен предложила также разделять пожилых людей на группы с учетом степени их зависимости от окружающих. Данный подход лег в основу комплексной оценки состояния здоровья пациентов преклонного возраста, которая постепенно совершенствовалась.

В 1963 г. ВОЗ предложила разделять пожилых людей на общественно активных, индивидуально активных и зависимых от окружающих, т.е. наряду с физическим состоянием оценивать способность человека к сохранению активности в повседневной жизни. Анализ эффективности комплексной гериатрической оценки, проведенный в 1993 г., показал, что данный подход позволяет снизить смертность на 18 %, риск повторной госпитализации на 12 %, повысить когнитивные функции на 41 % и вернуть к независимому проживанию 25 % пациентов [7, 10].

Определение

Комплексная гериатрическая оценка — метод обследования, включающий определение физического, функционального, психоэмоционального и социального статуса пожилого человека с последующей разработкой плана мероприятий для повышения качества жизни.

Компоненты комплексной гериатрической оценки

1. Физический статус

Анализ состояния здоровья пожилого человека основан на знании возрастных изменений органов и систем, которые в той или иной степени характеризуются развитием дистрофических, склеротических процессов и снижением резервных возможностей организма. Выраженные инволютивные изменения могут в значительной степени снижать качество жизни, вместе с тем понимание патогенеза особенностей функционирования организма пожилого пациента позволяет дать правильную оценку результатам его обследования и разработать целенаправленную стратегию гериатрической помощи. Так, для *дыхательной системы* с возрастом характерно развитие деформации грудной клетки из-за дегенеративных изменений тел позвонков и межпозвонковых дисков, а также снижение эластичности паренхимы легких, что может приводить к формированию «старческой эмфиземы» и уменьшению дыхательной поверхности на 40–45 %, способствуя возникновению одышки даже при небольшой физической нагрузке. Атрофические изменения в слизистой трахеи и бронхов наряду с инволютивными процессами в лимфоидной ткани значительно повышают риск воспалительных болезней органов дыхания и способствуют их торпидному течению. Количество и чувствительность β_2 -адренорецепторов в бронхах с возрастом уменьшается, в то время как плотность холинергических рецепторов не изменяется, и бронхообструктивный синдром может быть следствием не только хронической обструктивной болезни легких, но также сердечно-сосудистой патологии, злокачественного заболевания, побочного эффекта фармакотерапии, воздействия факторов внешней среды и т.д. Фиброзирование капилляров с увеличением ломкости провоцирует кровохарканье при натуживании и надсадном кашле.

Морфофункциональное состояние *сердечно-сосудистой системы* также характеризуется склеротическими изменениями с увеличением количества коллагеновых волокон, уменьшением числа эластических волокон и атрофией мышечных. В результате этих процессов сосудистая стенка становится ригидной, возрастает скорость кровотока и распространения пульсовой волны, периферическое сопротивление, что обуславливает старческую си-

столическую артериальную гипертензию. Дегенеративно-склеротические изменения в миокарде приводят к уменьшению ударного выброса, нарушению диастолического расслабления, способствуя развитию сердечной недостаточности. В эндокарде возможно формирование кальциноза клапанов, что чаще всего проявляется аортальным стенозом или пролапсом митрального клапана. Из-за фиброзной дегенерации в проводящей системе сердца уменьшается количество клеток, генерирующих и проводящих импульсы (к 80-ти годам в синоатриальном узле остается 10 % клеток-пейсмекеров от их числа в молодом возрасте), что обуславливает дисфункцию синусового узла, склонность к брадикардии, фибрилляции предсердий, желудочковой экстрасистолии, различным формам блокад. При развитии синдрома слабости синусового узла наблюдаются эпизоды тахи- и брадикардии, которые вызывают внезапное головокружение, синкопальное состояние и потерю сознания.

Следует учитывать, что старческое сердце отличается более высокой чувствительностью к психоэмоциональным стрессам, а также воздействию таких факторов, как алкоголь, курение, инфекции, интоксикации, лекарственные препараты и т.д.

Для людей пожилого возраста характерна неустойчивость артериального давления (АД) с колебаниями от высоких до низких цифр вплоть до ортостатического коллапса, что связано с ослаблением механизмов нейрогуморальной регуляции. В связи с этим применение гипотензивных препаратов, нейролептиков, бензодиазепиновых транквилизаторов, противопаркинсонических средств может сопровождаться развитием ортостатической гипотензии. Важное клиническое значение имеет выявление пониженного АД. Так, снижение АД увеличивает риск болезни Альцгеймера, снижение диастолического АД до 60 мм рт.ст. и ниже усугубляет ишемию миокарда и уменьшает прогнозируемую продолжительность жизни. Показано, что «идеально» подобранная для гериатрического пациента гипотензивная терапия в госпитальных условиях после выписки из стационара может вызвать выраженную гипотензию вплоть до сердечно-сосудистой катастрофы, что обусловлено расширением физической активности. Необходимо иметь в виду, что у пожилых людей связь артериальной гипертензии с увеличением смертности доказана для «крепких» пациентов, в то время как у «хрупких» такой связи нет, влияние на качество жизни пожизненного приема антигипертензивных препаратов не изучено. По результатам исследований, АД у долгожителей прямо коррелирует с когнитивными функциями, а снижение АД менее 130 мм рт.ст. не уменьшает риск развития сердечно-сосудистой патологии. В связи с этим рекомендуемые цифры АД у лиц до 80 лет — до 140 мм рт.ст., в возрасте старше 80 лет — до 150 мм рт.ст. у «крепких» пациентов и до 180 мм рт.ст. у «хрупких» [3, 6, 7].

Инволютивные изменения в *органах пищеварения* характеризуются атрофическими изменениями на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Уменьшение нитевидных сосочков языка нарушает восприятие вкуса и снижает аппетит, понижение секреторной активности слюнных желез наряду с потерей зубов вызывает затруднение механической обработки пищи и нарушение пищеварения в полости рта. Наблюдается также снижение секреторной функции желудка, поджелудочной железы (масса панкреатической ткани с возрастом уменьшается в 1,5–2 раза), нарушение пристеночного пищеварения и процессов всасывания. Все перечисленные изменения способствуют старческому похуданию. Неблагоприятным является снижение массы тела на 6,5 % за 6 месяцев или на 5 % за 1 месяц. Индекс массы тела менее 20 кг/м² повышает риск остеопороза, в то время значение этого показателя 30 кг/м² ассоциируется с наименьшей летальностью.

С возрастом сокращается масса печени, что наиболее выражено у лиц старше 80 лет. Ограничение функциональной способности печени (синтетической, детоксикационной) проявляется при психоэмоциональной нагрузке, нарушении режима питания, погрешностях в диете, влиянии неблагоприятных экологических факторов, отравлении, применении ряда лекарственных препаратов.

Для *мочевыделительной системы* характерно склерозирование почечной ткани, что приводит к потере 1/3–1/2 части нефронов с возрастом, что вызывает ограничение резервных возможностей почек при стрессах, например, явления почечной недостаточности могут наблюдаться при одностороннем пиелонефрите. Пиелонефрит является основной нефрологической проблемой в гериатрии, чему способствуют возрастные нарушения уродинамики и кровоснабжения почек, а также снижение иммунитета. Распространенность пиелонефрита у пожилых людей возрастает в 4–5 раз. Вместе с тем клинические симптомы заболевания часто носят стертый характер, отсутствуют такие локальные проявления, как дизурия, болезненность в поясничной области, и преобладает интоксикационный синдром — слабость, адинамия, отсутствие аппетита, нарушение сна, спутанность сознания и т.д. Большинство случаев бактериального шока при острой атаке пиелонефрита наблюдается у лиц пожилого возраста.

Склеротическое уплотнение стенки мочевого пузыря снижает его емкость, что вызывает учащение позывов к мочеиспусканию.

Ослабление функции сфинктера приводит к недержанию мочи, и, опосредованно, может стать причиной падения пожилого человека при поспешном вставании, особенно по ночам.

Пациенты, страдающие от недержания мочи, нередко стараются ограничить потребление жидкости, что приводит к дегидратации, усугубляющей

ортостатическую гипотензию. Риск дегидратации с возрастом увеличивается также из-за снижения ощущения жажды и аппетита, уменьшения активности антидиуретического гормона и чувствительности к нему почек. Выраженная дегидратация повышает риск падений и летальности пожилых пациентов. Диагностика данного нарушения на начальных стадиях основана на выявлении сухости языка, снижении тургора кожи, ортостатического снижения АД и уменьшении массы тела.

Одним из основных изменений в органах *эндокринной системы* является снижение инкреторной функции поджелудочной железы, в связи с этим возраст считается диабетпровоцирующим фактором (вторым по значимости после ожирения). Частота встречаемости сахарного диабета у лиц старше 60 лет составляет 10 %, после 80 — 20 %, в то время как в популяции — до 5 %.

Вместе с тем пожилой возраст характеризуется нарушением механизмов адаптации к гипогликемии. По этой причине снижение уровня сахара в крови, представляющее собой стресс для организма, сопровождающийся выбросом катехоламинов, повышает риск развития сердечно-сосудистых событий — нарушения ритма, инфаркта миокарда, инсульта, кровоизлияния в сетчатку глаза и т.д., вплоть до фатальных. Выявление гипогликемии является важной задачей при курации пожилых пациентов, при этом следует учитывать характерную стертость адренергических признаков, таких как возбуждение, потливость, чувство голода и др., и преобладание нейрогликопенических симптомов — астения, головная боль, дезориентация, поведенческие нарушения.

Снижение уровня сахара крови у пожилых людей, не страдающих диабетом, обычно связано с нарушениями режима питания.

С возрастом увеличивается распространенность гипотиреоза, который встречается у 10–15 % женщин старше 60 лет. При этом клиническая картина заболевания во многом сходна с возрастными изменениями — снижение памяти, медлительность, сухость кожи и т.д. Данное заболевание диагностируется по уровню тиреотропного гормона, определение которого предусмотрено в процессе КГО.

Среди эндокринной патологии третьим по распространенности после заболеваний щитовидной железы и диабета является аденома паращитовидной железы — первичный гиперпаратиреоз (1–2 случая на 1000 населения). Пик заболеваемости приходится на 60-летний возраст. Клинические проявления обусловлены нарушением кальций-фосфорного обмена — остеопороз, мочекаменная болезнь и др. Одним из основных лабораторных признаков заболевания является повышенный уровень кальция крови, определение которого включено в КГО [7, 11, 12, 17].

В *органах кроветворения* с возрастом разрастается соединительная ткань, в результате объем кроветвор-

ной ткани у лиц старше 70–75 лет может составлять около 30% ее объема у молодых. Клинически эти изменения проявляются в стрессовых ситуациях — при интоксикации, инфекции, психоэмоциональной и физической нагрузке и т.д. В связи с ограничением функциональных возможностей системы крови в пожилом возрасте лейкоцитоз со сдвигом влево наблюдается редко, воспалительные процессы протекают более торпидно. Восстановление клеточного состава после кровопотери происходит в 2 раза медленнее. Хронические кровопотери из желудочно-кишечного тракта являются самой частой причиной железодефицитной анемии у пожилых людей. Атрофические процессы в слизистой оболочке желудка сопровождаются развитием В12-дефицитной анемии. Тканевой гипоксии способствует также появление возрастной «жесткости» эритроцитов, которая затрудняет микроциркуляцию и тканевой обмен. Ослабленная реакция лимфоцитов на мутагены провоцирует онкопатологию. С возрастом происходят значительные изменения в белковом спектре плазмы крови — наблюдается сдвиг в сторону крупнодисперсных белков, с чем связано увеличение до 40% скорости оседания эритроцитов после 60 лет.

Возрастные изменения в *опорно-двигательной системе* характеризуются инволютивно-атрофическими процессами в мышцах, суставном аппарате, хрящевой и костной ткани. Дегенеративные изменения в скелетной мускулатуре, или синдром саркопении, приводит к постепенной потере мышечной массы, уменьшение которой после 50 лет составляет 10% каждое десятилетие, при этом наиболее выраженной атрофии подвержены мышцы, выпрямляющие туловище. Саркопения сопровождается снижением силы мышц и скорости ходьбы, вызывает страх падений. Дегенеративно-дистрофические изменения в соединительно-тканых структурах сустава провоцируют разрывы сухожилий и связок (наиболее частыми являются разрывы сухожилий мышц плеча, длинной главы бицепса, заднего большеберцового сухожилия, надколенной связки и пяточного сухожилия). Дегенеративные изменения хряща сопровождаются обызвествлением и даже окостенением с развитием остеоартроза, чаще всего поражающего межфаланговые, коленные, тазобедренные, плечевые суставы и суставы позвоночника. Основным инволютивно-атрофическим изменением в костной ткани является остеопороз.

После 60 лет одной из основных причин развития остеопороза является отрицательный кальциевый баланс, обусловленный уменьшением употребления молочных продуктов и нарушением их усвоения вследствие снижения образования соляной кислоты, атеросклероза сосудов кишечника, а также дефицита витамина Д, большей частью образующегося в коже под действием солнечных лучей.

Недостаток кальция стимулирует продукцию паратгормона, под действием которого кальций высвобождается в кровь из костной ткани, что сопровождается остеодеструкцией.

Клиническими симптомами остеопороза являются снижение роста на 4 см и более по сравнению с возрастом в 25 лет или на 2 см за 1–3 года, расстояние между затылком и стеной 5 см и более, а между нижними ребрами и подвздошной костью менее 2 см, выпячивание живота. Инструментальными методами диагностики остеопороза являются денситометрия, рентгенография костей скелета, выявляющая остеопоротические переломы. Для проведения денситометрии «золотым стандартом» является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Если в ходе оценки жалоб, анамнеза, физикального обследования и рентгенографии позвоночника низкотравматические переломы не выявлены, решение о необходимости назначения терапии остеопороза принимается на основании 10-летней вероятности развития низкотравматического перелома, для определения которой применяется шкала FRAX (Fracture Risk Assessment Tool). Оценку FRAX особенно рекомендуется проводить людям, у которых проведение денситометрии невозможно (недоступность оборудования) и в случаях, когда при денситометрии была выявлена остеопения. Следует подчеркнуть, что наличие низкотравматических переломов в анамнезе, особенно множественных, является показанием к терапии независимо от показателей денситометрии и FRAX.

Состояние *зрения* пациента оценивается по способности читать текст, названия лекарств, узнавать людей. О сохранности *слуха* судят по тому, переспрашивает обследуемый или нет, надо иметь в виду, что люди пожилого возраста лучше слышат низкие частоты.

При проведении КГО анализируется также проводимая лекарственная терапия. Важно отметить, что полифармация у пожилых сопряжена с более высоким риском развития побочных эффектов препаратов в связи с увеличением чувствительности организма к лекарственным средствам, поэтому их количество должно быть максимально ограничено. Предпочтение отдается препаратам, направленным на лечение прогностически наиболее значимых заболеваний — ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, сахарного диабета. Кроме того, лицам пожилого возраста не рекомендуется назначение дженериков*, поскольку их применение характеризуется большей частотой побочных эффектов по сравнению с оригинальными препаратами.

Особого внимания требуют лекарственные средства, применение которых предполагает контроль дозы (гипотензивные, сахароснижающие), а также

* Дженерики (от англ. generic — общий, родовой) могут отличаться от оригинальных препаратов составом вспомогательных веществ.

препараты, которыми нередко злоупотребляют пожилые люди (седативные, корвалол и др.). В процессе КГО выявляются также вредные привычки, тем более что чувствительность к их неблагоприятным эффектам с возрастом повышается, факты вредного воздействия окружающей среды, а также условий труда в анамнезе [3–5, 8].

2. Функциональный статус

Определяется возможность самообслуживания и степень независимости человека от помощи окружающих по его способности выполнять основные функции, активности в повседневной жизни и инструментальной активности.

Повседневную активность обследуемого характеризует его способность самостоятельно принимать пищу, одеваться, посещать туалет, купаться, перемещаться по комнате и т.д.

Для оценки возможности выполнения основных функций пациента просят:

- завести руки за голову, за спину на уровне талии (способность расчесываться, одеваться, выполнять гигиенические процедуры);
- сидя дотронуться рукой до большого пальца на противоположной ноге (способность надевать обувь, стричь ногти на ногах);
- сжать пальцы врача обеими руками (способность открывать двери, банки);
- удерживать лист бумаги между большим и указательным пальцами (способность выбора и удержания предметов);
- подняться со стула без помощи рук (способность свободного передвижения).

В случае, если обследуемый может выполнять задание, присваивается 2 балла, если не может — 0 баллов и 1 балл, если задание выполняется с затруднением.

Для тестирования активности в повседневной жизни используется индекс Бартел, приведенный в карте КГО. Данная шкала определяет возможность самостоятельно принимать пищу, умываться, одеваться, контролировать тазовые функции, принимать ванну, посещать туалет, вставать с постели, передвигаться, подниматься по лестнице. Выполнение каждой функции оценивается в баллах, наибольшее количество (до 20 баллов) дается при самостоятельном ее осуществлении, 0 баллов — в случае полной зависимости от окружающих, 5–10 баллов — при необходимости частичной помощи. Общий балл от 0 до 20 означает полную зависимость, 21–60 — выраженную зависимость, 61–90 — умеренную зависимость, 91–99 — легкую зависимость и 100 — отсутствие зависимости.

Инструментальная активность пожилого человека отражает его способность к самостоятельному проживанию и решению бытовых вопросов. Карта КГО содержит шкалу повседневной инструментальной активности — IADL (Instrumental Activities of Daily Living) по W.B. Abrams, M.H. Beers, R. Berkow

et al., 1995). Она анализирует способность пользоваться телефоном, добираться до мест, расположенных вне привычных дистанций ходьбы, ходить в магазин за продуктами, готовить пищу, выполнять работу по дому, самостоятельно принимать лекарства, распоряжаться деньгами. Каждый пункт оценивается по 3-х балльной системе: выполнение действия — 3 балла, выполнение с посторонней помощью — 2 балла, неспособность выполнения — 1 балл. Сумма менее 27 баллов указывает на снижение инструментальной активности.

В зависимости от результатов рассматривается вопрос о необходимости постороннего ухода, частичного или постоянного, на дому либо в специализированном гериатрическом учреждении. Вместе с тем категория «независим» допускает использование вспомогательных средств.

3. Психоэмоциональный статус

Сохранность высшей нервной деятельности пациента определяется по его эмоциональному фону и когнитивным функциям. С этой целью применяются специальные шкалы для диагностики депрессии и деменции.

Для выявления нарушений настроения существует множество опросников, из них наибольшее применение нашла шкала оценки депрессии GDS-15 (Geriatric Depression Scale), включающая следующие 15 вопросов:

1. В целом, удовлетворены ли Вы своей жизнью?
2. Вы забросили большую часть своих занятий и интересов?
3. Вы чувствуете, что Ваша жизнь пуста?
4. Вам часто становится скучно?
5. У Вас хорошее настроение большую часть времени?
6. Вы опасаетесь, что с Вами случится что-то плохое?
7. Вы чувствуете себя счастливым большую часть времени?
8. Вы чувствуете себя беспомощным?
9. Вы предпочитаете остаться дома, нежели выйти на улицу и заняться чем-нибудь новым?
10. Считаете ли Вы, что Ваша память хуже, чем у других?
11. Считаете ли Вы, что жить — это прекрасно?
12. Чувствуете ли Вы себя сейчас бесполезным?
13. Чувствуете ли Вы себя полным энергией и жизненной силой?
14. Ощущаете ли вы безнадежность той ситуации, в которой находитесь в настоящее время?
15. Считаете ли Вы, что окружающие Вас люди живут более полноценной жизнью в сравнении с вами?

Один балл зачисляется за ответ «да» на вопросы 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14 и 15, а также за ответ «нет» на вопросы 1, 5, 7, 11 и 13. Общий балл 5 и выше свидетельствует о вероятной депрессии.

Одним из наиболее распространенных тестов для оценки психического здоровья является рисование циферблата с указанием времени, обычно просят отметить стрелками время 14:45 или 11:10. Для диагностики деменции часто используется тест Mini-Cog, состоящий из трех этапов, выполнение которого занимает 3–5 минут. На первом этапе называют и предлагают запомнить три слова (например, лимон, ключ, шар), на втором — нарисовать часы и отметить время, на третьем — вспомнить 3 названных слова. При болезни Альцгеймера раньше страдает кратковременная память, при сосудистой деменции — долговременная, поэтому в первом случае больной может нарисовать часы, но не назовет слов, во втором — слова с подсказкой вспомнит, но не нарисует циферблат.

Широкое применение для диагностики деменции нашла краткая шкала MMSE (Minimental State Examination). Она содержит 9 заданий и 30 вопросов, оценивающих такие когнитивные домены, как ориентировка во времени, месте нахождения, память, восприятие, внимание и речь. Максимальная оценка по тесту — 30 баллов, 27 баллов и ниже расценивается как вероятный когнитивный дефицит. Перечисленные виды тестирования умственных способностей обладают низкой чувствительностью для выявления умеренных когнитивных расстройств. Для их скрининга рекомендуется использовать диагностически более чувствительный инструмент — Монреальскую шкалу когнитивной оценки (MoCA, Montreal Cognitive Assessment), специально созданную для выявления умеренных когнитивных нарушений у пациентов с нормальным результатом по MMSE. Тест оценивает 8 категорий когнитивного процесса: исполнительные и зрительно-конструктивные навыки, название, память, внимание, речь, абстракция, отсроченная память и ориентация. Максимальная оценка — 30 баллов, пограничная — 26 (в случае, если общее образование менее 12 лет — 25). Тестирование с помощью шкал MMSE и MoCA занимает около 10 минут.

Важно подчеркнуть, что оценка когнитивных функций пожилого человека должна проходить в спокойной, доброжелательной обстановке и требует терпения и такта со стороны врача.

В психологическом отношении важным фактором являются отношения с близкими, дефицит внимания со стороны которых может быть ведущей причиной угнетенного состояния пожилого человека, что, в свою очередь, усугубляет соматическое неблагополучие. Следует отметить, что в отличие от физических возможностей, снижающихся при старении, интеллектуальные резервы не имеют возрастных границ. Наиболее сохранной является эмоциональная сфера, и даже дементный пациент способен реагировать на проявленные к нему чувства.

Вместе с тем восприятие человеком окружающего мира во многом зависит от его мира внутреннего.

Социальный статус

Как показали результаты исследований, распространенность старческой астении наиболее высокая среди разведенных и вдовцов, несколько ниже у лиц, никогда не бывших в браке, и наименьшая — у пожилых людей, состоящих в браке. Данный синдром чаще встречается у жителей сельской местности.

Большое значение для поддержания жизнеспособности пожилого человека имеют условия проживания. Обращают внимание на комфорт и безопасность быта — освещенность, температуру воздуха, возможность беспрепятственного перемещения и т.д. В Израиле, где геронтологическое сообщество существует с 1956 г., должность социального работника предусмотрена в каждой больнице, это специалист с высшим образованием, который знает законодательную базу, информирует о возможной помощи пациенту, содействует в оформлении документов.

Врачу необходимо получить представления о материальном достатке и круге лиц, которые могли бы оказывать помощь, а в случае необходимости обеспечить повседневный уход, организовать досуг. В западных странах, например, появились «дедские сады», где с гериатрическими пациентами проводятся занятия, предлагается широкий выбор настольных игр и развивающих игрушек.

Оценка социально-бытового статуса подразумевает определение наиболее адекватных условий жизни пациента — самостоятельное проживание, в кругу семьи или в доме для престарелых. Вместе с тем следует подчеркнуть, что к концу XX столетия социологи пришли к выводу, что человек должен стареть в семье [2, 10, 13, 14, 16, 18].

Заключение

Комплексная гериатрическая оценка — всестороннее обследование пожилого человека, по результатам которого врач-гериатр составляет индивидуальный план ведения пациента, включающий рекомендации по диете, физической активности, медикаментозной и немедикаментозной терапии, обустройству быта, адаптивным технологиям, социальной поддержке и уходу. Гериатр призван объединить вокруг себя команду медицинских специалистов, родственников и работников социальной службы, успех которой основан на доброжелательном и деликатном отношении к пожилому пациенту. «Умейте быть снисходительными к человеческим слабостям стариков», — писал Василий Александрович Сухомлинский.

Возможность счастливого долголетия, безусловно, в первую очередь зависит от заботы близких, поскольку пожилой человек особенно нуждается в атмосфере любви и взаимопонимания.

Вместе с тем сохранение качества жизни пожилого человека во многом зависит от возможности самореализации в позднем возрасте, в том числе профессиональной. Проведенный экспертный анализ так называемой «демографической нагрузки» показал ее искусственную аггравацию, в действительности, финансовая отдача использования трудовых ресурсов пожилого населения во много раз превышает затраты, а изменение возрастной структуры рабочей силы имеет различные эффективные пути решения. В 2002 г. на второй Ассамблее ООН по старению, состоявшейся в Мадриде, был принят Мадридский международный план действий по обеспечению каждому человеку безопасной и достойной старости, а также возможности участия в жизни общества как полноправного гражданина. Гериатрия — одна из самых молодых и одновременно самых гуманных медицинских специальностей, которая не только позволяет решать проблемы долголетия, но и способствует нравственному возрождению общества.

Список литературы/References:

- Аммосова Е.Е. Комплексная гериатрическая оценка в условиях дома-интерната. Российский семейный врач. 2018; 22(2): 25–29. Ammosova E.E. Comprehensive geriatric evaluation in boarding house conditions. Russian family doctor. 2018; 22 (2): 25-29. [In Russian]
- Актуальные проблемы геронтологии и гериатрии: монография /под ред. В.П. Волкова. Новосибирск: Изд. «СиБАК». 2015; 138 с. Actual problems of gerontology and geriatrics: monograph /ed. by V.P. Volkov. Novosibirsk: Publishing «SiBAK». 2015; 138 p. [In Russian]
- Кирищина И.А., Габдрафикова Ю.С. Характеристика полиморбидных состояний и оценка полипрагмации у женщин в гериатрической практике. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014; 8: 67–70. Kirshchina I.A., Gabdrifikova Yu.S. Characteristics of polymorbid conditions and evaluation of polypragmentation in women in geriatric practice. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2014; 8: 67–70. [In Russian]
- Киселева Г.В., Фролова Е.В., Турушева А.В. Выявление пожилых людей с высоким риском падения с помощью комплексной гериатрической оценки. Лечащий врач. 2019; 1: 66–70. Kiseleva G.V., Frolova E.V., Turusheva A.V. Revealing older people at high risk of falling with a comprehensive geriatric assessment. Attending doctor. 2019; 1: 66–70. [In Russian]
- Козлов С.Е., Кирищина И.А., Габдрафикова Ю.С. Солонина А.В. Рациональные комбинации лекарственных препаратов при лечении сосудистой патологии в гериатрии. Клиническая медицина. 2015; 11: 54–59. Kozlov S.E., Kirshchina I.A., Gabdrifikova YU.S. Soloninina A.V. Rational drug combinations in the treatment of vascular pathology in geriatrics. Clinical medicine. 2015; 11: 54–59. [In Russian]
- Куличенко Л.Л., Ивахненко И.В. Характеристика соматической патологии у людей пожилого и старческого возраста. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2012; 1: 88–89. Kulichenko L.L., Ivahnenko I.V. Characteristics of somatic pathology in the elderly and senile age. Volgograd Scientific Medical Journal. 2012; 1: 88–89. [In Russian]
- Руководство по геронтологии и гериатрии: в 4 т. /под ред. акад. РАМН, проф. В.Н. Ярыгина, проф. А.С. Мелентьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; Т. 3. Клиническая гериатрия. 896 с. Manual to gerontology and geriatrics: 4 v. /Ed. acad. RAMS, prof. V.N. Yarygin, prof. A.S. Melentyeva. M.: GEOTAR-Media, 2010; V. 3. Clinical geriatrics. 896 p. [In Russian]
- Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. СПб.: ЦОП «Профессия». 2016; 224 с. Sychev D.A. Polyparmacy in clinical practice: a problem and solutions. St. Petersburg: CSC «Profession». 2016; 224 p. [In Russian]
- Ткачева О.Н. современная концепция развития гериатрической помощи в Российской Федерации. Вестник Росздравнадзора. 2016; 4: 31–35. Tkacheva O.N. The modern concept of the development of geriatric care in the Russian Federation. Bulletin of Roszdravnadzor. 2016; 4: 31–35. [In Russian]
- Турушева А.В., Фролова Е.В., Дегриз Ж.М. Эволюция теории старческой астении. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. 2017; 9(1): 117–124. Turusheva A.V., Frolova E.V., Degriz Z.M. The evolution of the theory of senile asthenia. Bulletin of Northwestern State Medical University. 2017; 9 (1): 117–124. [In Russian]
- Фархутдинова Л.М. Диффузный токсический зоб. Уфа: Гилем. 2012; 140 с. Farhutdinova L.M. Diffuse toxic goiter. Ufa: Gilem. 2012; 140 p. [In Russian]
- Фархутдинова Л.М. Первичный гиперпаратиреоз: проблемы и пути решения. Медицинский вестник Башкортостана. 2010; 5(1): 65–70. Farhutdinova L.M. Primary hyperparathyroidism: problems and solutions. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2010; 5 (1): 65–70. [In Russian]
- Шабалин В.Н. Организация работы гериатрической службы в условиях прогрессирующего демографического старения населения Российской Федерации. Успехи геронтологии. 2009; 22(1): 185–195. Shabalin V.N. Organization of work of the geriatric service in the conditions of progressive demographic aging of the population of the Russian Federation. Successes of gerontology. 2009; 22(1): 185–195. [In Russian]
- Iseli R., Nguyen V., Reijnierse E. et al. Orthostatic hypotension and its association with cognitive impairment in older adults: a systematic review and meta-analysis. Ageing Research Reviews. 2018; 48: 122–144.
- Kojima G. Prevalence of Frailty in nursing homes: a systematic review and metaanalysis. J Am Med Dir Assoc. 2015; 16: 940–945.
- Press Y., Biderman A., Peleg R. et al. Benefits of active participation of family physicians in geriatric consultations. Geriatr Gerontol Int. 2012; 12 (4): 725–732.
- Schluter P.J., Arnold E.P., Jamieson H.A. Falls and hip fractures associated with urinary incontinence among older men and women with complex needs: a national population study. Neurourol Urodyn. 2018; 37(4): 1336–1343.
- Vaughan L., Corbin A.L., Goveas J.S. Depression and frailty in later life: a systematic review. Clin Interv Aging. 2015; 10: 1947–58.

**В.В. Никифоров, Ю.Н. Томилин, Т.Я. Чернобровкина*,
Я.Д. Янковская, С.В. Бурова**

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им.Н.И. Пирогова» МЗ РФ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, Москва, Россия

ТРУДНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОТУЛИЗМА

**V.V. Nikiforov, Yu.N. Tomilin, T.Ya. Chernobrovkina*,
Y.D. Yankovskaya, S.V. Burova**

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov,
Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Moscow, Russia

THE DIFFICULTIES OF EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BOTULISM

Резюме

Популярность домашнего консервирования способствует достаточно высокой заболеваемости ботулизмом во всем мире. Содержащие ботулотоксин консервированные продукты не изменяют ни цвета, ни вкуса, ни запаха содержимого консервов. Отличительной чертой паралитического синдрома при ботулизме является его симметричность и отсутствие нарушения чувствительности. Критериями тяжести течения ботулизма считают нарушение глотания жидкой пищи и выраженность острой дыхательной недостаточности. В работе представлены особенности терапии больных ботулизмом в отделении реанимации. Клинические примеры иллюстрируют трудности распознавания ботулизма на ранней стадии болезни, обусловленные полиморфизмом клинической картины ботулизма и схожестью симптомов с другими заболеваниями. Наиболее часто больным с ботулизмом ставится диагноз острой кишечной инфекции или неврологической патологии. Пациенты своевременно не госпитализируются, что может повлиять на исход болезни. Умение распознать ботулизм на догоспитальном этапе необходимо всем врачам.

Ключевые слова: ботулизм, терапия ботулизма, ранняя диагностика ботулизма, противоботулиническая сыворотка, гипербарическая оксигенация, искусственная вентиляция легких

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 15.04.2019 г.

Принята к публикации 19.06.2019 г.

Для цитирования: Никифоров В.В., Томилин Ю.Н., Чернобровкина Т.Я. и др. ТРУДНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОТУЛИЗМА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(4): 253-259. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259

Abstract

The popularity of home canning contributes to a sufficiently high incidence of botulism worldwide. The canned products containing botulinum toxin do not change neither color, taste, nor smell of contents of canned food. The criteria for the severity of the course of botulism are considered a violation of swallowing liquid food and symptoms of difficulty breathing. A distinctive feature of the paralytic syndrome in botulism is its symmetry and the absence of a violation of sensitivity. The criteria of the severity of the course of botulism is considered a violation of swallowing liquid food and the severity of acute respiratory failure. The paper presents the features of the therapy of the patients with botulism in the intensive care unit. Clinical examples illustrate the difficulties in recognizing botulism at the early stage of the disease, which are due to the polymorphism of the clinical picture of botulism and the similarity of symptoms with other diseases. Most commonly, patients with botulism are diagnosed with acute intestinal infection or the neurological pathology. Patients are not hospitalized in a timely manner, which can affect the outcome of the disease. The ability to recognize botulism at the prehospital stage is necessary for all doctors.

Key words: botulism, botulism therapy, early diagnosis of botulism analgesic serum, hyperbaric oxygenation, artificial lung ventilation

*Контакты: Татьяна Яковлевна Чернобровкина, e-mail: tychernobr@gmail.com

*Contacts: Tatyana Ya. Chernobrovkina, e-mail: tychernobr@gmail.com

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 15.04.2019 г.

Accepted for publication on 19.06.2019 г.

For citation: Nikiforov V.V., Tomilin Yu.N., Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D., Burova S.V. THE DIFFICULTIES OF EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BOTULISM. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(4): 253-259. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259

ГБО — гипербарическая оксигенация, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, КИБ — клиническая инфекционная больница, ОДН — острая дыхательная недостаточность, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии ПТИ — пищевая токсикоинфекция

Введение

Ботулизм — тяжелая инфекционная болезнь, вызываемая бактериальным токсином, известна человечеству с давних времен. Исторически название «ботулизм» идет от латинского «*botulus*» — колбаса — продукта, который ранее вызывал ботулизм и откуда впервые был выделен возбудитель [1-3]. Однако мясные продукты в настоящее время редко являются причиной возникновения ботулизма. На первый же план (на примере Москвы) выдвинулись консервированные домашним способом грибы, овощи, несколько реже — соленая и копченая рыба кустарного производства [2, 3].

Эпидемиология

Опасности домашнего консервирования всем известны и очевидны: термостойкость спор позволяет им переносить кипячение до 6 ч, в то время как концентрация солей и уксуса, используемых при консервировании, не припятствуют токсинообразованию, а самодельная герметизация банок приводит к созданию анаэробных условий. Содержащие токсин консервированные продукты не изменяют ни цвета, ни вкуса, ни запаха [1-3, 8]. Относительно безопасны консервы промышленного производства, так как технология их производства должна предусматривать соблюдение технических условий и стандартов, установленных нормативными правовыми актами, действующими на территории государства, принявшего стандарт [2, 6].

Образование токсина в консервированных продуктах кустарного производства происходит неравномерно, то есть «очагами», приводя к избирательному поражению лиц, употреблявших этот продукт, что соответствует данным литературы [2, 3, 8, 9]. Все вышесказанное в сочетании с популярностью домашнего консервирования объясняет достаточно высокую заболеваемость ботулизмом во всем мире. Так, например, в Российской Федерации ежегодно регистрируется около 300 случаев заболеваемости ботулизмом [2].

Внедрение в клиническую практику лечебной противоботулинической сыворотки (ПБС), использование искусственной вентиляции легких (ИВЛ), применение гипербарической оксигенации (ГБО), рациональное использование антибиотиков широкого спектра действия для предупреждения активизации условно-патогенной микрофлоры способствовало улучшению результатов лечения и уменьшению числа неблагоприятных исходов при данном заболевании [3-5]. Летальность от ботулизма по данным литературы в настоящее время составляет 7-9% [2].

Патогенез

Известно 7 серотипов ботулотоксина — А, В, С, D, Е, F и G, однако заболевание у человека вызывают в основном три — А, В и Е. Иммуитет после перенесенного заболевания типоспецифический, поэтому возможно повторное заражение человека [2, 3, 7, 9].

Инкубационный период заболевания составляет в среднем от 2-4 часов до 2-3 суток, максимум 5 суток, что практически всегда зависит от дозы токсина.

Ботулинический токсин вместе с пищей попадает в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и гематогенным путем проникает в нервно-мышечные синапсы. Доказано избирательное поражение ботулотоксином мотонейронов передних рогов спинного мозга, двигательных ядер черепных нервов и периферической нервной системы за счет прекращения высвобождения ацетилхолина из ацетилхолинсодержащих пузырьков. Блокада передачи нервных импульсов приводит к миастении и псевдопараличам без анатомического повреждения, которые восстанавливаются при нейтрализации токсина. Причиной смерти больных является остановка дыхания на фоне прогрессирующей острой дыхательной недостаточности (ОДН) и остановка сердца. Процесс выздоровления пациента обусловлен постепенным разрушением ботулотоксина в местах его фиксации, возможной

аспирацией рвотных масс, присоединением вторичной бактериальной инфекции и вентиляционной гипоксией [2-5, 8].

Клиника

Клиника ботулизма человека специфична и складывается из нескольких основных синдромов: паралитического, гастроинтестинального и интоксикационного. В 30-50% случаев заболевание начинается с гастроинтестинального синдрома [1-3, 5, 8]. Начало болезни с появления тошноты, рвоты, разжиженного стула, сухости во рту часто является основанием для постановки диагноза острой кишечной инфекции (пищевая токсикоинфекция (ПТИ), острый гастроэнтерит, сальмонеллез и др.) или острой патологии органов ЖКТ (синдром раздраженного кишечника, обострение хронического гастрита, острый панкреатит и др.). Важно помнить, что явления поражения ЖКТ при ботулизме кратковременны (до 1-2 сут) и исчезают к моменту появления неврологической симптоматики [1-3].

Нередко первыми признаками ботулизма являются жалобы пациента на нарушение зрения (туман, диплопия, птоз, невозможность прочитать текст), что является причиной ошибочного обращения пациентов к офтальмологу.

Также возникает необходимость дифференцировать ботулизм с истинной неврологической патологией (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), энцефалит, миастения и др.). Здесь важно помнить, что отличительными чертами паралитического синдрома при ботулизме являются симметричность, двусторонность и отсутствие нарушения чувствительности [2, 4, 8].

Необходимо отметить, что оценка степени выраженности неврологической симптоматики является во многом субъективной и существенно зависит от квалификации врача, что нередко может служить причиной ошибок в определении истинной тяжести процесса.

В качестве критерия тяжелого течения ботулизма признается нарушение глотания жидкости любой степени выраженности. Этот симптом легко определяется любым практическим врачом при минимальном знании эпидемиологического анамнеза данного заболевания и клинических симптомов. Именно этот критерий является абсолютным показанием к срочной госпитализации пациентов в реанимационное отделение, даже минуя приемное отделение.

Жалобы больных на чувство нехватки воздуха, затрудненный вдох, одышку, так называемый «дыхательный дискомфорт», вне зависимости от степени выраженности других неврологических симптомов, также является показанием для назначения пациентам соответствующих реанимационных лечебных мероприятий. Необходимо отметить, что

нарушение внешнего дыхания чаще всего наступает после симптома нарушения глотания жидкости. Таким образом, тяжелым течением ботулизма считаются два состояния, когда вне зависимости от наличия и выраженности всех остальных признаков ботулизма имеют место дисфагия жидкой пищей и «дыхательный дискомфорт» [2, 4].

Особенности дыхательной недостаточности у больных ботулизмом

Развитие ОДН у больных ботулизмом связано с парезом дыхательной мускулатуры, парезом брюшных мышц, мягкого неба и надгортанника. В свою очередь это может приводить к нарушению механизма кашля, попаданию слюны в дыхательные пути, а в ряде случаев и аспирации желудочного содержимого при рвоте. Аспирационная пневмония встречается чаще всего у большинства больных тяжелыми формами ботулизма, но сама по себе редко является причиной возникновения ОДН [2, 4, 5, 8]. Кроме того, у ряда больных ботулизмом на фоне пареза желудочно-кишечного тракта наблюдается высокое стояние диафрагмы, также усугубляющее функцию внешнего дыхания.

Таким образом, ОДН у больных с ботулизмом развивается по гиповентиляционному типу, что затрудняет дифференциальную диагностику ОДН, вызванную другими причинами, клиническую оценку дыхательной недостаточности и выбор способа терапевтических мероприятий.

Лечение

Все больные с подозрением на ботулизм подлежат обязательной госпитализации, так как возможно развитие ОДН. Первостепенной задачей врача на догоспитальном этапе является максимально быстрое выведение не всосавшегося токсина из организма больного путем промывания желудка и кишечника 5% раствором гидрокарбоната натрия (NaHCO_3). Ввиду опасности аспирации рвотных масс у больных с нарушением глотания жидкости, первичное промывание желудка проводится только посредством желудочного зонда, в объеме 2-3-х литров.

Следующим этапом терапии является введение больному в максимально короткие сроки от начала заболевания противоботулинической сыворотки (ПБС) для нейтрализации циркулирующего токсина в крови [1-3]. До введения сыворотки у больного следует взять кровь в объеме 10 мл, мочу, промывные воды желудка (рвотные массы) для исследования на ботулинический токсин и возбудитель ботулизма. На исследование посылается также пищевой продукт, предположительно вызвавший

заболевание. После постановки диагноза при неустановленном типе токсина необходимо ввести противоботулиническую поливалентную сыворотку типов АВЕ: тип А — 10000 Ед, тип В — 5000 Ед, тип Е — 10000 Ед. При известном типе токсина — моновалентную. Вводится одна доза сыворотки, дробно, согласно инструкции от 17.02.2000 г. (способ Безредка). Во избежание возможных аллергических реакций до начала внутривенного введения сыворотки больному струйно вводят 60-90 мг преднизолона [4].

Помимо специфического лечения больным проводится патогенетическая терапия для устранения вызванных ботулиническим токсином патологических изменений, в т.ч. и вторичных, дезинтоксикационная терапия и обеспечивается правильный уход [2, 3, 5, 7, 8]. Энтеральное питание через желудочный зонд должно начинаться как можно раньше.

В связи с развитием тканевой гипоксии в комплекс терапевтических мероприятий по возможности должна включаться гипербарическая оксигенация (ГБО) [2, 5].

Вторичные бактериальные осложнения лечатся с использованием антибактериальных препаратов. Динамика развития неврологических поражений при ботулизме имеет достаточно четкую направленность «сверху вниз»: нарушение зрения → затруднение глотания (твердой пищи → жидкости) → нарушение дыхания, т.е. ОДН наступает после полного исчезновения способности к глотанию жидкости. Поэтому все пациентам с афагией (полной невозможностью глотания даже жидкости) рекомендована плановая назотрахеальная интубация [3, 4]. При назотрахеальной интубации исключается возможность аспирации желудочного содержимого, облегчается санация трахеобронхиального дерева и появляется возможность перевода больного на ИВЛ в плановом порядке, т.е. до развития выраженных явлений ОДН.

Опыт авторов настоящей работы, накопленный при ведении больных самыми различными нозологическими формами, показывает, что назотрахеальная интубация может осуществляться длительное время (на нашем опыте в случае ботулизма — до 81 суток) без каких-либо выраженных побочных эффектов и позволяет избежать трахеостомии [5]. Окончательная экстубация осуществляется только при полном восстановлении акта глотания жидкой фракцией пищи. Перевод больного в общее инфекционное отделение осуществляется не ранее, чем через 2-3-е суток после экстубации.

Осложнения

К неспецифическим осложнениям ботулизма относятся различные вторичные микробные осложнения, среди которых как по частоте возникновения, так и по влиянию на исходы основного процесса

выделяют пневмонии [2, 5]. Возможно сочетание пневмонии с бронхитами, ларингитами, синуситами. Несколько реже встречаются осложнения мочевыделительной системы (пиелонефриты, пиелиты и пр.). Кроме того, ботулизм способствует активизации любых хронических воспалительных процессов, особенно со стороны женских половых органов [1, 2]. Кроме того, при ботулизме весьма часто регистрируются ятрогенные осложнения, к которым относятся все случаи лекарственной аллергии (и в первую очередь сывороточная болезнь), дисбиозы на фоне длительного применения антибактериальных средств, постинъекционные инфильтраты, абсцессы, пролежни и пр.

Специфическим осложнением ботулизма можно считать поражение сердца в виде миокардиодистрофии — ботулинический миокардит, возникающий на 7-15 день болезни [5]. Специфичность данного процесса подтверждает прямая связь частоты его возникновения с тяжестью основного процесса (т.е. с дозой токсина) и отсутствие таковой с наличием вторичных микробных осложнений или (и) интенсивностью медикаментозной терапии (в частности — с дозами ПБС), т.е. с гнойной интоксикацией и неспецифической аллергизацией [2, 5].

Порядок выписки больных из стационара

Четких сроков выписки больных ботулизмом из стационара не существует, т.к. они строго индивидуальны и зависят только от скорости обратного развития симптоматики, как основного процесса, так и осложнений последнего. Считается, что больной может быть выписан после полного восстановления актов глотания, фонации и артикуляции, и полного разрешения проявлений вторичных осложнений. При этом астенический синдром и умеренно выраженные нарушения зрения (невозможность читать мелкий шрифт), могут сохраняться в течение нескольких месяцев (5-6) и не являются показаниями к задержке пациентов в стационаре [3].

Приведенные данные указывают на необходимость настоящей работы, целью которой является оценка клинического течения ботулизма и анализ ошибок при постановке диагноза.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ 27 историй болезни пациентов с диагнозом «Ботулизм» в КИБ № 1 за период 2016-2017 гг. Статистическая обработка данных проведена с использованием стандартного пакета прикладных программ «STASTICA 6,0 MS Office».

Результаты исследований и обсуждение

Нами проанализировано 27 историй болезни с диагнозом «Ботулизм» за период 2016-2017 гг. Возраст больных составлял от 30 до 87 лет. Среди пациентов преобладали женщины — 20 (74%). Необходимо отметить, что основная часть пациентов (67%) поступала в стационар на 4–5-й день болезни и только 9 (33%) больных госпитализировались до 2-го дня болезни, что отражалось на тяжести течения болезни и длительности пребывания в стационаре.

При первичном обращении пациентов за медицинской помощью диагноз «Ботулизм» был поставлен только 8 больным, что составило 29% случаев, еще 8 пациентам — ПТИ, с подозрением на ОНМК госпитализировались также 8 (29%) больных. Не представляло возможности исключить алкогольное опьянение у двух больных, и с диагнозом «острый панкреатит» был госпитализирован 1 пациент.

На основании данных эпидемиологического анамнеза было установлено, что у 13 больных (48%) заболевание связано с употреблением грибов домашнего консервирования, у 5 (19%) — копченой рыбы и у 9 (33%) — других консервов кустарного приготовления. Таким образом, употребление в пищу консервированных продуктов и копченостей накануне заболевания отмечено у 100% пациентов, однако только у 59% это было выявлено на догоспитальном этапе, и только у 41% на 2–4-е сутки от поступления в стационар, что привело к неверному диагнозу.

Необходимо отметить, что всех пациентов в первый день болезни беспокоила тошнота, слабость и сухость слизистых оболочек ротоглотки. Большая часть пациентов с жалобами на нарушение зрения (пелена перед глазами, двоение предметов, расплывчатость предметов), слабость, осиплость голоса, дизартрию были осмотрены неврологом в первый и последующие дни пребывания в стационаре, однако ботулизм заподозрен не был.

У 62,5% больных (5 пациентов из 8) с первичным диагнозом ОНМК не был диагностирован предшествующий гастроинтестинальный синдром (тошнота, рвота, боли в животе, жидкий стул), что послужило причиной ошибочной диагностики.

Двое пациентов до госпитализации были осмотрены сразу несколькими специалистами (офтальмологом, хирургом и неврологом), что также не позволило своевременно поставить правильный диагноз. Вышеуказанные данные свидетельствуют о недостаточных знаниях эпиданамнеза и клиники ботулизма у медицинского персонала, необходимых для ранней диагностики ботулизма.

Учитывая критерии тяжести основного заболевания, из 27 пациентов тяжелое течение зарегистрировано у 13 (48%), у 5 больных легкое течение

и 9 пациентов были со среднетяжелым течением. 17 пациентов были госпитализированы в РО, 13 из них нуждались в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Длительность ИВЛ составляла от 4 до 55 дней. Выписано с выздоровлением 26 больных. Один летальный исход у больной 87 лет был обусловлен поздним поступлением.

Для диагностики ботулизма не требуется 100% лабораторной верификации диагноза, поэтому диагноз, как правило, ставится на основании клинических и эпидемиологических данных. Всем пациентам проводилось промывание желудка и кишечника с забором биологического материала для идентификации токсина до введения ПБС и только у 10 (37%) пациентов диагноз был подтвержден лабораторно. Токсин типа А определялся у 6 пациентов, типа В и Е — у 2-х пациентов, соответственно. Осложнений на введение ПБС не было зарегистрировано ни у одного пациента. Незамедлительное введение ПБС рекомендуется всем пациентам с подозрением или с диагнозом ботулизм. Поводом для отказа от введения сыворотки может служить лишь позднее поступление пациента с четким обратным развитием симптомов заболевания.

Вышесказанное подтверждается следующими клиническими примерами.

Клинический пример № 1

Пациент Г., 58 лет, доставлен бригадой «Скорой медицинской помощи» в ИКБ № 2 11.09.2017г. с диагнозом «Острый гастроэнтерит неуточненной этиологии» на второй день болезни. Из эпидемиологического анамнеза известно, что 9 сентября пациент съел копченую рыбу кустарного приготовления, привезенную из Астрахани. На следующий день ощутил тяжесть в животе, слабость, тошноту, 5 раз была рвота съеденной пищей, однократно жидкий стул без патологических примесей. Пациент самостоятельно вызвал рвоту, раздражая заднюю стенку ротоглотки двумя пальцами, но самочувствие оставалось прежним. 11 сентября пациент обратился в «Скорую медицинскую помощь» и был госпитализирован с диагнозом «Острый гастроэнтерит» в КИБ № 2. 12.09.2017г. состояние больного ухудшилось, появились жалобы на двоение в глазах, сухость во рту, гнусавость голоса, в связи с этим диагноз «Кишечная инфекция» был снят и с подозрением на ботулизм пациент переведен в КИБ № 1.

Состояние при поступлении расценено как тяжелое. Сохраняются жалобы на слабость, двоение в глазах, сухость во рту, затруднение глотания жидкой пищи. Пациента беспокоят тяжесть в животе, осиплость голоса, чувство нехватки воздуха. При осмотре кожные покровы бледные. Частота дыхания — 16 в минуту. При аускультации выслушивается жесткое дыхание в нижних отделах. Пульс

ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения, 70 ударов в минуту. Артериальное давление 125/70 мм рт.ст. Тоны сердца ритмичные, шумов нет. Язык сухой, обложен белым налетом. При осмотре ротоглотки визуализируется провисание небной занавески. Живот при пальпации не вздут, безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не увеличены. Стула не было с 11.09.2017г. Мочеиспускание свободное. Мимика сохранена, отмечается двусторонний полуптоз верхних век, двусторонний мидриаз, глоточный рефлекс не вызывается. Поставлен клинический диагноз «Ботулизм, тяжелое течение».

В отделении взята кровь на токсин ботулизма. С целью очищения желудка пациенту был установлен назогастральный зонд, и промывные воды собраны для лабораторного исследования. Также проведено очищение кишечника высокой сифонной клизмой с 5% гидрокарбонатом натрия. Внутривенно введена одна доза поливалентной ПБС (тип А 10000 МЕ, тип В 5000 МЕ, тип Е 10000 МЕ) в соответствии с инструкцией от 2000 г. Наличие афагии и риск развития у больного внезапной остановки дыхания явились показаниями для перевода пациента в ОРИТ, с проведением наотрахеальной интубации. ИВЛ проводилась в режиме ВІРАР с учетом физиологических параметров.

Больному была назначена дезинтоксикационная терапия, для предотвращения осложнений, обусловленных вторичной бактериальной флорой, вводился внутривенно ципрофлоксацин по 0,4 г 2 раза в день в течение 10 дней. Энтеральное питание осуществлялось через назогастральный зонд до восстановления самостоятельного акта глотания. 19 сентября (7 дней ИВЛ) после полного восстановления акта дыхания и глотания пациент был экстубирован и через два дня переведен в диагностическое отделение, в общую палату. В комплекс терапевтических мероприятий было включено 5 сеансов ГБО. Больной выписан на 21-й день болезни (29.09.2017) в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача поликлиники.

Данный клинический случай демонстрирует трудности диагностики ботулизма на догоспитальном этапе. Начало заболевания с явлений гастроэнтерита послужило основанием для постановки диагноза кишечной инфекции неустановленной этиологии и только появившиеся с 3-го дня симптомы паралитического синдрома позволили заподозрить ботулизм. Течение болезни расценено как тяжелое, так как имели место афагия, бульбарные параличи и нарушение акта дыхания.

Клинический пример № 2

Пациент А., 48 лет переведен в КИБ № 1 из неврологического отделения терапевтического стационара 04.12.2016г с диагнозом «Ботулизм».

Из эпидемиологического анамнеза известно, что 2 декабря он один употреблял в пищу рыбные консервы в стеклянной таре, колбасу, буженину в вакуумной упаковке, купленные на загородной ярмарке.

Ухудшение самочувствия появилось на следующий день 03.12.2016г, когда появился дискомфорт в животе, дважды была рвота, до 6 раз жидкий стул без патологических примесей. За медицинской помощью не обращался, лекарственных препаратов не принимал. На следующий день (4 декабря) отметил снижение остроты зрения, двоение предметов, небольшую слабость, головокружение. Жидкого стула больше не было. Обратился в поликлинику к окулисту, который выявил паралич внутренней прямой мышцы правого глаза и с подозрением на ОНМК направил пациента на госпитализацию в неврологическое отделение терапевтического стационара г. Москвы, где после проведенного обследования, диагноз «Ишемический инсульт с двусторонним парезом зрения бульбарным вестибулоатактическим синдромом» вызвал сомнение. Пациент был осмотрен инфекционистом, который предположил ботулизм. После промывания желудка и клизмы с 5% гидрокарбонатом натрия, в этот же день пациент был переведен в КИБ № 1. При поступлении состояние пациента расценено как средней тяжести, так как сохранялись жалобы на двоение в глазах, сухость во рту, головокружение, умеренную общую слабость. Гастроинтестинальный синдром регрессировал.

При осмотре: кожные покровы обычной окраски, чистые, отеков и геморагий нет. При аускультации дыхание в легких везикулярное. Частота дыхания — 16 в минуту. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения, 68 ударов в минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Тоны сердца ритмичные, шумы не выслушиваются. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот умеренно вздут, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень и селезенка не увеличены. Стула в отделении нет. Мочеиспускание не нарушено. Мимика сохранена, двусторонний полуптоз верхних век, двусторонний мидриаз, выраженное расходящееся косоглазие, парез зрения, глоточный рефлекс снижен. Сознание ясное. При поступлении больному незамедлительно введена одна доза поливалентной ПБС (тип А 10000 МЕ, тип В 5000 МЕ, тип Е 10000 МЕ) в соответствии с «инструкцией по применению сывороток противоботулинических типов А, В, С, Е и F очищенных концентрированных жидких», утвержденной 17.02.2000 г. Также больному проведена адекватная дезинтоксикационная терапия, стимуляция кишечника клизмой с 5% гидрокарбонатом натрия. Для предотвращения осложнений, обусловленных условно-патогенной бактериальной флорой, был назначен внутривенно цефтриаксон по 1,0 г 2 раза в день в течение 10 дней.

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение инфекциониста по месту жительства на 13-й день болезни.

В данном клиническом случае продемонстрирована неправильная трактовка паралитического синдрома при ботулизме и недооценка эпидемиологического анамнеза, которые явились причиной постановки ошибочного диагноза «Инсульт».

Выводы

1. Знание эпиданамнеза и клинической картины данного заболевания позволит любому врачу в кратчайшие сроки госпитализировать больного в инфекционный стационар и предотвратить летальный исход.
2. Нарушение глотания жидкости любой степени выраженности свидетельствует о тяжелом течении заболевания и является показанием для немедленной госпитализации пациента в отделение реанимации.
3. В качестве специфической терапии всем больным ботулизмом необходимо внутривенное введение одной дозы ПБС согласно инструкции к препарату (дробное введение сыворотки по методу Безредка).
4. Дыхательная недостаточность при ботулизме проявляется чувством сдавления в груди, нарушением ритма дыхания, затруднением вдоха и выдоха вследствие поражения дыхательных мышц и диафрагмы и носит гиповентиляционный характер.
5. На эффективность комплексной терапии больных тяжелыми формами ботулизма влияет поддержание тесного психологического контакта медицинского персонала с пациентом, необходимое для создания у последнего «оптимистичной» позиции в отношении проводимых лечебных мероприятий.

Заключение

Таким образом, несмотря на четко выраженную клиническую картину ботулизма, большое количество диагностических ошибок может быть связано с тем, что заболевание встречается относительно редко, врачи недостаточно с ним знакомы и прибегают к эпидемиологическому анамнезу.

Проведенное клинико-эпидемиологическое исследование, анализ данных литературы позволили установить, что на догоспитальном этапе наиболее часто вместо диагноза ботулизм диагностируют острую кишечную инфекцию, острое нарушение мозгового кровообращения, гипертонический криз, энцефалит, миастению.

Вместе с тем врач общей практики обязан владеть необходимыми и достаточными знаниями, позволя-

ющими своевременно заподозрить ботулизм, уметь оказать неотложную помощь, так как ранняя диагностика и своевременно проведенное патогенетически обоснованное лечение снижают частоту возможных при ботулизме осложнений и летальных исходов.

Список литературы/References:

1. Никифоров В.Н., Никифоров В.В. Ботулизм. М. Медицина. 1985; 200с.
Nikiforov V.N., Nikiforov V.V. Botulism. M. Medicine. 1985; 200p. [in Russian].
2. Никифоров В.В. Ботулизм. В кн.: Инфекционные болезни: национальное руководство под ред. Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я. 2-е изд., перераб. и доп. М. ГЭОТАР-Медиа. 2018; 558-568.
Nikiforov V.V. Botulism. Infectious diseases: national leadership, ed. Yushchuk N.D., Vengerova Yu.Ya. M. GEOTAR-media. 2018; 558-568 [in Russian].
3. Санин Б.И. Ботулизм. В кн.: Избранные лекции по инфекционным болезням и эпидемиологии. Учебно-методическое пособие под ред. Лучшева В.И. и Жарова С.Н. М. ГОУ ВПО РГМУ, МИМСР. 2004; 219-239.
Sanin B.I. Botulism. Selected lectures on infectious diseases and epidemiology. ed. Luchsheva V.I., Zhavorova S.N. M. RGMU, MIMSR. 2004; 219-239 [in Russian].
4. Попелянский Я.Д., Фокин М.А., Пак С.Г. Поражение нервной системы при ботулизме. М. Медицина. 2000; 192с.
Popelansky J.D., Fokin M.A., Pak S.G. The defeat of the nervous system in botulism. M. Medicine. 2000; 192p. [in Russian].
5. Никифоров В.В., Томилин Ю.Н., Давыдов А.В. и др. Случай тяжелого течения ботулизма: 127 дней искусственной вентиляции легких. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013; 6: 49-57.
Nikiforov V.V., Tomilin Yu.N., Davydov A.V. Case of severe botulism: 127 days of artificial lung ventilation. Epidemiology and infectious diseases. 2013; 6: 49-57 [in Russian].
6. ГОСТ Р 51740-2016 Технические условия на пищевую продукцию. Общие требования к разработке и оформлению. 2018. Доступно: <http://docs.cntd.ru/document/1200142432>
GOST R 51740-2016 Technical specifications for food products. General requirements for development and design. 2018. In touch: <http://docs.cntd.ru/document/1200142432> [in Russian].
7. Wendt S, Eder I, Wölfel R, Braun P, Lippmann N, Rodloff A. Botulism: Diagnosis and Therapy Dtsch Med Wochenschr. 2017 Sep; 142 (17): 1304-1312. doi: 10.1055/s-0043-112232. Epub 2017 Aug 29 (in German).
8. Sobel J. Botulism. Clinical Infectious Diseases. 2005; 41(8): 1167-1173. doi.org/10.1086/444507
9. James G.C., Rashmi A., Miller J.E. Clostridium botulinum and the Clinical Laboratorian: A Detailed Review of Botulism, Including Biological Warfare Ramifications of Botulinum Toxin. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2004; 128 (6): 653-662.

Н.Т. Ватутин^{1,2}, А.Н. Шевелёк^{*1}, Г.Г. Тарадин¹, И.Н. Кравченко²

¹ — ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»,
Донецк, Украина

² — Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

N.T. Vatutin^{1,2}, A.N. Shevelok^{*1}, G.G. Taradin¹, I.N. Kravchenko²

¹ — State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National
Medical University», Donetsk, Ukraine

² — State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine

THE USE OF MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE PREVENTION OF ATRIAL FIBRILLATION

Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых частых нарушений ритма сердца. Её распространенность достигает 1% в общей популяции и превышает 7% у лиц старше 60 лет. Известно, что гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы играет ключевую роль в развитии структурного и электрического ремоделирования миокарда, лежащего в основе этой аритмии. Повышенная активность эффекторов данной системы способствует развитию воспаления, фиброза и оксидативного стресса в кардиомиоцитах. Исследования последних лет дают основания полагать, что большинство негативных эффектов, ранее объясняемых исключительно действием ангиотензина-2, отчасти могут быть обусловлены избыточной активностью альдостерона. Появляется всё больше данных о внепочечной продукции гормона (в миокарде, стенке сосудов и даже головном мозге), а рецепторы к нему обнаружены далеко за пределами почек — в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах, моноцитах, макрофагах. При этом показано, что гормон обладает широким спектром разнообразных патогенных эффектов, одним из которых является стимуляция фиброобразования миокарда предсердий, представляющего структурную основу для развития их фибрилляции. Открытие новых особенностей альдостерона позволяет предполагать, что блокада минералокортикоидных рецепторов может предотвратить или замедлить ремоделирование предсердий и тем самым способствовать снижению частоты развития ФП. В статье представлены данные мировой литературы и результаты собственных исследований, посвященных применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с ФП. Изложены современные представления о роли альдостерона в развитии и поддержании аритмии, описаны основные направления upstream-терапии в лечении данной категории больных, подробно рассмотрены перспективы использования эплеренона и спиронолактона в первичной и вторичной профилактике ФП.

Ключевые слова: альдостерон, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, фибрилляция предсердий, рецидивы, эплеренон, спиронолактон

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.04.2019 г.

Принята к публикации 19.06.2019 г.

*Контакты: Анна Николаевна Шевелёк, e-mail: a.shevelyok@mail.ru

* Contacts: Anna N. Shevelok, e-mail: a.shevelyok@mail.ru

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Тарадин Г.Г. и др. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ). Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(4): 260-268. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-260-268

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common cardiac rhythm disorders. Its prevalence is about 1 % in the general population and exceeds 7 % in individuals older than 60 years of age. It is known that hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system plays a key role in structural and electrical myocardial remodeling in AF. Increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system causes inflammation, fibrosis and oxidative stress in cardiomyocytes. Last studies suggest that most of negative effects previously explained by angiotensin-2 may be particularly caused by excessive aldosterone activity. More data about extra-adrenal hormone production (in the myocardium, the vascular wall and even the brain) have appeared, and its receptors were found far beyond the kidneys — in cardiomyocytes, endothelial cells, fibroblasts, monocytes, and macrophages. It was also shown that aldosterone has a wide profile of pathogenic effects, one of which is the stimulation of atrial myocardial fibrosis as the structural basis for AF. The discovery of new features of aldosterone suggests that blockade of mineralocorticoid receptors may prevent or slow down atrial remodeling and thereby reduce the incidence of AF. The article presents data of the world literature and the results of own studies devoted to the use of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with AF. Modern concepts of the role of aldosterone in the arrhythmia development and the main approaches of upstream-therapy are described. The possibilities of using eplerenone and spironolactone in primary and secondary prevention of AF are discussed.

Key words: *aldosterone, renin-angiotensin-aldosterone system, atrial fibrillation, relapses, eplerenone, spironolactone*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 01.04.2019 г.

Accepted for publication on 19.06.2019 г.

For citation: Vatutin N.T., Shevelok A.N., Taradin G.G. et al. THE USE OF MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE PREVENTION OF ATRIAL FIBRILLATION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(4): 260-268. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-260-268

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРА-2 — антагонисты рецепторов ангиотензина 2, АТ — ангиотензин, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, МКР — минералокортикоидные рецепторы, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β -АБ — β -адреноблокаторы

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из самых частых нарушений ритма сердца. Её распространенность достигает 1% в общей популяции и превышает 7% у лиц старше 60 лет [1]. Актуальность проблемы ФП продиктована не только высокой частотой связанных с нею тромбоэмболических осложнений и ухудшением качества жизни больных, но и значительным возрастанием риска общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с этой аритмией [2].

Несмотря на успехи, достигнутые в понимании электрофизиологических механизмов формирования и поддержания ФП, патогенез этой аритмии по-прежнему остается малоизученным. Известно [3, 4], что гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в развитии структурного и электрического ремоделирования миокарда, лежащего в основе этой аритмии. Повышенная активность РААС способствует развитию воспаления, фиброза и оксидативного стресса в кардиомиоцитах. Исследования последних лет [5, 6, 7] дают основания полагать, что большинство негативных эффектов, ранее объясняемых исключительно действием ангиотензина-2 (АТ-2), отчасти могут быть обусловлены избыточной активностью альдостерона.

Косвенные доказательства участия альдостерона в развитии ФП были получены еще в 2005 г. P. Milliez et al. [8], показавшими, что у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом риск ФП в 12 раз выше, чем в общей популяции. Сведения, касающиеся роли альдостерона в организме человека, претерпели существенные изменения за последние годы [9]: появились данные о внеадренальной продукции гормона (в миокарде, стенке сосудов и даже головном мозге), а рецепторы к нему были обнаружены далеко за пределами почек — в кардиомиоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах, моноцитах, макрофагах. При этом было показано [10], что гормон обладает широким спектром разнообразных патогенных эффектов, одним из которых является стимуляция фиброобразования миокарда предсердий, что является структурной основой для развития их фибрилляции.

Ранее полагали, что применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) приводит к стойкому угнетению синтеза альдостерона путем блокады РААС [11]. Позднее было выявлено, что снижение выработки этого гормона при терапии ингибиторами АПФ является кратковременным, а затем его концентрация в крови вновь возрастает вследствие эффекта ускользания гормона

из-под лекарственного контроля [12]. Согласно данным некоторых исследований [5], даже комбинация ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина-2 (АРА-2) не способна в должной мере подавить продукцию альдостерона. Это объясняется наличием альтернативных, не связанных с АТ-2, стимулов для его образования. Также было доказано, что альдостерон является всего лишь одним из нескольких гормонов, соединяющихся с минералокортикоидными рецепторами (МКР). При некоторых заболеваниях, таких как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), артериальная гипертензия (АГ), острый инфаркт миокарда, сахарный диабет, активация МКР может происходить и под действием кортизола, который в нормальных условиях не обладает подобным эффектом [13].

Таким образом, открытие новых особенностей альдостерона дает основание предполагать, что блокада МКР может предотвратить или замедлить ремоделирование предсердий и тем самым способствовать снижению частоты развития ФП.

В настоящее время краеугольным камнем противорецидивной терапии ФП по-прежнему остается применение различных антиаритмических препаратов [14-16]. Однако такая стратегия не всегда приносит ожидаемые результаты: во-первых, противоаритмические препараты обычно назначаются после первого эпизода ФП, когда ее субстрат уже, как правило, сформирован; во-вторых, они влияют только на электрофизиологические процессы в миокарде (продолжительность потенциала действия и скорость проведения импульса возбуждения), не воздействуя при этом на структурный субстрат аритмии [15]. Кроме того, применение антиаритмиков с целью сохранения синусового ритма лимитировано их слабой эффективностью и возможностью развития серьезных побочных эффектов.

Поэтому сегодня внимание исследователей все чаще привлекают так называемые препараты upstream-терапии, которые способны предотвращать возникновение ФП, влияя на ее субстрат. К таким препаратам относят ингибиторы АПФ, АРА-2, статины, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и антагонисты МКР [17-20]. Их противоаритмическое действие обусловлено несколькими факторами: предотвращением структурного ремоделирования предсердий за счет подавления процессов фиброобразования, воспаления и оксидативного стресса, улучшением гемодинамики путем снижения артериального давления (АД) и напряжения стенок камер сердца, а также предупреждением развития или прогрессирования поражения коронарных артерий, что, как известно, является одним из важнейших факторов риска ФП [21].

В ряде исследований [22-26] показано, что применение ингибиторов АПФ и АРА-2 предотвращает развитие новых случаев ФП. Ретроспективный анализ исследования SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [22], в который вошел 391 пациент

с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) менее 30%, показал, что применение эналаприла снижало риск развития ФП с 24% до 5,4%, а также уменьшало смертность таких пациентов. В другом крупном исследовании [23], включавшем 1577 больных с систолической дисфункцией ЛЖ, развившейся в результате инфаркта миокарда, применение трандалоприла в течение 2-4 лет после развития инфаркта снижало частоту ФП на 55% (отношение рисков (ОР) 0,45; $p < 0,01$). В исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) [24] добавление валсартана к стандартной терапии ХСН приводило к снижению частоты ФП на 37%.

В крупном исследовании LIFE (Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension) [25] 9193 пациента с АГ и гипертрофией ЛЖ без ФП в анамнезе были рандомизированы на 2 группы: в 1-й группе в качестве антигипертензивной терапии они принимали лозартан (50 мг / сут), во 2-й — ателолол (50 мг / сут) в течение, в среднем, 4,8 лет. Несмотря на равное снижение АД, частота пароксизмов ФП при приеме лозартана была значительно ниже и составила 6,8 случаев на 1000 человек в год, в то время как при получении ателолола — 10,1 случаев (ОР 0,67; $p < 0,001$). Частота инсультов среди больных с пароксизмами ФП была также значительно ниже в группе лозартана (ОР 0,49; $p = 0,01$).

Убедительны результаты исследования VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [26] с участием 15245 пациентов с АГ, где валсартан снижал риск развития новых случаев ФП на 17%, а персистирующей ФП — на 32% по сравнению с амлодипином.

Тем не менее, положительная роль ингибиторов АПФ и АРА-2 во вторичной профилактике ФП, к сожалению, сомнительна. Большое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование GISSI-AF [27] по изучению эффективности валсартана для вторичной профилактики пароксизмов ФП показало, что применение препарата в течение 1 года не ассоциировалось со снижением частоты развития повторных эпизодов ФП. Не обнаружилось влияние валсартана и на вторичные точки — количество эпизодов аритмии, частоту сердечных сокращений при первом повторном эпизоде, число госпитализаций по поводу всех причин. Результаты исследования J-RHYTHM II не продемонстрировали преимущества кандесартана в сравнении с амлодипином по предупреждению повторных случаев ФП при наблюдении в течение 1 года [28].

Не убедительны данные об эффективности этих препаратов в профилактике ФП и у пациентов без выраженных структурных изменений сердца. Исследование ANTIPAF, в котором была оценена возможность применения АРА-2 для вторичной профилактики ФП у больных без выраженных структурных изменений сердца, не выявило достоверного различия в эффективности между олмесартаном и плацебо [29]. Ретроспективный анализ исследо-

вания AFFIRM в целом не продемонстрировал преимуществ препаратов, блокирующих РААС, для контроля синусового ритма, а выявил их эффективность лишь у больных ХСН [30].

По всей видимости, применение ингибиторов АПФ или АРА-2 эффективно лишь с целью уменьшения частоты новых случаев ФП. Добавление их к стандартным антиаритмическим препаратам у пациентов с уже имеющейся ФП не увеличивает шансы на сохранение синусового ритма.

Некоторые исследователи [30] объясняют отсутствие эффекта этих препаратов при вторичной профилактике ФП уже сформированным субстратом аритмии с одной стороны, и недостаточным сроком лечения для реализации положительных свойств препарата — с другой. Еще одно возможное объяснение кроется в эффекте ускользания альдостерона: по-видимому, применения только ингибиторов АПФ или АРА-2 недостаточно для полной блокады РААС.

Многочисленные свидетельства важной роли альдостерона в ремоделировании предсердий и развитии ФП [7, 34, 32] дают основания предполагать, что применение антагонистов МКР может предотвращать возникновение новых случаев либо рецидивов этой аритмии.

Действительно, накоплено немало экспериментальных данных [33–37] о благоприятном влиянии антагонистов МКР на процессы структурного ремоделирования предсердий. В экспериментальных моделях постоянной формы ФП спиронолактон уменьшал выраженность апоптоза кардиомиоцитов, клеточной дегенерации, фиброзирования предсердий и способствовал поддержанию функциональных параметров, в частности ФВ ЛП [35]. Эти данные убедительно показывают, что блокада МКР представляет собой мощную терапевтическую стратегию и в сочетании с применением ингибиторов АПФ или АРА-2 может способствовать сохранению структуры и функции предсердий на фоне ФП.

В другом эксперименте [38] предварительное введение эплеренона препятствовало избыточной активации профибротических агентов, однако приводило к последующему возрастанию уровня АТ-1. В то же время дополнительное применение лосартана предупреждало альдостерон-опосредованное фиброзирование предсердий.

Сообщается [39], что альдостерон обладает мощным провоспалительным воздействием на миокард, сосуды и почки, в то время как блокаторы МКР — выраженными противовоспалительными свойствами. Таким образом, проведенные экспериментальные работы подтверждают мнение о том, что блокада МКР в сочетании с инактивацией АТ-2 может предотвратить развитие структурного ремоделирования предсердий и возникновение ФП. Тем не менее, результаты клинических исследований, посвященных данному вопросу, немногочисленны и противоречивы [40].

Эплеренон в профилактике ФП

Эплеренон является относительно селективным блокатором МКР, связывающим преимущественно эти рецепторы, и в меньшей степени — глюкокортикоидные, прогестероновые и андрогенные [41]. Эффективность эплеренона в профилактике ФП подтверждается в нескольких исследованиях.

При ХСН. Дисфункция желудочков, возникающая при ХСН, является одним из главных факторов структурных и электрофизиологических изменений предсердий, лежащих в основе ФП. Эплеренон продемонстрировал свою эффективность в профилактике ФП у пациентов с ХСН. В двухлетнем проспективном исследовании EMPHASIS-HF [42] изучалось применение эплеренона у больных с подтвержденной ХСН II функционального класса со сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 35\%$), находившихся на терапии блокаторами РААС (96,5%) и β -адреноблокаторами (β -АБ) (86,7%). Применение эплеренона в качестве третьего нейrogормонального модулятора в течение в среднем 21 месяца сопровождалось снижением частоты новых случаев ФП на 42 % ($p=0,034$).

При АГ. Около 70% пациентов с ФП имеют АГ. Обладая гипотензивным эффектом, антагонисты альдостерона могут способствовать лучшему контролю АД — важнейшего фактора риска ФП. В настоящее время проводится мультицентровое когортное исследование, целью которого является оценка распространенности первичного альдостеронизма среди пациентов с АГ и ФП, а также роли специфического лечения на частоту рецидивов ФП [43].

При устойчивой ФП. Изучена эффективность эплеренона в поддержании синусового ритма после катетерной абляции у больных с персистирующей ФП. Представлены результаты исследования [44] с участием 161 больного с длительным анамнезом персистирующей формы ФП (устойчивая ФП продолжительностью от 1 года до 20 лет, в среднем $3,4 \pm 3,8$ лет), которым была выполнена процедура катетерной абляции. Все больные получали традиционную медикаментозную терапию с применением ингибиторов АПФ или АРА-2, а 55 больным дополнительно был назначен эплеренон. В течение последующих 24 мес. наблюдения у 47% больных был выявлен рецидив ФП. В группе эплеренона было достоверно больше пациентов с сохраняющимся синусовым ритмом (60%) по сравнению с группой стандартной терапии (40%, $p=0,011$). Анализ с помощью многовариантной регрессионной модели Кокса показал, что большая длительность ФП (>3 лет, $p < 0,001$) и ранние рецидивы ($p < 0,001$) достоверно коррелировали с частотой повторных эпизодов аритмии, и только терапия эплереноном была ассоциирована с сохранением синусового ритма после катетерной абляции ($p=0,017$).

Роль спиронолактона при ФП

Данные об эффективности неселективного антагониста МКР спиронолактона в литературе малочисленны. Небольшое открытое проспективное рандомизированное исследование SPIR-AF [45] включало 164 пациента, имевших в анамнезе ФП как минимум 4-летней давности и разделенных на 4 группы в зависимости от назначенного лечения: спиронолактон (25 мг/день) плюс β -АБ плюс эналаприл, спиронолактон плюс β -АБ, эналаприл плюс β -АБ и только β -АБ. Частота рецидивов ФП была значительно меньшей в группах пациентов, получавших спиронолактон, чем у тех, лечение которых ограничивалось только β -АБ или комбинацией последнего с эналаприлом.

В другом рандомизированном исследовании [46] с участием 166 пациентов с ХСН применение спиронолактона в течение 6 мес ассоциировалось со снижением риска возникновения новых случаев ФП. Неутешительные результаты были получены в исследовании по изучению роли рамиприла и спиронолактона в профилактике постоперационной ФП у пациентов, перенесших процедуру аортокоронарного шунтирования [47]. Больным основных групп за 4-7 дней до оперативного вмешательства был назначен рамиприл в дозе 2,5-50 мг/сут либо спиронолактон 25 мг/сут, в контрольной группе — плацебо. В каждую группу вошли примерно по 150 человек. Лечение продолжалось до выписки из стационара. Ни рамиприл, ни спиронолактон не показали достоверных различий в частоте развития постоперационной ФП по сравнению с плацебо. Нельзя исключить, что отсутствие эффекта этих препаратов объясняется их изолированным приемом. Возможно, для успешной профилактики ФП необходима комбинация двух ингибиторов РААС.

Нами было проведено собственное исследование [48], целью которого стала оценка эффективности и безопасности спиронолактона, применяемого в дополнение к стандартной терапии пациентов с рецидивирующей неклапанной ФП. Работа выполнялась в соответствии с международными стандартами GCP и требованиями Хельсинской декларации, протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены Локальной комиссией по вопросам этики Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (протокол заседания № 11 от 23.09.2013).

Было выполнено проспективное когортное открытое рандомизированное исследование с участием 89 пациентов, которые включались на фоне эпизода ФП. После восстановления синусового ритма все больные случайным способом были рандомизированы на 2 группы: лица 1-й группы ($n=46$) продолжили прием стандартной медикаментозной терапии (ингибиторы АПФ/АРА-2, β -АБ, статины, антитромботические средства, антиаритмические препараты III класса), больным 2-й группы ($n=43$) дополнительно был на-

значен спиронолактон в дозе 25 мг/сут с последующим титрованием до 50 мг/сут. Длительность лечения и наблюдения за больными составила 6 мес, при этом первичной конечной точкой являлся рецидив ФП. Вторичными конечными точками исследования считали время до первого рецидива аритмии, тип восстановления синусового ритма (спонтанно либо с помощью кардиоверсии), способ кардиоверсии (электрическая, фармакологическая), изменение структурных и электрофизиологических параметров миокарда, развитие нежелательных явлений.

До начала лечения существенных различий по возрасту, полу, выраженности основной кардиальной патологии, коморбидным состояниям, ФВ ЛЖ, объему левого предсердия и уровню альдостерона крови между группами не было (таблица 1).

Длительность анамнеза ФП, число и преобладающий тип эпизодов аритмии, класс EHRA, вид и доза антиаритмических препаратов также не различались между группами (таблица 2).

Все пациенты получали адекватную сопутствующую медикаментозную терапию в соответствии с действующими стандартами, различий по принимаемой терапии между группами не было. Средняя доза спиронолактона у пациентов 2-й группы на момент окончания исследования составила 37,5 (25; 50) мг/сут.

За 6 месяцев лечения рецидивы ФП были зарегистрированы у 33 (71,7%, 95% доверительный интервал (ДИ) 57,6-84,0%) больных 1-й группы и у 21 (48,8%, 95% ДИ 33,7-64,0%) — 2-й ($\chi^2=3,97$; $p=0,046$). При этом снижение абсолютного риска развития рецидивов аритмии на фоне дополнительного приема спиронолактона составило 22,9% (95% ДИ 2,6-40,8%, $p=0,048$). Всего за время наблюдения было задокументировано 128 рецидивов аритмии в 1-й группе и 67 — во 2-й. Число эпизодов на одного пациента во 2-й группе было достоверно ($p<0,05$) ниже по сравнению с 1-й (2 (1; 2) против 3 (2,5; 4), а время до развития первого рецидива, напротив, — больше (62 (45; 78) сут против 32 (21; 45) сут). У пациентов, принимавших спиронолактон, было зарегистрировано большее количество случаев со спонтанным восстановлением синусового ритма по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию (35,8% и 16,4% соответственно, $\chi^2=8,28$, $p=0,004$). Средняя продолжительность рецидива ФП значимо не различалась между группами.

С целью выявления патогенетических механизмов реализации антиаритмического эффекта спиронолактона нами было проанализировано его влияние на основные клинико-лабораторные детерминанты заболевания. За 6 мес лечения у пациентов 2-й группы отмечено значимое ($p<0,05$ по сравнению с исходными значениями и $p<0,05$ по сравнению с 1-й группой) уменьшение признаков гипертрофии ЛЖ (толщины межжелудочковой перегородки, индекса массы миокарда ЛЖ) и улучшение диастолической функции ЛЖ (уменьшение по-

казателя Е/Еm). Индекс массы миокарда ЛЖ также снизился и в 1-й группе, однако менее выражено, чем во 2-й.

Положительная динамика за период наблюдения отмечена и в некоторых показателях электрофизиологического состояния миокарда. Так, у пациентов 2-й группы выявлено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение среднесуточного количества суправентрикулярных и вентрикулярных экстрасистол, дисперсии зубца Р и частоты регистрации поздних потенциалов предсердий.

Экспериментальные исследования демонстрируют, что альдостерон обладает провоспалительным влиянием на миокард, сосуды и почки, в то время как блокаторы МКР — выраженными противовоспалительными свойствами. Тем не менее, аналогичные данные, полученные в клинических исследованиях, практически отсутствуют. Мы провели анализ влия-

ния спиронолактона на уровень высокочувствительного С-протеина крови — универсального маркера воспаления. Исходный уровень этого белка значимо не отличался между группами. После 6 месяцев терапии достоверных изменений его концентрации не наблюдалось ни в одной из групп.

Особый интерес вызывал вопрос о влиянии специфической терапии антагонистами МКР на уровень альдостерона крови. Исходно этот показатель не различался между группами. Применение спиронолактона в течение 6 мес привело к снижению концентрации гормона относительно исходной (с 148 (134; 165) пг/мл до 124 (98; 138) пг/мл, $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями и $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой). В то же время в 1-й группе, не получавшей антагонисты МКР, уровень альдостерона, напротив, существенно возрос (с 150 (132; 168) пг/мл до 164 (146; 178) пг/мл, $p < 0,05$).

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов ($m \pm \sigma$, Me (Q1; Q3))
Table 1. Initial clinical characteristics of patients ($m \pm \sigma$, Me (Q1; Q3))

Параметр / Parameter	1-я группа / Control group (n=46)	2-я группа / Spironolacton group (n=43)	Уровень значимости / Significance (p)
Возраст, годы / Age, years, $m \pm \sigma$	62 (56; 69)	61 (55; 69)	0,9
Мужской пол, число больных / Male, number of patients (%)	20 (44)	19 (44)	0,885
АГ, число больных / Hypertension, number of patients (%)	46 (100)	43 (100)	1,0
ФК I ХСН, число больных / Heart failure I class (NYHA), number of patients (%)	12 (26,1)	10 (23,3)	0,95
ФК II ХСН, число больных / Heart failure II class (NYHA), number of patients (%)	24 (52,2)	20 (46,5)	0,749
ФК III ХСН, число больных / Heart failure III class (NYHA), number of patients (%)	10 (21,7)	13 (30,2)	0,5
ФВ ЛЖ / LV EF, %	57 (52; 64)	56 (53; 63)	0,72
Объем ЛП/ППТ, мл/м ² / LA volume index, ml/m ²	28,6 $\pm$ 4,4	29,0 $\pm$ 5,1	0,94
Стенокардия напряжения, число больных / Exertional angina, number of patients (%)	26 (56,5)	25 (58,1)	0,95
Стенокардия напряжения II ФК, число больных / Exertional angina II class, number of patients (%)	16 (34,8)	14 (32,6)	1,0
Стенокардия напряжения III ФК, число больных / Exertional angina III class, number of patients (%)	10 (21,7)	11 (25,6)	0,86
ИМ в анамнезе, число больных / Myocardial infarction, number of patients (%)	32 (69,6)	32 (74,4)	0,786
Курение, число больных / Smoking, number of patients (%)	14 (30,4)	13 (30,2)	0,835
СД 2-го типа, число больных / Diabetes mellitus, number of patients (%)	9 (19,6)	8 (18,6)	0,878
ИМТ, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	32,1 $\pm$ 4,8	31,8 $\pm$ 5,2	0,95
Уровень альдостерона крови на фоне эпизода ФП, пг/мл / Serum aldosterone during AF episode, pg/ml	172 (156; 198)	174 (155; 194)	0,748
Уровень альдостерона крови после восстановления СР, пг/мл / Serum aldosterone level after sinus rhythm restoration, pg/ml	150 (132; 168)	148 (134; 165)	0,95
Уровень вчСРП крови, мг/л / hsCRP serum level, mg/ml	4,22 $\pm$ 0,78	4,18 $\pm$ 0,64	0,9

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, вчСРП — высокочувствительный С-реактивный протеин, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, СД — сахарный диабет, СР — синусовый ритм, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность
Note: AF — atrial fibrillation, hsCRP — high sensitivity C-reactive protein, LA — left atrial, LV EF — left ventricular ejection fraction

Таблица 2. Исходная аритмологическая характеристика пациентов ($m \pm \sigma$, Me (Q1; Q3))
Table 2. AF pattern and management in patients ($m \pm \sigma$, Me (Q1; Q3))

Параметр / Parameter	1-я группа / Control group (n=46)	2-я группа / Spironolacton group (n=43)	Уровень значимости / Significance (p)
Длительность анамнеза ФП, мес / Duration of AF anamnesis, months	24,2±6,2	22,8±4,3	p=0,34
Число задокументированных эпизодов ФП за последние 6 мес / Number of registered episodes during the last 6 months	3 (2; 4)	3 (2; 4)	p=1,0
Преимущественно пароксизмальная форма ФП (спонтанное восстановление СР), число больных / Predominantly paroxysmal form of AF (spontaneous restoration of sinus rhythm), number of patients (%)	18 (39,1)	15 (34,9)	p=0,847
Преимущественно персистирующая форма ФП (для восстановления СР требуется КВ), число больных / Predominantly persistent form of AF (cardioversion is required for restoration of sinus rhythm), number of patients (%)	28 (60,9%)	28 (65,1%)	p=0,847
II класс ФП по EHRA, число больных / EHRA II class, number of patients (%)	26 (56,5)	25 (58,1)	p=0,953
III класс ФП по EHRA, число больных / EHRA III class, the number of patients (%)	20 (43,5)	18 (41,9)	p=0,953
Прием амиодарона, число больных / Treatment with amiodarone, the number of patients (%)	32 (69,6%)	29 (67,4%)	p=0,991
Среднесуточная доза амиодарона, мг / Amiodarone average daily dose, mg	200 (200; 200)	200 (200; 200)	p=1,0
Прием соталола, число больных / Treatment with sotalolol, the number of patients (%)	14 (30,4%)	14 (32,6%)	p=0,991
Среднесуточная доза соталола, мг / Sotalolol average daily dose, mg	120 (80; 160)	120 (80; 160)	p=0,934

Примечание: КВ — кардиоверсия, СР — синусовый ритм, ФП — фибрилляция предсердий
Note: AF — atrial fibrillation

На фоне приема спиронолактона частота нежелательных явлений, требующих отмены препарата (гиперкалиемия, ортостатическая гипотензия) составила 12% (95% ДИ 4,4-22,6%). Достоверного нарушения функции почек и увеличение риска гендерных побочных эффектов в течение 6 мес применения препарата нами не наблюдалось. Таким образом, применение спиронолатона в течение 6 месяцев в комплексе антиаритмической терапии ассоциировалось не только с существенным снижением риска рецидивов ФП, но также с регрессом гипертрофии ЛЖ, улучшением его диастолической функции, уменьшением дисперсии Р-волны, эктопической активности предсердий и желудочков и частоты выявления поздних потенциалов предсердий. Наше исследование не выявило очевидного влияния спиронолактона на объем левого предсердия и маркеры воспаления: уменьшение этих показателей на фоне приема препарата не достигло статистической значимости. Примечательно, что использование спиронолактона на протяжении 6 мес ассоциировалось со снижением плазменного уровня альдостерона крови, в то время как отсутствие блокады МКР привело к его прогрессирующему возрастанию, по-видимому, обусловленному эффектом

ускользания альдостерона из-под терапии ингибиторами АПФ и АРА-2. В настоящее время проводится рандомизированное плацебо-контролируемое исследование INSPIRE-AF (Inhibition of Aldosterone to Reduce Myocardial Diffuse Fibrosis in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation) по оценке эффективности спиронолактона, принимаемого в дозе 25 мг/сут в течение 12 мес пациентами с пароксизмальной и персистирующей ФП с сохраненной ФВ ЛЖ [49]. Первичной конечной точкой этого исследования является уменьшение фиброзирования миокарда, определяемое с помощью магнитно-резонансной томографии. Также будет оценено влияние препарата на частоту рецидивов ФП, качество жизни больных и лабораторные маркеры обмена коллагена. В активной фазе находится исследование IMPRESS-AF (Improved exercise tolerance in patients with PReserved Ejection fraction by Spironolactone on myocardial fibrosis in Atrial Fibrillation), посвященное оценке влияния спиронолактона на толерантность к физической нагрузке, качество жизни и диастолическую функцию сердца у пациентов с симптомной ФП и сохраненной ФВ ЛЖ [50]. В этом исследова-

нии принимают участие 250 пациентов, рандомизированных на получение спиронолактона в дозе 25 мг/сут либо плацебо в течение 2-х лет. Интересно, что в исследование включаются больные с постоянной формой ФП. Первичной конечной точкой является улучшение толерантности к физической нагрузке через 2 года наблюдения. Вторичные результаты включают изменения качества жизни (по анкетам EQ-5D и Миннесотскому опроснику для больных с сердечной недостаточностью), диастолической функции ЛЖ и госпитализации по любым причинам.

Таким образом, место антагонистов альдостерона при ФП в настоящее время окончательно не определено. Дальнейшие клинические исследования позволяют определить необходимость включения этой группы препаратов в протоколы терапии больных с ФП.

Список литературы/References:

- 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.
- Ревишвили А.Ш., Антонченко И.В., Ардашев А.В. и др. Аритмология: клинич. рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: ГЭОТАР-Медиа 2010: 304
Revishvili A.Sh., Antonchenko I.V., Ardashev A.V. et al. *Arrhythmology: clinical guidelines for electrophysiological studies, catheter ablation and implantable cardioverter*. M.: GEOTAR Media, 2010: 304. [In Russian].
- Апарина О.П., Чихирева Л.Н., Миронова Н.А. и др. Роль изменений структуры и функции предсердий в развитии и прогрессировании фибрилляции предсердий. *Терапевтический архив*. 2014; 1: 71-77.
Aparina O.P., Chigireva L.N., Mironova N.A. et al. The Role of changes in the structure and function of the Atria in the development and progression of atrial fibrillation. *Therapeutic archive*. 2014; 1: 71-77. [In Russian]
- Khatib R., Joseph P., Briel M. et al. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system for primary prevention of nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials *Int. J. Cardiol.* 2013; 165(1): 17-24. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.02.009
- Fuller P.J., Young M.J. *Endocrine Affairs of the Heart*. *Endocrinology* 2016; 157(7): 2578-2582. DOI: 10.1210/en.2016-1375
- Mayyas F., Karem Alzoubi H., Van Wagoner D.R. Impact of aldosterone antagonists on the substrate for atrial fibrillation: Aldosterone promotes oxidative stress and atrial structural:electrical remodeling. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168(6):5135-5142. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.022
- Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Кравченко И.Н. Роль гиперальдостеронемии в возникновении рецидивов фибрилляции предсердий. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016; 24(3): 161-165.
Vatutin N.T., Shevelok A.N., Kravchenko I.N. et al. The role of hyperaldosteronism in appearance of recurrence of atrial fibrillation. *Heart: the journal for practitioners*. 2016; 24(3): 161-165. [In Russian]
- Milliez P., Girerd X., Plouin P.F. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1243-1248.
- Harvey A.M. Hyperaldosteronism: diagnosis, lateralization, and treatment. *Surg. Clin. North Am.* 2014; 94(3): 643-656. DOI: 10.1016/j.suc.2014.02.007
- Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э. и др. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. *Журнал национальной академии медицинских наук*. 2014; 20(1): 43-52
Vatutin N.T., Shevelok A.N., Degtyarev A.E. et al. The Role of hyperaldosteronism and prospects for the use of aldosterone antagonists in resistant hypertension. *The national journal of the Academy of medical Sciences*. 2014; 20(1): 43-52. [In Russian]
- Riet L.Te, Esch van J.H., Roks A.J. et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ. Res.* 2015; 116(6): 960-975. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303587
- Lantis A.C., Ames M.K., Atkins C.E. et al. Aldosterone breakthrough with benazepril in furosemide-activated renin-angiotensin-aldosterone system in normal dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2015; 38(1): 65-73. DOI: 10.1111/jvp.12154
- Takahashi H., Sato T., Ikeuchi T. et al. High levels of plasma cortisol and impaired hypoosmoregulation in a mutant medaka deficient in P450c17 α . *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016; 15(430): 25-32.
- Канорский С.Г. Антиаритмическая терапия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий: определение достижимой цели и оценка имеющихся средств. *Кардиология*. 2014; 54(2): 70-74
Kanorsky S.G. Antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation: defining achievable goals and assessment of available funds. *Cardiology*. 2014; 54(2): 70-74. [In Russian]
- Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Шевелёк А.Н. Профилактика пароксизмов фибрилляции предсердий противоритмическими препаратами. *Актуальные вопросы медицинской науки и практики*. 2008; 74: 21-35.
Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Shevelok A.N. Prevention of paroxysms of atrial fibrillation by antiarrhythmic drugs. *Current issues of medical science and practice*. 2008; 74: 21-35. [In Russian]
- Канорский С.Г. Лечение больных с фибрилляцией предсердий: поиск оптимальных решений. *Кардиология*. 2016; 56(8): 46-53.
Kanorsky S.G. Treatment of patients with atrial fibrillation: the search for optimal solutions. *Cardiology*. 2016; 56(8): 46-53. [In Russian]
- Бокерия О.Л., Ахобеков А.А., Шварц В.А., Глушко Л.А., Ле Т.Г. Метаанализ клинических исследований по применению статинов в профилактике фибрилляции предсердий в ранние сроки после аортокоронарного шунтирования. *Клин. мед.* 2016; 94 (2): 85-92. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-2-85-92.
Bokeriya O.L., Akhobekov A.A., Shvarts V.A. et al. Meta-analysis of clinical studies on the use of statins for atrial fibrillation soon after coronary bypass surgery. *Le TG. Klin. Med. (Mosk)*. 2016; 94(2): 85-92. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-2-85-92. [In Russian]
- Mangieri A. Renin-angiotensin system blockers in cardiac surgery. *J. Crit. Care*. 2015; 30(3): 613-618.
- Martino A., Pezzi L., Magnano R. et al. Omega 3 and atrial fibrillation: Where are we? *World J. Cardiol.* 2016; 8(2): 114-119. DOI:10.4330/wjc.v8.i2.114.

20. Yang Q., Qi X., Li Y. The preventive effect of atorvastatin on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014; 14: 90-99.
21. Шевелёв А.Н. Фибрилляция предсердий: предикторы развития рецидивов и медикаментозная профилактика. Донецк.: Каштан 2015; 164 с.
Shevelov A.N. Atrial fibrillation: predictors of recurrence and drug prevention. Donetsk.: Kashtan 2015; 164. [In Russian]
22. Pedersen O.D., Bagger H., Kober L. et al. Trandopril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1999; 100: 376-380.
23. Vermes E., Tardif J.C., Bourassa M.G. et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation.* 2003; 107: 2926-2931.
24. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am. Heart J.* 2005; 149: 548-57.
25. Wachtell K., Lehto M., Gerdts E. et al. Angiotensin-II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 712-719.
26. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. VALUE Trial Group Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J. Hypertens.* 2008; 26: 403-411.
27. Disertori M., Latini R., Barlera S. et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (16): 1606-1617. DOI: 10.1056/NEJMoa0805710.
28. Yamashita T., Inoue H., Okumura K. et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *J-RHYTHM II Investigators. Europace* 2011; 13 (4): 473-479.
29. Goette A., Breithardt G., Fetsch T. et al. Angiotensin II antagonist in Paroxysmal Atrial Fibrillation (ANTIPAF) trial: rationale and study design. *Clin. Drug Investig.* 2007; 27 (10): 697-705.
30. Murray K.T., Rottman J.N., Arbogast P.G. et al. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM. *Heart Rhythm.* 2004; 1 (6): 669-675.
31. Reil J.C., Hohl M., Selejan S. et al. Aldosterone promotes atrial fibrillation. *Europ. Heart J.* 2012; 33: 2098-2108.
32. Lavall D., Selzer C., Schuster P. et al. The mineralocorticoid receptor promotes fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *Biol. Chem.* 2014; 289 (10): 6656-6668.
33. Yang S.S., Han W., Zhou H.Y. et al. Effects of spironolactone on electrical and structural remodeling of atrium in congestive heart failure dogs. *Chin. Med. J. (Engl).* 2008; 121: 38-42.
34. Lammers C., Dartsch T., Brandt M.C. et al. Spironolactone prevents aldosterone induced increased duration of atrial fibrillation in rat. *Cell Physiol. Biochem.* 2012; 29 (5-6): 833-840.
35. Zhao Y., Yuan Y., Qiu C. Underexpression of CACNA1C caused by overexpression of microRNA-29a underlies the pathogenesis of atrial fibrillation. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 2175-2181.
36. Takemoto Y., Ramirez R.J., Kaur K. et al. Eplerenone reduces atrial fibrillation burden without preventing atrial electrical remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70(23): 2893-2905.
37. Du L., Qin M., Yi Y. et al. Eplerenone prevents atrial fibrosis via the TGF- β signaling pathway. *Cardiology.* 2017; 138(1): 55-62.
38. Stein M., Boulaksil M., Jansen J.A. et al. Reduction of fibrosis-related arrhythmias by chronic renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in an aged mouse model. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2010; 299 (2): 310-321.
39. Muñoz-Durango N., Vecchiola A., Gonzalez-Gomez L.M. et al. Modulation of Immunity and Inflammation by the Mineralocorticoid Receptor and Aldosterone. *BioMed Research International.* 2015; 11: 134-139.
40. DeVore A.D., Piccini J.P. Mineralocorticoid receptor antagonism for the treatment of AF and HFpEF: preserving hope. *JACC Heart Fail.* 2018; 6(8): 698-700.
41. Минушкина Л.О., Затеишиков Д.А. Эплеренон — селективный блокатор рецепторов альдостерона. *Фарматека.* 2007; 3: 10-17.
Minushkina L.O., Zateyshikov D.A. Eplerenone is a selective blocker of aldosterone receptors. *Pharmateka.* 2007; 3: 10-17. [In Russian]
42. Swedberg K., Zannad F., McMurray J.J. et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study/ *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 1598-1603.
43. Rossi G.P., Seccia T.M., Gallina V. et al. Prospective appraisal of the prevalence of primary aldosteronism in hypertensive patients presenting with atrial flutter or fibrillation (PAPPY Study): rationale and study design. *J. Hum. Hypertens* 2013; 27 (3): 158-163.
44. Ito Y., Yamasaki H., Naruse Y. et al. Effect of eplerenone on maintenance of sinus rhythm after catheter ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2013; 111 (7): 1012-1018.
45. Dabrowski R., Borowiec A., Smolis-Bak E. et al. Effect of combined spironolactone- β -blocker $\pm$ enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study). *Am. J. Cardiol.* 2010; 106 (11): 1609-1614.
46. Gao X., Peng L., Adhikari C.M. et al. Spironolactone reduced arrhythmia and maintained magnesium homeostasis in patients with congestive heart failure. *J. Card. Fail.* 2007; 13: 170-177.
47. Pretorius M., Murray K.T. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition or mineralocorticoid receptor blockade do not affect prevalence of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (10): 2805-2812.
48. Ватутин Н.Т., Кравченко И.Н. Влияние антагонистов минералокортикоидных рецепторов на электрофизиологические параметры миокарда у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий и диастолической дисфункцией левого желудочка. *Медицинский вестник Юга России* 2016; 3: 41-47.
Vatutin N.T., Kravchenko I.N. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on electrophysiological parameters of the myocardium in patients with recurrent atrial fibrillation and diastolic left ventricular dysfunction. *Medical Gazette of the South of Russia.* 2016; 3: 41-47. [In Russian]
49. Mattias J., Ling J., Smith T. et al. Inhibition of Aldosterone to Reduce Myocardial Diffuse Fibrosis in Patients with Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation in Preventing Recurrent Episodes of Atrial Fibrillation (INSPIRE-AF). *JAMA* 2015; 467: 1520-1524.
50. Shantsila E., Haynes R., et al. Improved exercise tolerance in patients with PReserved Ejection fraction by Spironolactone on myocardial fibrosis in Atrial Fibrillation rationale and design of the IMPRESS-AF randomised controlled trial. *B. M. J. Open.* 2016; 6 (10): P. e012241.

А.Л. Слободянюк, И.А. Крылова*, В.И. КупаевФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПО ВОПРОСАМ ПОВЫШЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ

A.L. Slobodyanyuk, I.A. Krylova*, V.I. Kupaev

Samara State Medical University, Samara, Russia

PRIMARY CARE: HOW TO INCREASE PHYSICAL ACTIVITY IN YOUR PATIENTS

Резюме

Гиподинамия, являясь поведенческим фактором риска хронических неинфекционных заболеваний, актуальна для профилактической медицины. Ключевую роль в коррекции поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний занимает общая врачебная практика, где пациент наблюдается непрерывно в течение долгих лет. Повышение физической активности уменьшает риск развития атеросклероза, заболеваний опорно-двигательного аппарата, злокачественных новообразований, положительно влияет на психологическое состояние пациентов и снижает общую заболеваемость и смертность. Повышая резервы кардиореспираторной системы организма, физическая активность улучшает качество жизни пациентов и снижает затраты на медицинскую помощь.

Для эффективной борьбы с гиподинамией необходимо адекватно мотивировать пациентов, чего можно достигнуть с помощью рутинного их консультирования по вопросам повышения физической активности. Методика проведения такого консультирования должна максимально учитывать условия ограничения времени амбулаторного приема и все персональные характеристики пациентов (стартовый уровень физической активности, группа здоровья и степень риска заболеваний).

В статье представлена обобщенная информация о современных научных взглядах в области повышения физической активности пациентов, рассматриваются актуальные вопросы организации консультирования. Рассматриваются группы пациентов с наличием или отсутствием хронических заболеваний и высоких рисков развития сердечно-сосудистых осложнений. Представлен вариант рационального амбулаторного консультирования с помощью алгоритма организации режима физической активности, предусматривающего стратификацию пациентов, планирование, оптимизацию и контроль персональной двигательной активности. Предлагаемый метод оптимизации консультирования успешно решает поставленные задачи мотивирования, повышения физической активности и индивидуального подхода в условиях амбулаторной практики.

Ключевые слова: физическая активность, консультирование, общая врачебная практика

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.03.2019 г.

Принята к публикации 23.05.2019 г.

Для цитирования: Слободянюк А.Л., Крылова И.А., Купаев В.И. ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПО ВОПРОСАМ ПОВЫШЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(4): 269-279. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-269-279

Abstract

Sedentary lifestyle, being a behavioral risk factor for chronic non-communicable diseases, is relevant for preventive medicine. A key role in the correction of behavioral risk factors for chronic non-communicable diseases is occupied by general medical practice, where the patient is continuously

*Контакты: Ирина Александровна Крылова, e-mail: raznoe.2009@list.ru

*Contacts: Irina A. Krylova, e-mail: raznoe.2009@list.ru

observed for many years. Increased physical activity reduces the risk of atherosclerosis, diseases of the musculoskeletal system, malignant tumors, has a positive effect on the psychological state of patients and reduces the overall morbidity and mortality. Increasing the reserves of the cardiorespiratory system of the body, physical activity improves the quality of life of patients and reduces the cost of medical care.

To effectively combat sedentary lifestyle, it is necessary to adequately motivate patients that can be achieved through routine counseling to enhance physical activity. The method of such consultation should take into account limited time of outpatient admission and all personal characteristics of patients (starting level of physical activity, health group and risk of disease).

The article presents a summary of modern scientific views in the field of increasing physical activity of patients, discusses current issues of counseling. The groups of patients with or without chronic diseases and the high risk of cardiovascular complications were discussed. The variant of rational outpatient counseling with the help of the algorithm of organization of physical activity mode, providing stratification of patients, planning, optimization and control of personal motor activity was presented. The proposed method of optimization of counseling successfully solves the problems of motivation, increase of physical activity and individual approach in outpatient practice.

Keywords: *physical activity, counseling, general medical practice*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 13.03.2019 г.

Accepted for publication on 23.05.2019 г.

For citation: Slobodjanjuk A.L., Krylova I.A., Kupaev V.I. PRIMARY CARE: HOW TO INCREASE PHYSICAL ACTIVITY IN YOUR PATIENTS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(4): 269-279. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-269-279

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИ — мозговой инсульт, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФА — физическая активность, ФН — физические нагрузки, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания

Основной причиной смертности в настоящее время являются осложнения хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), причиной возникновения и развития которых являются поведенческие факторы риска (ФР) [1, 2, 3]. Всемирная организация здравоохранения в числе таких ФР преждевременной смертности населения в мире на четвертом месте выделила низкую физическую активность (ФА) [4]. При наличии гиподинамии на 20-30% увеличивается риск смерти от всех причин [4, 5], в числе которых ведущие позиции занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): повышаются риски возникновения артериальной гипертензии на 35-53%, ишемической болезни сердца (ИБС) — на 30%, сахарного диабета (СД) — на 27%, рака молочной железы и толстой кишки — на 21-25% [5-9]. В России около 40% взрослого населения имеют низкую ФА [4, 5], что негативно влияет на производительность труда и продолжительность трудоспособной жизни, а следовательно, на общественное здоровье и социально-экономическую ситуацию [10], увеличивая прямые и косвенные затраты на здравоохранение [10, 11]. При устранении гиподинамии значительно увеличится продолжительность жизни населения [10, 12, 13]. При этом адекватные физические нагрузки (ФН) признаются важным фактором профилактики и лечения ХНИЗ независимо от их стадии [4, 14].

Коррекция поведенческих ФР осуществляется в виде планомерно и длительно решаемых задач с помощью профилактического консультирования. При наличии ХНИЗ составляется индивидуальный план повышения ФА, учитывая индивидуальную

клиническую ситуацию, риски и способности к выполнению упражнений [5]. Наиболее эффективно решить задачи адекватного повышения ФА могут врачи общей практики (семейные врачи) — ведущие специалисты в области персонализированной медицины, которые предельно погружены в детали клинического состояния, социально-экономической и культурной ситуации своих пациентов и их семей [15, 16]. В процессе поэтапного профилактического консультирования они могут использовать индивидуальные фитнес-трекеры пациента (браслет или клипса со встроенным датчиком физической активности, фитнес-часы с пульсометром или монитором сердечного ритма, карманные фитнес-трекеры и/или смартфоны) для индивидуального суточного мониторинга физических нагрузок.

ФА и заболевания атеросклеротического генеза

При реализации задач повышения ФА возникают положительные метаболические изменения, прежде всего, — липидного спектра сыворотки крови: снижаются уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, повышаются концентрация антиатерогенного холестерина, липопротеидов высокой плотности. Таким образом, регулярная ФА уменьшает риск развития атеросклероза [17-20].

Адекватные ФН положительно влияют на углеводный обмен: уменьшают толерантность к углеводам, увеличивают чувствительность тканей к инсулину,

снижают риск развития гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и СД 2 типа [21, 22]. Нарушение углеводного обмена и развитие СД 2 типа ускоряют развитие заболеваний атеросклеротического генеза и их осложнений, а ФА, улучшая углеводный обмен, способствует снижению риска атеросклероза и обусловленных им заболеваний [14-24]. Доказано влияние аэробных упражнений на снижение адипонектина с низкой молекулярной массой и инсулина в сыворотке крови [25].

ФН, снижая уровень фибриногена, активность VII фактора коагуляции и агрегации тромбоцитов, благотворно влияют на реологические свойства крови и, таким образом, уменьшают риск тромботических осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и/или мозговой инсульт (МИ) [18-20, 26, 27]. Проведенные в настоящее время исследования убедительно показали, что аэробные ФН улучшают перфузию миокарда путем расширения коронарных артерий, улучшают микроциркуляцию и функцию эндотелия [27, 28].

Регулярная ФН улучшает баланс потребления и расхода энергии, предупреждает развитие ожирения. Избыточная масса тела и, особенно, абдоминальное ожирение способствует ускоренному развитию атеросклероза. Таким образом, ФА способствует нормализации массы тела, уменьшению абдоминального ожирения и, следовательно, снижает риск развития атеросклероза [19, 29].

ФН регулируют вегетативный баланс, индуцируя ишемическое прекондиционирование [30, 31], что в свою очередь, уменьшает вероятность повреждения миокарда и риск возникновения опасных желудочковых тахикардий, увеличивающих риск внезапной смерти [29, 31].

Имеются убедительные данные о модификации состояния здоровья пациентов с ССЗ с помощью ФА при кардиологической реабилитации: сердечно-сосудистая смертность снижалась на 30%, смертность от всех причин — на 20%, риск повторного ИМ — на 17%, потребность в госпитализации — на 60% [27, 28, 32].

Аэробные ФН поддаются объективному измерению и строгому дозированию, что повышает безопасность и дает возможность использовать их в различных категориях больных, особенно при наличии ССЗ. Кардио-респираторные тренировки, в сравнении с простой аэробной ФА, снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений — ИБС и МИ — практически вдвое [32].

ФА и злокачественные новообразования

В ряде исследований было продемонстрировано, что риск развития злокачественных новообразований различной локализации, в частности, молочной железы и толстой кишки, уменьшается при нали-

чии активного образа жизни [5-9, 33-36]. ФА в сочетании с правильной диетой (метод тушения против метода глубокой жарки) снижает риск развития рака молочной железы [37] и простаты [38, 39] и играет первостепенную роль в их профилактике [37, 40]. Доказана взаимосвязь злокачественных новообразований и наличия показателей системного воспаления. При этом аэробные упражнения улучшают профиль воспалительных цитокинов в жировой ткани, снижая концентрацию провоспалительных (IL-12p70, TNF-α, IL-6) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов в паховой и эпидидимальной белой или бурой жировой ткани. Однако умеренные непрерывные аэробные упражнения не оказывают влияния на экспрессию липолитических и термогенных генов в жировой ткани [24, 25, 39, 41, 42].

ФА и заболевания опорно-двигательного аппарата

Регулярные ФН приводят к увеличению и укреплению мышечной массы, улучшению нервно-мышечной активности в них, что уменьшает риск развития артритов. Результаты проведенных исследований не подтвердили бытующее мнение о том, что при регулярных ФН риск развития артритов или травматического повреждения суставов повышается [10, 26]. В результате тщательно проведенного статистического анализа выяснилось, что спортсмены, длительно занимающиеся бегом, не имеют больших проблем с суставами, чем люди того же возраста, ведущие малоподвижный образ жизни. Именно поэтому Американский фонд артрита рекомендует ФН в части тренировок гибкости и мышечной силы как важную составляющую терапии у пациентов с артритами [26, 43].

Регулярные ФН способствуют увеличению минеральной плотности костной ткани, снижают скорость потери костного кальция, предупреждая развитие **остеопороза** [43-45]. Анализ результатов ряда исследований показал, что при наличии ФА снижен риск **перелома костей, в том числе тазобедренного сустава и позвоночника** [45].

ФА и психологическое состояние человека

Данные проведенных исследований свидетельствуют том, что при наличии физической активности значительно чаще, чем при гиподинамией, определяется хорошее **самочувствие и настроение**, кроме того, пациенты, с большей физической активностью менее подвержены **стрессам и депрессии** [46]. Физическая активность повышает субъективные оценки самочувствия, восприятия здоровья и ощущения личного счастья [47].

ФА и общая заболеваемость, и смертность

Регулярная ФН снижает риск развития основных ХНИЗ: ССЗ — на 40%, МИ — на 27%, СД 2 типа — на 58%, болезни Альцгеймера — на 40%, рака прямой кишки — на 60% и более, рака легких — на 20-24%, рецидива рака молочной железы — на 50%, рисков падений у пожилых — на 30% и предупреждает появление депрессии и ожирения [5-9, 37, 44, 45, 48]. При сочетании гиподинамии с легкими когнитивными нарушениями после 12-месячной аэробной тренировки средней и высокой интенсивности улучшаются нейрокогнитивные функции по показателям памяти, внимания, беглости речи, скорости обработки информации и исполнительных функций, которые достоверно связаны с увеличением циркуляции В- и Т-лимфоцитов (CD4+ и CD8+) и уменьшением бета-амилоида, что свидетельствует о сложной взаимосвязи между адаптивной иммунной системой, ФА и носительством гена аполипопротеина Е [49]. Адекватные ФН способствуют нормализации образа жизни и социальной активности, в частности, квалифицированной трудоспособности [1, 2].

Следует особо отметить, что ФН имеют дозозависимый эффект, уменьшая риск развития коронарных проблем в здоровой популяции и при наличии ФР, или больных ССЗ любого возраста и пола. При продолжительности ФА >30 мин/нед. относительный риск развития ИМ составлял 0,92 (95% ДИ 0,67-1,28), а при ФА >210 мин/нед. 0,71 (95% ДИ 0,63-0,79), т.е. степень снижения относительного риска возрастала от 8% до 29%, соответственно [1, 2, 5, 11-13, 17].

Повышение регулярной ФА снижает смертность от всех причин: при ФА <150 мин/нед. снижение относительного риска составило 21% ($p < 0,001$), при ФА 150-300 мин/нед. — 34% ($p < 0,001$) и при ФА >300 мин/нед. — 46% ($p < 0,001$) [5, 10-13].

Риски, связанные с увеличением ФН

В некоторых случаях, при скрытом протекании ССЗ, увеличение ФН может повышать риск внезапной сердечной смерти. Число таких случаев, связанных с ФН, составляет 1:360 000 часов бега или 1:565 000 часов ФА (Американская ассоциация сердца). При этом в 40% случаев это больные с явными или скрыто протекающими ССЗ, повышающими ФН без предварительного медицинского обследования. У здоровых людей риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений, связанных с ФН, колеблется в пределах 1:500 000 — 2 600 000 пациенто-лет упражнений. Вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений во время занятий ФН в плане кардиореабилитации под контролем медицинских работников составляет 1:50 000 — 120 000 пациенто-лет упражнений; внезапная сер-

дечная смерть — 1:340 000 — 750 000 пациенто-лет физических упражнений [46].

При грамотном, постепенном увеличении уровня ФА, правильном выборе вида ФА, учитывая парамедицинские особенности семьи (социально-экономические, культурные традиции, бытовые условия, характер взаимодействия в семье и др.) и тщательном выполнении программ повышения ФА риск неблагоприятных явлений существенно снижается. При наличии риска получения травм при видах ФА, где такой риск существует, рекомендуется использовать средства индивидуальной защиты (например, использование шлемов при езде на велосипеде) [29].

В целом, в планах профилактики и реабилитации доказана эффективность и безопасность ФН: смертность при регулярных занятиях ФА на 40% ниже по сравнению с лицами с гиподинамией [29, 32, 46].

Таким образом, в настоящее время имеется достаточно оснований утверждать, что использование адекватной ФА эффективно и безопасно при грамотном, последовательном увеличении нагрузок и подборе вида ФА.

Абсолютными противопоказаниями для начала или продолжения занятий ФА являются:

- обострение основного заболевания,
- нестабильность клинического состояния,
- острые инфекционные заболевания,
- беременность (женщины занимаются по специальным программам),
- наличие симптомов, подозрительных в отношении ССЗ или других заболеваний (необходимо полное обследование, включая тест с ФН).

Перенесшие острые сосудистые или коронарные события, имеющие серьезные осложнения и индивидуальные показания и противопоказания нуждаются в персонализированных программах длительной физической реабилитации [27, 28, 30, 32, 50].

Психологические аспекты поведенческого характера

Факторы риска ХНИЗ (несбалансированное питание, табакокурение, употребление алкоголя, гиподинамия) часто ассоциируются с получением удовольствия и отдыхом, поэтому рекомендации по повышению ФА часто воспринимаются пациентом как «лишение этих удовольствий» и, следовательно, игнорируются [4].

На (не)выполнение рекомендаций по ФА влияют многочисленные факторы: уровень образования, социальное положение, характер трудовой деятельности, наличие или отсутствие хронических заболеваний, возраст и др. Поэтому рекомендации по оптимизации ФА необходимо адаптировать к конкретному пациенту с учетом вышеперечисленных факторов. При консультировании желательно акцентировать внимание на индивидуальной пользе

ФА, для конкретного пациента (что он получит взамен потраченного на ФА времени) [46, 49].

Ожидать улучшение качества жизни посредством повышения ФА можно в любом возрасте.

Следует учитывать, что иногда пациенты с гиподинамией стараются компенсировать недостаточную ФА чрезмерной ФН в дни отдыха. Такой подход особенно опасен, т.к. нарушается принцип постепенного повышения объема и интенсивности ФН и может быть причиной тяжелых осложнений имеющихся заболеваний у детренированных пациентов. Залогом здоровья и долголетия является только рациональный, научно обоснованный тренирующий режим. Кроме этого, формы активного отдыха менее эффективны в плане повышения физической работоспособности, поскольку их задача — снятие производственного утомления путем использования небольших по интенсивности и коротких по продолжительности занятий ФА в течение трудового дня [46].

Только ФА и ФН, организованные в определенную систему физических тренировок, расширяют резервы сердечно-сосудистой и дыхательной системы, модифицируют ФР ХНИЗ, подавляют маркеры атеротромбогенеза и таким образом предупреждают развитие ХНИЗ и их осложнений.

Коррекция поведенческих ФР и, в частности, повышение ФН эффективна только при постепенном подходе — шаг за шагом, лучше под контролем врача общей практики, который может вести динамическое наблюдение за пациентом и проводить регулярное профилактическое консультирование с целью коррекции имеющихся поведенческих ФР ХНИЗ [15, 16].

Амбулаторное консультирование для повышения ФА

Низкая мотивация пациента в отношении повышения ФА обусловлена множеством причин, в частности, непониманием пользы ФН и/или нежеланием самостоятельной их реализации. В такой ситуации первостепенной задачей становится мотивирование пациента, а не навязывание ему конкретных рекомендаций по оптимизации ФА. Для решения этой задачи к участию в тренировках можно привлекать профильных специалистов, например, клинических психологов.

Факторы, повышающие мотивацию пациента в увеличении ФА:

- уверенность в собственных возможностях реализации ФА;
- получение удовольствия от занятий;
- осознание того, что польза от ФА перевешивает все доводы «против»;
- наличие социальной поддержки (от членов семьи, друзей и др.);

- активная позиция врача в повышении ФА пациента и его поддержка.

Цель профилактического консультирования — стратификация пациентов по группам здоровья, возрасту, ФА, тренированности и мотивации в отношении ФА.

Задачи, реализуемые в ходе профилактического консультирования:

1. Первичная оценка мотивации пациента к ФА: при ее отсутствии — проведение краткой беседы о пользе ФА для конкретного пациента с учетом его статуса.
2. Для активных пациентов в отношении ФН — первичная оценка уровня индивидуальной ФА и, при необходимости, коррекция комплекса упражнений в соответствии с его группой здоровья, его соматического состояния, возраста и степени тренированности.
3. Оценка состояния здоровья и выявление временных противопоказаний для занятий ФА в тренирующем режиме проводится с помощью различных опросников (например, опросник IPAQ), заполняемых пациентом. В зависимости от степени мотивированности и необходимости повышения ФА в опроснике IPAQ выделяют три типа пациентов:
 - а) с гиподинамией, без намерения применять ФН в ближайшие 6 месяцев (по опроснику IPAQ пункт 1);
 - б) планирующие или предпринимающие попытки повышения ФА (по опроснику IPAQ пункты 2-4);
 - в) физически активные лица (по опроснику IPAQ пункты 5-8).

Тест с 6-минутной ходьбой (по рекомендации ACSM, 2006 [28]) — метод оценки функциональных возможностей пациентов, в том числе при наличии кардиологических или бронхолегочных заболеваний. Этот тест прост в применении, для его выполнения необходимо иметь 30-ти метровый коридор.

Измеряется расстояние, которое может быстро пройти пациент по ровной, твердой поверхности в течение 6 минут (табл.1). Для здоровых мужчин средняя дистанция составляет 580 м, для здоровых женщин — 500 м. До использования теста необходимо проведение и анализ ЭКГ покоя, выполненной в течение предыдущих 6 месяцев.

Проба с приседаниями (Аронов Д.М., 1993 [29]). Выполняется максимальное количество приседаний в удобном для пациента темпе до развития усталости. Затем секундомером регистрируется продолжительность пробы и подсчитывается количество приседаний, измеряется частота сердечных сокращений исходно и немедленно после прекращения пробы (нормативы представлены в таблице 2).

Таблица 1. Результаты теста с 6-ти минутной ходьбой, оценивающего ФН и прогноз в предотвращении ССО (по рекомендации ACSM, 2006)

Table 1. Results of the 6-minute walk test, assessing physical exercises and prognosis in the prevention of cardiovascular complications (according to the recommendation of ACSM, 2006) *

Уровни ФН/ Physical exercises levels	Количество метров/ Number of meters	Прогноз в отношении предотвращения ССО/ Prognosis for the prevention of cardiovascular complications
I	<300	Наихудший/ Worst
II	300-374	Плохой/ Bad
III	375-450	Благоприятный/ Favorable
IV	>450	Очень благоприятный/ Very favorable

***Примечание:** полученный результат сравнивается с должным показателем (в м), который рассчитывается по формулам:
Мужчины: (7,57×рост, см) – (5,02×возраст, лет) – (1,76 – вес, кг) – 309м
Женщины: (2,41×рост, см) – (2,29×вес, кг) – (5,78×возраст, лет) + 667м
Note: the result should be compared with the proper value (in m), which is calculated by the formulas:
Men: (7.57 × height, cm) – (5.02 × age, years) – (1.76 – weight, kg) – 309 m
Women: (2.41 × height, cm) – (2.29 × weight, kg) – (5.78 × age, years) + 667 m

Таблица 2. Нормативы пробы с приседаниями в зависимости от пола и возраста (Аронов Д.М.,1993)
Table 2. Standards of the test with squats depending on gender and age (Aronov D.M., 1993)

Возраст, лет/ Age, years	Количество приседаний в минуту/ Number of squats per minute	
	Мужчины/ Men	Женщины/ Women:
29-39	34-42	32-38
40-49	34-41	29-35
50-59	27-35	26-34

Таблица 3. Классификация уровней еженедельной ФА
Table 3. Classification of weekly physical activity levels

Уровни ФА (энергетические затраты, MET мин)/ Levels of physical activity (power costs, MET min)	Количество мин/нед ФА умеренной интенсивности/ Physical activity of moderate intensity of moderate intensity (min/week)	Полезность для здоровья/ Utility for health	Комментарий/ Comment
Отсутствие / Absence	Нет ФА выше обычной / No physical activity above normal	Нет / No	Отсутствие физической активности — это значимый ФР ССЗ / Physical inactivity is a significant risk factor for cardiovascular disease
Низкая / Low (<500)	<150 минут дополнительно к обычной / 150 minutes in addition to normal	Имеется некоторая польза/ There are some benefits	Низкий уровень ФА лучше, чем отсутствие ФА / Low level of physical activity is better than no physical activity
Средняя / Average (500 -1000)	150-300 минут к обычной / 150–300 minutes to normal	Реальная польза/ Real benefit	Этот уровень ФА имеет дополнительную пользу для здоровья / This level of physical activity has additional health benefits
Высокая / High (>1000)	>300 минут к обычной / >300 minutes to normal	Дополнительная польза / Added value	Не определен предельный уровень ФА, выше которого не происходит прироста дополнительной пользы для здоровья / The limit level of physical activity, above which increase in additional health benefits does not occur is not defined

Проба с ФН на велоэргометре или тредмиле проводится в виде максимальной (для I группы здоровья) или субмаксимальной (для II и III групп здоровья) нагрузочной пробы. Максимальная нагрузочная проба применяется для обследования практически здоровых, преимущественно молодых людей, у которых крайне низкая вероятность наличия ИБС, так как потребуется доведение частоты сердечных сокращений пациента до максимальных возрастных значений или до полного изнеможения (невозможности дальнейшего выполнения нагрузки).

Критерии степени нагрузок, предлагаемые Международными рекомендациями, представлены в таблице 3. В указанных рекомендациях выделяются четыре категории общей еженедельной аэробной ФА: отсутствие ФА, низкий, средний и высокий уровни ФА, определяющие пользу (риск) для здоровья. Индивидуализация программ повышения ФА пациента достигается учетом группы здоровья пациента, группы диспансерного наблюдения, к которым он относится (Приказ от 21 декабря 2012 г. N 1344н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения») и групп риска развития ССЗ.

- **I группа здоровья** — практически здоровые, не нуждающиеся в диспансерном наблюдении.
- **II группа здоровья** — имеющие ФР ХНИЗ, при высоком или очень высоком суммарном сердечно-сосудистом риске, находящиеся на диспансерном наблюдении.
- **III группа здоровья** — имеющие заболевания и требующие диспансерного наблюдения или оказания специализированной медицинской помощи, требующие дополнительного обследования.

Сердечно-сосудистый риск определяется по системе SCORE и соответствует 10-летнему риску развития смертельных ССЗ: низкий риск <1%, средний риск 1% — 4%, высокий риск 5% — 9% и очень высокий риск 10% и более. Пациенты с ССЗ (после ИМ и МИ, с ИБС, каротидным атеросклерозом, хронической сердечной недостаточностью и т.п.) относятся к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска. Таким пациентам до разработки плана повышения интенсивности ФН должно предшествовать медицинское обследование.

Обязательно проведение медицинского обследования для:

- лиц старше 40 лет (у курильщиков старше 35 лет),
- лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска,
- пациентов с установленными ССЗ (независимо от возраста и степени их тренированности),
- лиц, ведущих малоактивный образ жизни, и, следовательно, детренированных [4].

Учитывая специфику работы врача общей практики, с целью оптимизации мероприятий, проводимых им по повышению ФА у мотивированных пациентов, в соответствии с общепринятой методикой проведения профилактического консультирования, нами предлагается методика «Светофор»: алгоритм индивидуального ведения пациента для организации режима его физической активности.

Методика «Светофор»: алгоритм индивидуального ведения пациента для организации режима его физической активности (табл. 4.)

1. Этапы консультирования:

- Обсудить вопросы позитивного влияния ФА на укрепление индивидуального здоровья пациента, улучшение его физического и психологического состояния, коррекцию ФР, снижение риска развития ХНИЗ, обусловленных недостаточной ФА и мотивировать его на включение в повседневную жизнь физических упражнений;
- Оценить состояние здоровья и исключить противопоказания для занятий ФА;
- Разработать индивидуальную программу по повышению ФА, дать рекомендации в отношении выбора соответствующего типа и уровня ФН, согласно его возрасту, тренированности, состоянию здоровья;
- Контролировать соблюдение пациентом рекомендаций по ФА, поддерживать его стремление достичь хороших результатов, оценивать динамику ФА (результат) и вносить необходимые изменения в тактику коррекции ФА.

2. Планирование занятий ФА:

Планирование проводится в форме обсуждения и основывается на следующих принципах:

- **Частота занятий ФА** — не менее 3-5 раз в неделю, можно ежедневно;
- **Продолжительность занятий ФА** — 15-30 минут, при увеличении до 45-60 минут;
- **Интенсивность ФН** — 50-75% от максимальной частоты сердечных сокращений по возрасту (220-возраст) или от индивидуальной пороговой толерантности для больных ССЗ и бронхолегочной патологией;
- **Тип физических упражнений** — динамический.

3. Рекомендации по оптимизации ФА:

- Аэробные тренировки должны продолжаться не менее 10 минут (**класс рекомендаций Па, уровень доказательности А**) [5].
- Аэробные ФН необходимо распределять равномерно в течение недели — 4-5 дней в неделю (**класс рекомендаций Па, уровень доказательности А**) [5].
- Ведущие малоподвижный образ жизни должны пройти адекватную оценку возможного риска и только после этого начинать с легких программ ФН (**класс рекомендаций I, уровень доказательности А**) [5].

Общие рекомендации повышения ежедневной ФА необходимы для лиц I и II групп здоровья. Для лиц III группы здоровья возможны ограничения бытовой и ежедневной ФА согласно основному заболеванию.

Пациенты, относящиеся к **любой из групп здоровья**, имеющие патологию опорно-двигательного аппарата, ограничивающую ФА, требуют индивидуального подхода к выбору режима ежедневной двигательной активности.

При ограничениях в состоянии здоровья, для повышения ФА необходимо постепенно увеличивать время физических занятий до 150 минут в неделю. Это возможно за счет распределения общего времени на несколько занятий в неделю, постепенно увеличивая продолжительность каждого занятия: например, 30 минут ФА средней интенсивности 5 раз в неделю.

Необходимо реализовывать основной принцип повышения ФА: постепенное увеличение продолжительности занятий, рост их интенсивности и объема в течение нескольких недель.

Желательно чтобы выбранная нагрузка была доступной для выполнения и приносила удовольствие. Занятия должны проводиться через 1,5-2 часа после еды и не позднее 3 часов до сна.

Если в результате каких-либо причин тренировки прерываются, то их возобновление начинается с меньшего уровня, достигая исходный уровень постепенно.

Таблица 4. Методика «Светофор»: алгоритм индивидуального ведения пациента для организации режима его физической активности
Table 4. «Traffic Light» method: procedure of individual management of the patient for the organization of his/her physical activity regimen

Риск осложнений ФА (в том числе фатальных) / Risk of physical activity complications (including fatal)	Группа здоровья, возраст / Health group, age	Исходная ФА (по экспресс-методу определения физического состояния) / Initial physical activity (by express method of determination of physical condition)	Разработчик режима ФА / Developer of physical activity regimen	Исключение высокого риска ССО / Elimination of high risk of cardiovascular complications	Наличие ФР ХНИЗ / Presence of a risk factor for chronic non-communicable diseases	Тактика (программа) ФА / Tactics (program) of physical activity ³	Средства ФА для инициации у тренированных или гиподинамич. / Physical activity for the initiation of exercises for untrained patients or patients with sedentary lifestyle	Критерии степени нагрузки — субмаксимальная возрастная норма (220 — возраст человека) / Criteria for extent of exercises — submaximal age limit (220 — age of person)	Тренирующий режим / Training mode	Контроль ФА / Physical activity monitoring
«Зеленая» зона риска / «Green» risk zone	I группа / Group I 18-59 лет / age 40-64 года / age	Адекватная ФА (> 75 баллов), можно применять трекеры и другие гаджеты / Adequate physical activity (>75 points), you can use trackers and other gadgets	ВОП (см. общие рекомендации по повышению ежедневной ФА) / General practitioner (see General recommendations for improving daily physical activity) ²	Проба с приседаниями / Test with squats 6-минутный тест / 6-minute test	Отсутствуют или есть при низком риске ССО / Absent or present at low risk of cardio-vascular complications	Постепенный переход к тренирующему режиму, без ограничений повседневной ФА / Gradual transition to the training mode, no restrictions on daily physical activity	Начало ФА с дозированной ходьбы 5-10 км/сут. и/или любого вида упражнений, учитывая культурные традиции семьи / Start physical activity with a dosed walk of 5-10 km/day and/or any kind of exercise, taking into account the cultural traditions of the family	С помощью циклических упражнений достигнута ЧСС до 80% нормы у тренированных, до 75% нормы у нетренированных / Use circular exercises to bring heart rate up to 80% of the norm in trained patients, up to 75% of the norm in untrained patients	Высокая 15-20 минут или средняя 30-40 минут интенсивность 3-5 раз в неделю ходьба (детренированных), плавание / High (15-20 minutes) or moderate (30-40 minutes) intensity 3-5 times a week walking (untrained patients), swimming	Ведение «Дневника пациента». При наличии плохой переносимости ФН (высокие ЧСС и АД в покое, нарушены сон и аппетит, самочувствие и настроение, усталость, слабость, связанные с ФА), болевой синдром) переход в «Желтую зону» / Keeping a «Patient Diary». In the presence of poor tolerance of physical exercises (high heart rate and blood pressure at rest, disturbed sleep and appetite, health and mood, fatigue, weakness associated with physical activity, pain) — transition to the «Yellow zone» to review the tactics and for observation of the general practitioner ¹
«Желтая» зона риска / «Yellow» risk zone	I группа / Group I 40-64 года / age II группа / Group II 18-64 года / age	Средняя ФА (46-74 балла) / Average physical activity (46-74 points) Опросник ODA+ / ODA+ questionnaire	После консультации ВОП (семейного врача) / After consultation with GP (family doctor)	6-минутный тест и велоэргометрия (4 степени оценки) / 6-minute test and cycle ergometry (4-degree evaluation)	При низком риске ССО пациент переходит в «Зеленую» зону, при высоком — в «Красную» / The presence of risk factors of chronic non-communicable diseases. With a low risk of cardiovascular complications, the patient moves to the «Green» zone, with a high risk — to the «Red zone»	Наличие ФР ХНИЗ. При низком риске ССО пациент переходит в «Зеленую» зону, при высоком — в «Красную» / The presence of risk factors of chronic non-communicable diseases. With a low risk of cardiovascular complications, the patient moves to the «Green» zone, with a high risk — to the «Red zone»	Наличие ФР ХНИЗ. При низком риске ССО пациент переходит в «Зеленую» зону, при высоком — в «Красную» / The presence of risk factors of chronic non-communicable diseases. With a low risk of cardiovascular complications, the patient moves to the «Green» zone, with a high risk — to the «Red zone»	С учетом 6-минутного теста довести ЧСС до 50-60% нормы, занятия в медицинском или оздоровительном учреждении по протоколу аэробных нагрузок / Taking into account the 6-minute test, bring the heart rate to 50-60% of the norm, exercises in a medical or health institution according to the protocol of aerobic loads	Средняя индивидуальная интенсивность 2-5 раз в неделю, продолжительность и регулярность подбирается индивидуально / Moderate individual intensity 2-5 times a week, duration and regularity are selected individually	Средняя индивидуальная интенсивность 2-5 раз в неделю, продолжительность и регулярность подбирается индивидуально / Moderate individual intensity 2-5 times a week, duration and regularity are selected individually
«Красная» зона риска / «Red» risk zone	I — III группа имеющие ХНИЗ и/или пациенты старше 65 лет, очень высокий ССР по SCORE / Group I-III patients with chronic diseases and/or patients over 65 years of age, very high cardiovascular risk according to SCORE	Низкая ФА (<45 баллов) / Low physical activity (<45 points) Опросник ODA+ / ODA+ questionnaire	ВОП, инструктор ЛФК и/или реабилитолог в медицинских организациях и на дому / GP, physical therapy instructor and/or rehabilitation specialist in medical institutions and at home	Велоэргометрия (4 степени оценки) / Bicycle ergometry (4 degree evaluation)	Наличие ФР ХНИЗ, здоровье >65 лет, наличие ХНИЗ / The presence of a risk factor for chronic non-communicable diseases, healthy patients >65 years of age, presence of chronic non-communicable diseases	Обследование, инициация ФА при дифференцированном индивидуальном режиме ФА / Examination, initiation of physical activity in a differentiated individual mode of physical activity	Начинать с ходьбы, переход на другие виды индивидуально подобранных упражнений / Start with walking, switch to other types of individually selected exercises ⁴	С учетом 6-минутного теста довести ЧСС до 50-60% нормы, занятия в медицинском или оздоровительном учреждении по протоколу аэробных нагрузок / Taking into account the 6-minute test, bring the heart rate to 50-60% of the norm, exercises in a medical or health institution according to the protocol of aerobic loads	Средняя индивидуальная интенсивность 2-5 раз в неделю, продолжительность и регулярность подбирается индивидуально / Moderate individual intensity 2-5 times a week, duration and regularity are selected individually	Средняя индивидуальная интенсивность 2-5 раз в неделю, продолжительность и регулярность подбирается индивидуально / Moderate individual intensity 2-5 times a week, duration and regularity are selected individually

¹ Пациентам, перенесшим ИМ, операции на сердце и его сосудах, имеющим стабильную стенокардию или ХСН, рекомендуются аэробные занятия **средней интенсивности** длительностью **30 минут 3 раз и более в неделю** (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [5]

² Лицам в возрасте **18–64 года** проводятся занятия ФА/аэробной ФН средней интенсивности **не менее 150 минут в неделю** (2 часа 30 минут), или занятия аэробной ФА высокой интенсивности не менее 75 минут (1 час 15 минут) в неделю или аналогичному сочетанию ФА средней и высокой интенсивности (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Главное правило: 2 минуты ФА умеренной интенсивности равны 1 минуте ФА высокой интенсивности, например, 30 минут ФА умеренной интенсивности в неделю аналогично 15 минут ФА высокой интенсивности

³ Начальный уровень ФН у нетренированных граждан не должен увеличивать ЧСС более, чем на 30 уд./мин относительно покоя, далее интенсивность ФН увеличивается до достижения оптимальной тренирующей ЧСС

⁴ Взрослым людям (до 65 лет) следует увеличить нагрузки средней интенсивности до 300 минут (5 часов) в неделю или занятия ФА высокой интенсивности до 150 минут в неделю

¹ Patients who have suffered a myocardial infarction, heart and heart vessels surgery, having stable angina or chronic heart failure, are recommended aerobic exercises of **moderate intensity** lasting **30 minutes 3 times or more per week** (class I of recommendations, level A of evidence) [5].

² Persons aged **18–64** are given physical activity / aerobic physical exercises of moderate intensity for **at least 150 minutes per week** (2 hours 30 minutes), or aerobic physical activity of high intensity for at least 75 minutes (1 hour 15 minutes) per week, or a similar combination of physical activity of moderate and high intensity (class I of recommendations, level A of evidence). Main rule: 2 minutes of physical activity of moderate intensity are equal to 1 minute of physical activity of high intensity, for example, 30 minutes of physical activity of moderate intensity per week are similar to 15 minutes of physical activity of high intensity.

³ The initial level of physical exercises in untrained citizens should not increase the heart rate by more than 30 beats/min relative to rest, then the intensity of physical exercises increases until the optimal training heart rate is achieved.

⁴ Adults (up to 65 years) should increase the moderate intensity load to 300 minutes (5 hours) per week or high intensity physical activity sessions to 150 minutes per week.

Примечание: Критерии эффективности ФН: ЧСС и АД в покое не превышают безопасных норм, сон, аппетит, самочувствие и настроение улучшаются, увеличивается толерантность к физическим нагрузкам, хорошие показатели нагрузочных проб

Note: Criteria for the effectiveness of physical exercises: heart rate and blood pressure at rest do not exceed safe standards, sleep, appetite, health and mood are improved, exercise tolerance increases, good performance of stress tests

Таблица 5. Оптимальные зоны тренировочного режима в зависимости от возраста (ЧСС, эквивалентная 60–75% от МПК или максимальной ЧСС по возрасту)

Table 5. Optimal zones of training regimen depending on age (heart rate equivalent to 60–75 % of MPC or maximum heart rate by age)

Возраст, лет/ Age, years	ЧСС уд/мин/ Heart rate, beats per minute	Возраст, лет/ Age, years	ЧСС уд/мин/ Heart rate, beats per minute
20-29	115-145	60-69	95-115
30-39	110-140	70-80	88-108
40-49	105-130	80 и старше/ 80 and older	77-98
50-59	100-125		

4. Контроль занятий по ФА:

Интенсивность ФН не должна превышать 50-75% от максимальной частоты сердечных сокращений или индивидуальной толерантности к выполненной нагрузке.

Оптимальные зоны тренировочного режима по частоте сердечных сокращений в зависимости от возраста представлены в таблице 5. Пациенты инструктируются о важности контроля частоты сердечных сокращений (по пульсу) при занятиях ФА. Например, человеку в возрасте 50 лет (II группа здоровья, без клинических проявлений ИБС) оптимальный тренирующий режим может быть обеспечен при нагрузке с пульса от 100 до 125 ударов в минуту. При наличии ССЗ (III группа здоровья) уровень допустимой нагрузки определяется врачом индивидуально, согласно тестам с ФН.

Закключение

Учитывая высокую эффективность и безопасность ФН в укреплении здоровья и профилактике ХНИЗ, пациентам, обратившимся к врачу по любому поводу, желательно проводить профилактическое консультирование и давать рекомендации по оптимизации уровня ФА в зависимости от возраста, степени тренированности, группы здоровья диспансерного наблюдения, наличия или отсутствия органических заболеваний.

Пациентам с высоким или очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, имеющим заболевания сердечно-сосудистой, бронхо-легочной и других систем, рекомендациям по оптимизации ФА должно предшествовать тщательное медицинское обследование и, при необходимости, консультации профильных специалистов: кардиолога, пульмонолога, реабилитолога и других, в зависимости от индивидуальной клинической ситуации.

Список литературы / References:

1.

Бойцов С.А, Чучалин А.Г. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. 2014. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>. (дата обращения: 07.04.2019).

Boytssov S.A., Chuchalin A.G. Dispensary observation of patients with chronic noncommunicable diseases and patients with high risk of their development. 2014. [Electronic resource]. URL: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>. (date of the application: 07.04.2019). [In Russian]

2.

Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018; 23(6): 7-122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.

Boytssov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Rus J Cardiol. 2018; 23(6): 7-122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. [In Russian]

3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Популяционная стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Позиция европейских кардиологических обществ. Профилактическая медицина. 2017; 20(3): 4-7. DOI:10.17116/profmed20172034-6.
Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Population strategy for cardiovascular disease prevention: The stand of the European Societies of Cardiology. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2017; 20 (3): 4-7. DOI:10.17116/profmed20172034-6. [In Russian]
4. Global strategy on nutrition, physical activity and health. World health organization 2004. [Electronic resource]. URL: http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb_11344/strategy_russian_web.pdf. (date of the application: 07.04.2019).
5. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Бойцов С.А. Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. КардиоСоматика. 2016; 7 (1): 5–50.
Bubnova M.G., Aronov D.M., Boytsov S.A. Ensuring physical activity of citizens with disabilities. Red. S.A Bojcov. Cardiosomatic. 2016; 23(6): 7-122. [In Russian]
6. Toklu H., Nogay N.H. Effects of dietary habits and sedentary lifestyle on breast cancer among women attending the oncology day treatment center at a state university in Turkey. Niger J Clin Pract. 2018; 21(12):1576-1584. DOI: 10.4103/njcp.njcp_238_18.
7. Braam K.I., van Dijk-Lokkart E.M., Kaspers G.J. et al. Effects of a combined physical and psychosocial training for children with cancer: a randomized controlled trial. BMC Cancer. 2018. 18(1): 1289. DOI: 10.1186/s12885-018-5181-0.
8. de Kruijff J., Visser M., van den Berg M. et al. A longitudinal mixed methods study on changes in body weight, body composition, and lifestyle in breast cancer patients during chemotherapy and in a comparison group of women without cancer: study protocol. BMC Cancer. 2019. 19(1): 7. DOI: 10.1186/s12885-018-5207-7.
9. Mahmood S., English D.R., MacInnis R.J. et al. Domain-specific physical activity and the risk of colorectal cancer: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study. BMC Cancer. 2018. 18(1): 1063. DOI: 10.1186/s12885-018-4961-x.
10. Потапчик Е.Г., Попович Л.Д. Социально-экономическая эффективность государственных инвестиций в медицинские технологии (на примере лечения отдельных заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани). М.: ВШЭ, 2013; 56 с.
Potapchik E.G., Popovich L.D. Socio-economic efficiency of public investments in medical technologies (on the example of treatment of certain diseases of the musculoskeletal system and connective tissue). M.: HSE, 2013; 56 p. [In Russian]
11. Потемкина Р.А. Повышение физической активности населения России: современные подходы к разработке популяционных программ. Профилактическая медицина. 2014; 17(1): 6-11.
Potemkina R.A. Increase of physical activity of the population of Russia: modern approaches to the development of population programs. Preventive medicine. 2014; 17(1): 6-11. [In Russian]
12. Blair S.N. Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. Br J. SportsMed. 2009. 43: 1-2.
13. I-Min Lee, Eric J Shiroma, Felipe Lobelo. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet. 2012; 380: 9838: 219-229.
14. Batatinha H., Rosa N., Krüger K. Inflammatory features of obesity and smoke exposure and the immunologic effects of exercise. Exerc Immunol Rev. 2019. 25: 96-111.
15. Кривонос О.В., Бойцов С.А., Потемкина Р.А. и др. Оказание медицинской помощи взрослому населению по оптимизации физической активности. 2012. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6840-pismo-minzdravsotsrazvitiya-rossii-14-3-10-1-2818-ot-5-maya-2012-g>. (дата обращения: 07.04.2019).
16. Belfrage A., Grotmol K., Tyssen R. et al. Factors influencing doctors' counseling on patients' lifestyle habits: a cohort study. BJGP Open. 2018; 2(3): bjgpopen18X101607. DOI: 10.3399/bjgpopen18X101607.
17. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечнососудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ. Профилактическая медицина 2014; 5: 42-52.
Balanova Ju.A., Koncevaja A.V., Shal'nova S.A. et al. The prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population according to the results of the ESSAY study. Profilakticheskaja medicina. 2014; 5: 42-52. [In Russian]
18. Якунова Е.М. Вспомогательные методы диетотерапии ожирения. Обзор литературы. Аспирантский вестник Поволжья. 2016; 5-6: 43-49.
Yakunova E.M. Supplementary methods in diet therapy of obesity. Literature review. Aspirantskiy Vestnik Povolzhya. 2016; 5-6: 43-49. [In Russian]
19. Потемкина Р.А. Физическая активность и питание. Руководство для врачей. М. «ГЕОТАР-Медиа». 2011. 99 с.
Potemkina R.A. Physical activity and nutrition. Guide for doctors. M. Publishing group «GEOTAR-Media». 2011. 99p. [In Russian]
20. Симерзин В.В., Фатенков О.В., Гаглоева И.В. и др. Остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений при адекватной липид-корректирующей терапии. Наука и инновации в медицине. 2018. 2(10): 19-25.
Simerzin V.V., Fatenkov O.V., Gagloeva I.V. et al. Residual risk of cardiovascular complications in case of adequate lipid-lowering therapy. Science and innovation in medicine. 2018; 2(10): 19-25 [In Russian]
21. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2009; 32: 13-61. DOI:10.2337/dc09-S013
22. Colberg S.R., Sigal R.J., Fernhall B. et al. Exercise and Type 2 Diabetes. The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. Diabetes Care. 2010; 33(12): 2692-6. DOI: 10.2337/dc10-1548.
23. Piercy K.L., Troiano R.P., Ballard R.M. et al. The Physical Activity Guidelines for Americans [published online November 12, 2018]. JAMA. 2018. doi:10.1001/jama.2018.14854. [Electronic resource]. URL: <https://www.audiology.org/news/physical-activity-guidelines-americans>. (date of the application: 07.04.2019).
24. Lombardi G., Ziemann E., Banfi G. Physical Activity and Bone Health: What Is the Role of Immune System? A Narrative Review of the Third Way. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10: 60. DOI: 10.3389/fendo.2019.00060.
25. Schön M., Kovaničová Z., Košutská Z. et al. Effects of running on adiponectin, insulin and cytokines in cerebrospinal fluid in healthy young individuals. Sci Rep. 2019. 9(1):1959. DOI: 10.1038/s41598-018-38201-2.
26. Garber C.E., Blissmer B., Deschenes M.R. et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc. 2011. 43(7): 1334-59.

27. Быков А.Т., Маляренко Т.Н., Дюжииков А.А. и др. Об эффективности тренирующих мышечных нагрузок при реабилитации больных, перенесших операцию реваскуляризации миокарда. Медицинский вестник юга России. 2012. 3: 7-15.
Bykov A.T., Malyarenko T.N., Dyuzhikov A.A. et al. About efficacy of the training exercises in rehabilitation of patients undergoing surgical myocardial revascularisation. Medical Bulletin of the South of Russia. 2012; 3: 7-15. [In Russian]
28. Бубнова М.Г., Сеченова Е.В., Аронов Д.М. Оценка эффективности ранней комплексной постстационарной реабилитации больных коронарной болезнью сердца после вмешательств на коронарных сосудах на диспансерно-поликлиническом этапе. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2011 1: 86-91.
Bubnova M.G., Sechenova E.V., Aronov D.M. Evaluation of the effectiveness of early complex post-stationary rehabilitation of patients with coronary heart disease after interventions on coronary vessels at the dispensary-polyclinic stage. Effective pharmacotherapy in cardiology and angiology. 2011. 1: 86-91. [In Russian]
29. Аронов Д.М. Программы физических тренировок с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений у практически здоровых людей, имеющих различные факторы риска ИБС. Методические рекомендации. Профилактическая медицина. 2014. 17(3): 62-67.
Aronov D.M. A program of physical exercise for prevention of cardiovascular complications in apparently healthy individuals having different risk factors for coronary artery disease. Guidelines. Preventive medicine. 2014. 17(3): 62-67. [In Russian]
30. Гринь В.К., Калинин Н.В., Колесников В.С. и др. Феномен пре-кондиционирования. Український кардіологічний журнал 2011. 6: 79- 87.
Grin V.K., Kalinkina N.V., Kolesnikov V.S. et al. The phenomenon of preconditioning. Ukrainian cardiology journal. 2011. 6: 79 — 87. [In Russian]
31. Parra V., Macho P., Domenech R. Late cardiac preconditioning by exercise in dogs is mediated by mitochondrial potassium channels. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2010. 56: 268-274.
32. Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г. и др. Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Российские клинические рекомендации. М. 2014; 95 с.
Aronov D.M., Barbarash O.L., Bubnova, M.G., et al. Rehabilitation and secondary prevention in patients after acute myocardial infarction with ST-segment elevation. Russian clinical guidelines. M. 2014; 95 p. [In Russian]
33. Gupta A., Stewart T., Bhulani N. et al. Feasibility of Wearable Physical Activity Monitors in Patients With Cancer. JCO Clin Cancer Inform. 2018. 2: 1-10. DOI: 10.1200/CCI.17.00152
34. Mouri T., Naito T., Morikawa A. et al. Promotion of Behavioral Change and the Impact on Quality of Life in Elderly Patients with Advanced Cancer: A Physical Activity Intervention of the Multimodal Nutrition and Exercise Treatment for Advanced Cancer Program. Asia Pac J Oncol Nurs. 2018. 5(4): 383-390. DOI: 10.4103/apjon.apjon_21_18
35. Fortin M., Stewart M., Poitras M-E., Almirall J., Maddocks H. Systematic Review of Prevalence Studies on Multimorbidity: Toward a More Uniform Methodology. Ann. Fam. Med. March/April 2012. 10 (2): 142-151.
36. Mahmood S., English D., MacInnis R. et al. Domain-specific physical activity and the risk of colorectal cancer: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study. BMC Cancer. 2018 Nov 3. 18(1): 1063. DOI: 10.1186/s12885-018-4961-x
37. Toklu H., Nogay N.H. Effects of dietary habits and sedentary lifestyle on breast cancer among women attending the oncology day treatment center at a state university in Turkey. Niger J Clin Pract. 2018. 21(12): 1576-1584. DOI: 10.4103/njcp.njcp_238_18
38. van de Wiel H, Stuiver M, May A et al. (Cost-)effectiveness of an internet-based physical activity support program (with and without physiotherapy counselling) on physical activity levels of breast and prostate cancer survivors: design of the PABLO trial. BMC Cancer. 2018. 18(1):1073. DOI: 10.1186/s12885-018-4927-z
39. The global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. [Electronic resource]. URL: 2013/ who.int/cardiovascular_diseases/15032013_updated_revised_draft_action_plan_russian. (date of the application: 07.04.2019).
40. Healthier Food Retail: Beginning the Assessment Process in Your State or Community. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Available at: <http://www.cdc.gov/obesity/downloads/HFRassessment.pdf>. Accessed March 26, 2018.
41. Rodrigues A. C., Leal T.F., Costa A.J. et al. Effects of aerobic exercise on the inflammatory cytokine profile and expression of lipolytic and thermogenic genes in $\beta 1$ -AR-/- mice adipose tissue. Life Sci. 2019. pii: S0024-3205(19)30121-3. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.02.031. [Epub ahead of print]
42. Lombardi G., Ziemann E., Banfi G. Physical Activity and Bone Health: What Is the Role of Immune System? A Narrative Review of the Third Way. Front Endocrinol (Lausanne). 2019. 10:60. DOI: 10.3389/fendo.2019.00060.
43. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. European and international recommendations on the treatment algorithm of osteoarthritis knee joint: report of the working group of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). Elsevier HS Journals, Inc. 2014(44): 253-263. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.05.014 0049.
44. Braam K.I., van Dijk-Lokkart E.M., Kaspers GJL et al. Effects of a combined physical and psychosocial training for children with cancer: a randomized controlled trial. BMC Cancer. 2018. 18(1): 1289. DOI: 10.1186/s12885-018-5181-0.
45. Brown J.C., Cespedes Feliciano E.M., Caan B.J. The evolution of body composition in oncology-epidemiology, clinical trials, and the future of patient care: facts and numbers. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018. 9(7): 1200-1208. DOI: 10.1002/jcsm.12379. Epub 2019 Jan 13.
46. Belfrage A., Grotmol K., Tyssen R. et al. Factors influencing doctors' counselling on patients' lifestyle habits: a cohort study. BJGP Open. 2018 Sep 19; 2(3): bjgpopen18X101607. DOI: 10.3399/bjgpopen18X101607
47. Ross A., Cloutier S., Searle M. The association between leisure time physical activity and happiness: Testing the indirect role of health perception. J Community Psychol. 2019. 3. DOI: 10.1002/jcop.22179. [Epub ahead of print]
48. Morikawa A., Naito T., Sugiyama M. et al. Impact of Cancer Cachexia on Hospitalization-associated Physical Inactivity in Elderly Patients with Advanced Non-small-cell Lung Cancer. Asia Pac J Oncol Nurs. 2018. 5(4): 377-382. DOI: 10.4103/apjon.apjon_20_18
49. Poinsatte K., Smith E.E., Torres V.O. et al. T and B cell subsets differentially correlate with amyloid deposition and neurocognitive function in patients with amnesic mild cognitive impairment after one year of physical activity. Exerc Immunol Rev. 2019. 25: 34-49.
50. Brady T.J., Brick M., Berktdol J. et al. Expanding the reach of evidence-based self-management education and physical activity interventions: Results of a cross-site evaluation of state health departments. *Health Promot Pract*. 2016. 17(6): 871-879. DOI: 10.1177/1524839916652844

**М.В. Горбунова*, С.Л. Бабак, Т.В. Адашева,
А.Г. Малявин**

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова», Москва, Россия

ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СОСУДИСТОЙ ЖЁСТКОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ НОЧНЫХ СЕАНСОВ СРАР-ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

M.V. Gorbunova*, S.L. Babak, T.V. Adasheva, A.G. Malyavin

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov,
Department of Phthysiology and Pulmonology, Moscow, Russian

BLOOD PRESSURE AND ARTERIAL STIFFNESS DYNAMICS DEPENDING ON THE DURATION OF CPAP NIGHT SESSIONS IN PATIENTS WITH SEVERE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

Резюме

Многочисленные исследования, посвящённые изучению патофизиологических механизмов обструктивного апноэ сна обнаруживают его взаимосвязь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, его вклад в развитие резистентной артериальной гипертензии и процессов эндотелиального ремоделирования. Респираторная поддержка в режиме постоянного положительного воздушно-сосудистого давления (от англ. Continuous Positive Airway Pressure или СРАР-терапия) является единственной обоснованной патогенетической терапией у таких пациентов. Этот режим терапии предполагает создание «воздушно-сосудистого стента» с заданным уровнем положительного давления на вдохе и выдохе пациента, позволяющего стабилизировать просвет верхних дыхательных путей и предотвратить возникновение глоточных коллапсов. Однако эффекты и необходимая длительность ночных сеансов СРАР-терапии для достижения целевых значений артериального давления и восстановления сосудистой жёсткости у пациентов тяжёлого течения обструктивного апноэ сна с резистентной артериальной гипертензией остаются малоизученными. **Цель исследования:** изучить динамику показателей артериального давления, артериальной жёсткости и состояния эндотелия сосудов у пациентов с обструктивным апноэ сна тяжёлого течения в зависимости от длительности проведения СРАР-терапии с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (A-Flex). **Методы:** в одноцентровое проспективное исследование было включено 168 пациентов в возрасте 35–75 лет ($46,4 \pm 9,0$ лет) с обструктивным апноэ сна (139 мужчин (82,7%) и 29 женщин (17,3%)) тяжёлого течения (индекс апноэ-гипопноэ >30 соб./час) и артериальной гипертензией, подписавших информированное согласие. Все пациенты находились на подобранной антигипертензивной терапии. В ходе ночного полиграфического исследования определялись индекс апноэ-гипопноэ, индекс десатураций, средняя ночная сатурация (SpO_2) в соответствии с правилами и рекомендациями Американской Академии Медицины Сна. Эндотелиальная функция сосудов оценивалась неинвазивным способом по качеству периферического артериального тонуса, путём вычисления индекса реактивной гиперемии. Жёсткость артериальной стенки оценивали по индексу аугментации, который рассчитывался на основе анализа сигнала пульсовой волны. Артериальное давление контролировалось путём офисного измерения, суточного мониторингирования артериального давления, а также по индивидуальным дневникам пациентов. Оптимальный уровень СРАР-терапии титровался в амбулаторных условиях.

*Контакты: Марина Валентиновна Горбунова, e-mail: mgorb@mail.ru

*Contacts: Marina V. Gorbunova, e-mail: mgorb@mail.ru

Оценивались индекс апноэ-гипопноэ, степень воздушной утечки, среднее давление CPAP, податливость к терапии в соответствии с международными требованиями. **Результаты:** В группе пациентов, использующих A-Flex >6 час/ночь выраженные изменения наступали к 6-му месяцу терапии: снижение RHI на -1,33 (95% ДИ от -2,25 до -0,41; P=0,002), снижение AI на -12,4 % (95% ДИ от -18,42 до -6,38; P=0,001), снижение среднего САД (24 часа) на -33,6 мм рт. ст. (95% ДИ от -44,1 до -23,2; P=0,002) и среднего ДАД (24 часа) на -20,2 мм рт. ст. (95% ДИ от -29,4 до -11,1; P=0,001), с уменьшением СУП САД на -22,4 мм рт. ст./ч (95% ДИ от -24,7 до -20,1; P=0,002) и СУП ДАД на -17,4 мм рт. ст./ч (95% ДИ от -19,5 до -15,3; P=0,003). Наилучшие целевые значения были достигнуты на 12-й месяц терапии: снижение RHI на -2,11 (95% ДИ от -2,57 до -1,65; P=0,001), снижение AI на -28,5 % (95% ДИ от -37,06 до -19,94; P=0,002), снижение среднего САД (24 часа) на -39,7 мм рт. ст. (95% ДИ от -48,9 до -30,5; P=0,001) и среднего ДАД (24 часа) на -26,8 мм рт. ст. (95% ДИ от -36,1 до -17,5; P=0,001), с уменьшением СУП САД на -22,5 мм рт. ст./ч (95% ДИ от -23,6 до -21,4; P=0,001) и СУП ДАД на -19,4 мм рт. ст./ч (95% ДИ от -20,7 до -18,1; P=0,002). **Выводы:** CPAP-терапия с функцией A-Flex, проводимая >6 час/ночь у пациентов тяжёлого течения с обструктивным апноэ сна и резистентной артериальной гипертензии позволяет достигать целевых значений САД/ДАД, восстанавливает эндотелиальную функцию и сосудистую жёсткость, уменьшая тем самым риски сердечно-сосудистых осложнений в данной группе пациентов.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, резистентная артериальная гипертензия, сосудистая жёсткость, эндотелиальная дисфункция, CPAP-терапия, режим A-Flex

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 05.05.2019 г.

Принята к публикации 08.07.2019 г.

Для цитирования: Горбунова М.В., Бабак С.Л., Адашева Т.В. и др. ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СОСУДИСТОЙ ЖЁСТКОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ НОЧНЫХ СЕАНСОВ CPAP-ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(4): 280-289. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-280-289

Abstract

Background: Numerous studies on the pathophysiological mechanisms of obstructive sleep apnea discover the relationship between obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases, its contribution to the development of resistant hypertension and endothelial remodeling. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) is the only reasonable pathogenetic therapy in these patients. This treatment regimen implies the creation of a "pneumatic stent" with a given level of positive pressure on the inhalation and exhalation of the patient, allowing to stabilize the lumen of the upper respiratory tract and prevent the pharyngeal collapse. However, the effects and the required duration of CPAP of night sessions to achieve the target values of blood pressure and restore arterial stiffness in patients with severe obstructive sleep apnea with resistant hypertension remain poorly understood. **Objective:** to study the dynamics of blood pressure, arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with severe obstructive sleep apnea with resistant hypertension, depending on the duration of auto-adjusting CPAP (A-Flex therapy). **Methods:** the prospective single-center study enrolled 168 patients with obstructive sleep apnea with resistant hypertension (139 males, 46,6 ± 9,0 y. o.) with apnea-hypopnea index >30 events /hour. The night polygraphy study was performed to calculate AHI, oxygen desaturation index, mean nocturnal saturation (SpO₂) according to the requirements of American Academy of Sleep Medicine. Endothelial function of blood vessels was assessed manually to peripheral arterial tone. The reactive hyperemia index and augmentation index was calculated. Blood pressure was monitored by office measurement, daily monitoring of blood pressure, and by individual patient diaries. Optimal level of CPAP-treatment was adjusted at home. Apnea-hypopnea index, the level of air leakage, average pressure and compliance to CPAP-therapy were established in accordance with international requirements. **Results:** In the group of patients, treated with night sessions of A-Flex > 6 h/night, significant dynamics was observed by the 6th month of treatment. That is, a decrease in RHI by -1.33 (95% CI from -2.25 to -0.41; P = 0.002), a decrease in AI by -12.4% (95% CI from -18.42 to -6.38; P = 0.001), a decrease in mean SBP (24 h) by -33.6 mm Hg (95% CI from -44.1 to -23.2; P = 0.002) and decrease in mean DBP (24 h) by -20.2 mm Hg (95% CI from -29.4 to -11.1; P = 0.001), with a decrease in rate of morning rise of SPB by -22.4 mm Hg/h (95% CI from -24.7 to -20.1; P = 0.002) and a decrease in rate of morning rise of DPB by -17.4 mm Hg/h (95% CI from -19.5 to -15.3; P = 0.003). The best target values were achieved by the 12th month of treatment: a decrease in RHI by -2.11 (95% CI from -2.57 to -1.65; P = 0.001), a decrease in AI by -28.5% (95% CI from -37.06 to -19.94; P = 0.002), a decrease in mean SBP (24 h) by -39.7 mm Hg (95% CI from -48.9 to -30.5; P = 0.001) and decrease in mean DBP (24 h) by -26.8 mm Hg (95% CI from -36.1 to -17.5; P = 0.001), with a decrease in rate of morning rise of SPB by -22.5 mm Hg/h (95% CI from -23.6 to -21.4; P = 0.001) and a decrease in rate of morning rise of DPB by -19.4 mm Hg/h (95% CI from -20.7 to -18.1; P = 0.002). **Conclusions:** in patients with severe obstructive sleep apnea and resistant hypertension only CPAP-therapy in the A-Flex mode > 6 h/night allows to achieve target blood pressure, restores endothelial function and arterial stiffness, therefore reducing the risks of cardiovascular complications.

Key words: obstructive sleep apnea, resistant arterial hypertension, arterial stiffness, endothelial dysfunction, CPAP-therapy, A-Flex mode

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 05.05.2019 г.

Accepted for publication on 08.07.2019 г.

For citation: Gorbunova M.V., Babak S.L., Adasheva T.V. BLOOD PRESSURE AND ARTERIAL STIFFNESS DYNAMICS DEPENDING ON THE DURATION OF CPAP NIGHT SESSIONS IN PATIENTS WITH SEVERE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(4): 280-289. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-280-289

АНИ — индекс апноэ-гипопноэ, AI — индекс аугментации, CPAP — Continuous Positive Airway Pressure, ODI — индекс десатураций, РАТ-сигнал — периферический артериальный тонус, RH — реактивная гиперемия, RHI — индекс реактивной гиперемии, PWA — амплитуда пульсовой волны, SpO₂ — уровень насыщения крови кислородом, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВАР — вариабельность артериального давления, ДАД диастолическое артериальное давление, ОАС — обструктивное апноэ сна, ПП — полиграфическое исследование, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СНС — симпатическая нервная система, СУП — скорость утреннего подъема, ЦРМ — Центр респираторной медицины, ЧСС — частота сердечных сокращений

Введение

Обструктивное апноэ сна (ОАС) связано с периодическим развитием коллапсов верхних дыхательных путей в ночной период времени. В результате остановок дыхания меняется альвеолярная вентиляция, развиваются эпизоды острой гипоксемии с резким возрастанием дыхательных усилий и значительным изменением внутригрудного отрицательного давления. В крупных проспективных клинических исследованиях доказана взаимосвязь между ОАС и возрастанием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе резистентной артериальной гипертензии (РАГ) [1, 2]. Интермиттирующая гипоксемия (циклическая десатурация с быстрой реоксигенацией), возникающая в момент апноэ сна, способствует образованию активных форм кислорода, запускает оксидативный стресс, инициирует каскад эндотелиального сосудистого повреждения [3]. В результате хронического воспаления происходит сосудистое повреждение с последующим ремоделированием сосудов. В настоящее время артериальная жёсткость признается критерием сосудистого старения и фактором риска сердечно-сосудистых событий [4, 5]. Кроме того, активация симпатической нервной системы (СНС), усиление периферического и центрального хеморефлексов вызывает стойкое повышение артериального давления (АД) [6]. CPAP-терапия (от англ. Continuous Positive Airway Pressure или CPAP) устраняя глоточные коллапсы, прекращает эпизоды аноксемии, снижает симпатический тонус, колебания отрицательного внутригрудного давления [7]. Однако, длительность вентиляционной поддержки у пациентов РАГ+ОАС малопонятна, что послужило поводом для проведения настоящего исследования.

Материалы и методы

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В одноцентровое проспективное исследование нами было включено 168 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическими нарушениями (139 мужчин = 82,7% и 29 женщин = 17,3%), в возрасте $46,4 \pm 9,0$ лет, имеющих ОАС тяжёлого течения

(индекс апноэ-гипопноэ (АНИ) > 30 соб./час) и подписавших информированное согласие (рис. 1).

Всех пациентов подвергали врачебному осмотру и комплексному медицинскому обследованию с дополнительным акцентом на историю, симптомы и маркёры расстройств дыхания во сне (анкета «STOP BANG») [8]. 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. Критериями исключения являлись: беременность, лактация; сахарный диабет 1 и 2 типа; синдромальные формы ожирения; тяжёлое сопутствующее соматическое заболевание (нарушение функции щитовидной железы, почечная и печёночная недостаточность, декомпенсированная сердечная недостаточность, тяжёлые гемодинамические нарушения ритма сердца, перенесённый инфаркт миокарда и инсульт в течение последних трёх месяцев до скрининга, системное воспалительное заболевание, онкологическое заболевание); приём системных глюкокортикостероидов в течение трёх месяцев, предшествующих скринингу; психическое заболевание в анамнезе и/или при клиническом обследовании; наркотическая и алкогольная зависимость; пациенты с выраженной обструкцией дыхательных путей (ОФВ₁ <50%), рестриктивными нарушениями (ЖЕЛ <80%), дневной сатурацией артериальной крови SpO₂ <90% (FiO₂ = 21%).

Всем пациентам в течение 4-х недель проводили полнотазовую двухкомпонентную комбинированную антигипертензивную терапию (ингибиторы АПФ (АРА) + антагонист кальция (АК) + диуретик/спиронолактон) [9] с оценкой эффектов медикаментозной коррекции РАГ у пациентов ОАС до выполнения респираторной поддержки. В последующие 3-6-12 месяцев всем пациентам ОАС+РАГ проводилась CPAP-терапии с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (A-Flex) в соответствии с рекомендациями Американской академии медицины сна (AASM) [10] для достижения оптимальной коррекции ОАС уровнем АНИ <10 соб./час с сохранением подобранного уровня медикаментозной антигипертензивной терапии.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

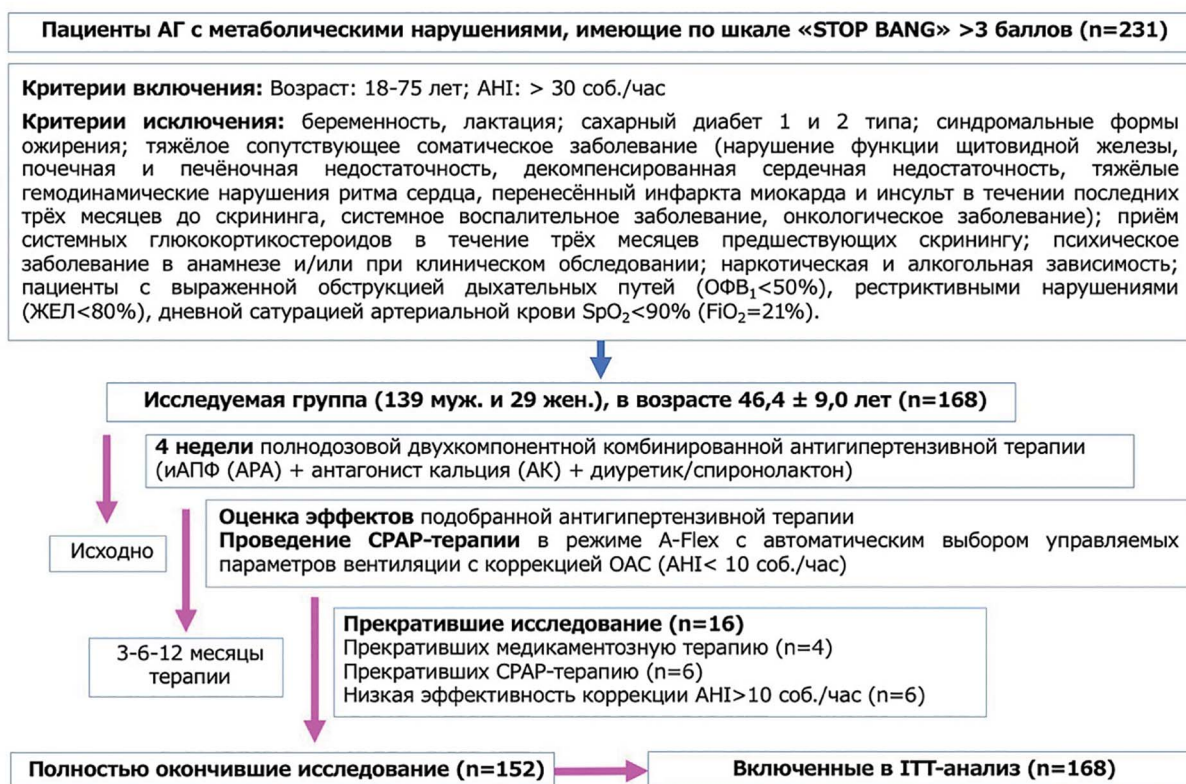


Рисунок 1. Схематическое изображение дизайна исследования. Объяснение в тексте
Figure 1. Flow chart showing the study profile. Explanation in the text.

ЭТИЧЕСКИЕ НОРМАТИВЫ

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. Лосиноостровская д. 39, стр. 2). Исследование было одобрено межвузовским этическим комитетом ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

ПОЛИГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Всем пациентам проводили ночное полиграфическое исследование (ПГ) по стандартизированному протоколу сердечно-сосудистого мониторингирования обструктивного апноэ сна в соответствии с правилами и рекомендациями Американской Академии Медицины Сна (AASM) [11]. Использовался полиграфический комплекс «SOMNOcheck micro CARDIO» (Lowenstein Medical (Weinmann), Германия) с программным обеспечением «SOMNOlab 2.19» (Lowenstein Medical (Weinmann), Германия). Исследование начиналось в 23:00 часов и оканчивалось в 07:30 утра с регистрацией основных респираторных полиграфических показателей: 1) ротоносового воздушного потока и храпа; 2) дыхательных усилий; 3) пульсоксиметрической регистрацией SpO_2 и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Данные полиграфии обраба-

тывались вручную квалифицированным персоналом ЦРМ. Апноэ идентифицировалось как снижение сигнала воздушного потока на величину $>80\%$ при сохранении дыхательного усилия продолжительностью >10 секунд. Гипопноэ идентифицировалось как снижение сигнала воздушного потока на величину $>30\%$ при сохранении дыхательного усилия продолжительностью >10 секунд и последующей десатурацией на величину $>4\%$. Тяжесть ОАС определялась по индексу апноэ/гипопноэ (АНІ), определяемому как общее количество обструктивных апноэ и гипопноэ за 1 ч регистрации. Частота $5 < \text{АНІ} < 15$ соб./час оценивалась как лёгкое течение ОАС; частота $15 < \text{АНІ} < 30$ соб./час оценивалась как среднетяжёлое течение ОАС; частота $30 < \text{АНІ}$ соб./час оценивалась как тяжёлое течение ОАС. Оценивались: степень ночной десатурации по показателю ODI — число падений $\text{SpO}_2 > 4\%$, а также средняя и минимальная ночная сатурация (SpO_2) соответственно.

ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Эндоthелиальная функция сосудов оценивалась по качеству периферического артериального тонуса (РАТ-сигнал), определяемого неинвазивным способом при помощи двух модифицированных биосенсорных плетизмографических датчиков, расположенных на указательных пальцах обеих рук [12]. Амплитуда пульсовой волны (PWA) оценивалась до и во время ре-

активной гиперемии (RH) методом периферической артериальной тонометрии (Endo-PAT2000, Itamar Medical Ltd., Израиль). Ишемический стимул индуцировался окклюзией манжеты (инфляция плечевой манжеты до систолического давления >200 мм рт.ст. в течение 5 мин), а индекс реактивной гиперемии (RHI) рассчитывался как отношение среднего PWA за 1-минутную эпоху с момента сдувания манжеты, к базовому PWA до окклюзии. Нами проводилась оценка индекса аугментации (AI) — отношение ударной волны, возникающей во время увеличения давления в аорте, к отражённой волне во время систолы [13]. Все исследования RHI и AI проводились в стандартизованных условиях (время, помещение, температура).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с помощью амбулаторного устройства для 24-часовой регистрации BPLab, модель «МнСДП-2» («Петр Телегин», Россия). Регистрация АД проводилась каждые 15 минут в дневные часы и каждые 30 минут ночью. Интервалы сна и бодрствования определялись индивидуально, по дневникам пациентов. Изучая суточный профиль АД, мы анализировали среднеарифметические значения систолического (САД), диастолического АД (ДАД) в дневные, ночные часы и за 24 часа. Для интерпретации суточного ритма АД использовали степень ночного снижения давления путём расчёта суточного индекса (СИ, %) на основе средних значений АД за день ($АД_{дн}$) и ночь ($АД_{ноч}$), вычисляемого по формуле: $СИ = 100\% \times (АД_{дн} - АД_{ноч}) / АД_{дн}$. На основании данных о СИ определяли следующие типы суточного профиля АД: пациенты с нормальной степенью ночного снижения АД (в англоязычной литературе — «dippers»): $10 < СИ < 20\%$; пациенты с недостаточной степенью ночного снижения АД («non-dippers»): $0 < СИ < 10\%$; пациенты с повышенной степенью ночного снижения АД («over-dippers»): СИ более 20% ; пациенты с устойчивым повышением ночного АД («night-peakers»): СИ менее 0% . Вариабельность АД (ВАД) оценивалась как среднеквадратическое отклонение отдельных значений АД от среднего за день и/или ночь. Вариабельность для САД в дневные и ночные часы не должна превышать 15 мм рт.ст., для ДАД — 14 мм рт.ст. в дневное и 12 мм рт.ст. в ночное время. Высокая ВАД констатировалась при отклонении хотя бы одного из четырёх указанных параметров. Скорость утреннего подъёма АД рассчитывалась по отношению величины и времени подъёма АД [14].

ОЦЕНКА КОМПЛАЕНСА К СРАР-ТЕРАПИИ

Оптимальный лечебный уровень СРАР-терапии титровался в домашних условиях с использованием аппаратов для автоматического выбора лечебного давления («PR System One REMstar Auto CPAP Machine with A-Flex» (Philips Respironics, США)) в течение 7 дней после диагностического исследования. Для оценки показателей комплаенса пациентов ОАС на

3-6-12 месяце СРАР-терапии нами использовалось оригинальная программа анализа комплаентности Encore Pro v.2.14 (Philips Respironics, США). Основными анализируемыми параметрами являлись: 1) среднее время СРАР-терапии за все дни использования (AU) (ч/ночь) — индекс, отражающий воспроизводимость СРАР-терапии при домашнем использовании; 2) среднее значение лечебного давления СРАР-терапии (СМР) (мбар) — индекс, отражающий уровень лечебного давления СРАР-терапии; 3) среднее значение коррекционного индекса апноэ-гипопноэ при проведении СРАР-терапии ($АHI_{срап}$) (соб./час) — индекс, отражающий эффективность СРАР-терапии. По уровню использования ночной СРАР-терапии с функцией авто-адаптации к вдоху и выдоху пациента (A-Flex) пациенты разделялись: 1) <4 часов/ночь — низко комплаентные пациенты ОАС (группа «А»); 2) от 4 до 6 часов/ночь — средне комплаентные пациенты ОАС (группа «Б»); 3) >6 часов/ночь — высоко комплаентные пациенты ОАС (группа «В») [15].

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Мы проводили математическую обработку результатов при помощи программного пакета SPSS 12.0 (SPSS Inc., США). До осуществления статистического анализа производилась оценка характера распределения отдельных показателей по критерию Колмагорова–Смирнова. Анализ выполнялся с применением однофакторных методов параметрической и непараметрической статистики. С целью проведения попарных сравнений применялся метод Бонферрони. Если количественные признаки распределялись ненормально, значимость групповых различий проверялась U-критерием Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Количественные данные были выражены как среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) ($M \pm SD$). Нами проводился анализ по назначенному лечению («intention-to-treat analysis» = ИТТ-анализ) при финальной оценке полученных показателей [16]. Кроме того, для выявления «скрытых» факторов, влияющих на результат, возникла необходимость применения методов многомерной статистики. Для сравнения качественных данных использовался критерий χ^2 , так называемое отношение правдоподобия; когда допущения не выполнялись, использовался точный критерий Фишера. Различия исследуемых параметров считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При $0,05 < p < 0,1$ выносилось суждение о наличии статистической тенденции [17].

Результаты исследования

Характеристики группы ОАС+РАГ ($n=168$) после 4-х недель полнودозовой двухкомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии (ингибитор АПФ (АРА) + антагонист кальция (АК) + диуретик/спиронолактон) представлены в таблице 1.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов АГ+ОАС (n=168)
Table 1. Baseline characteristics of patients with OSA+AH (n = 168)

Анализируемый параметр Characteristic	Исходно (n=168) Baseline (n=168)
Возраст (годы)/Age (years)	46,40 ± 9,03
Пол (м/ж)/Sex (male/female, n)	139/29
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²)/BMI (kg/m²)	37,40 ± 3,60
Окружность шеи (см)/Neck circumference (cm)	44,30 ± 3,81
Окружность талии (см) Waist circumference (cm)	
Мужчины/ Male	121,40 ± 9,20
Женщины/ Female	110,3 ± 11,60
Продолжающие курить (n, (%))/Smokers (n, (%))	18 (10,7)
Бывшие курильщики (n, (%))/Ex-smokers (n, (%))	125 (74,4)
Никогда не курившие (n, (%))/Non-smokers (n, (%))	25 (14,8)
Показатели ночного полиграфического исследования (ПГ)/ Polygraphic data	
Индекс апноэ-гипопноэ ИАГ (соб./час)/AHI (events/hr)	49,8 ± 6,90
Индекс десатураций ИД (соб./час)/ODI (events/hr)	46,5 ± 4,70
Время на сатурации менее 90% (% от общего времени сна)/Saturation time less than 90% (% of total sleep time)	27,8 ± 3,40
Средняя ночная сатурация (%)/Mean SpO ₂ (%)	83,1 ± 2,30
Минимальная ночная сатурация (%)/Minimal SpO ₂ (%)	70,5 ± 4,20
Минимальная ночная ЧСС (уд/мин)/Minimum nighttime HR (beats/min)	43,1 ± 4,10
Максимальная ночная ЧСС (уд/мин)/Maximum nighttime HR (beats/min)	113,2 ± 7,30
САД/ДАД «офисное», индекс реактивной гиперемии, индекс аугментации/ Office-based blood pressure (SBP/DBP), reactive hyperemia index (RHI), augmentation index (AI)	
Длительность АГ, лет/Duration of hypertension, years	9,50 ± 2,90
САД «офисное», мм рт.ст./Office-based SBP (mm Hg)	163,20 ± 17,3
ДАД «офисное», мм рт.ст./Office-based DBP (mm Hg)	99,50 ± 7,11
Индекс реактивной гиперемии (RHI) (референс <1,67)/Reactive hyperemia index (RHI) (reference <1.67)	3,30 ± 0,82
Индекс аугментации (AI) (%) (референс 18,43 — 39,97 %)/Augmentation index (AI) (%) (reference 18,43 — 39,97 %)	47,10 ± 4,4
Показатели суточного мониторингирования САД/ДАД (СМАД)/ 24-h blood pressure monitoring (ABPM)	
Среднее САД (24 часа), мм рт.ст./Mean 24-hour SBP (mm Hg)	151,1 ± 12,2
Среднее ДАД (24 часа), мм рт.ст./Mean 24-hour DBP (mm Hg)	92,3 ± 10,1
Среднее САД (день), мм рт.ст./Mean daytime SBP (mm Hg)	154,3 ± 13,4
Среднее ДАД (день), мм рт.ст./Mean daytime DBP (mm Hg)	88,4 ± 8,3
Среднее САД (ночь), мм рт.ст./Mean nighttime SBP (mm Hg)	150,4 ± 12,1
Среднее ДАД (ночь), мм рт.ст./Mean nighttime DBP (mm Hg)	86,5 ± 7,4
Вариабельность САД (день), мм рт.ст./Daytime variability SBP (mm Hg)	22,4 ± 6,3
Вариабельность ДАД (день), мм рт.ст./Daytime variability DBP (mm Hg)	18,1 ± 2,4
Вариабельность САД (ночь), мм рт.ст./Nighttime variability SBP (mm Hg)	25,3 ± 5,2
Вариабельность ДАД (ночь), мм рт.ст./Nighttime variability DBP (mm Hg)	18,9 ± 4,6
Нормальная степень ночного снижения АД «дипперы» (n, (%))/«Dippers», (n, (%))	7 (4,2)
Недостаточная степень ночного снижения АД «non-dippers», (n, (%))/«Non-dippers», (n, (%))	115 (68,4)
Повышенное давление в ночное время «night peakers», (n, (%))/«Night peakers», (n, (%))	46 (27,4)
Повышенная степень ночного снижения АД «over-dippers», (n, (%))/«Over-dippers», (n, (%))	0 (0)
СУП САД, мм рт.ст./ч/Rate of morning rise SBP (mm Hg/hr)	29,6 ± 3,1
СУП ДАД, мм рт.ст./ч/Rate of morning rise DBP (mm Hg/hr)	23,4 ± 4,2

Примечание: Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение (M±SD), если не указано иное
Note: Data are presented as mean ± SD unless stated otherwise

Из 168 включённых в исследование пациентов, в общей сложности 152 (90,5%) человек выполнили каждый визит и были включены в стандартный анализ. 16 пациентов (9,5%) выбыли из исследования до 12 месяца терапии по причине: 1) самостоятельного прекращения медикаментозной терапии (n=4); 2) самостоятельного прекращения СРАР-терапии (n=6); 3) низкой эффективности А-Flex на 3 месяц наблюдения с сохранением АНН > 10 соб./час (n=6). Все пациенты были включены в последующий ИТТ-анализ. Следует отметить, что пациенты ОАС+РАГ тяжёлого течения характеризовались высоким ИМТ, выраженной ночной гипоксемией, имели повышенные цифры «офисного» САД/ДАД несмотря на полнodosовую комбинированную медикаментозную терапию. Исходно они имели низкие уровни RHI (показатель эндотелиальной функции) и высокие AI (показатель сосудистой жёсткости). Анализ проведённого СМАД выявил умеренное повышение САД/ДАД с выраженным нарушением суточного профиля. Большинство пациентов (n=115; 68,4%) были оценены как имеющие недостаточное ночное снижение АД (non-dippers). У них присутствовала повышенная вариабельность кровяного давления в дневные/ночные

часы, а также высокая скорость утреннего подъёма САД/ДАД.

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ САД/ДАД, ЖЁСТКОСТИ СОСУДОВ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В СООТВЕТСТВИИ С ИСХОДНО НАЗНАЧЕННЫМ ЛЕЧЕНИЕМ («INTENTION-TO-TREAT ANALYSES» – ИТТ)

Для всей группы пациентов среднее значение лечебного давления СРАР-терапии (СМР) составило 14,40 ± 2,50 мбар с коррекцией индекса апноэ-гипопноэ (АНН_{срар}) до 6,90 ± 2,12 соб./час, что свидетельствовало о достижении задачи контроля ОАС и полностью устраняло риск возможных фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий [15].
Нами проводился анализ в соответствии с исходно назначенным лечением («intention-to-treat analyses» — ИТТ) показателей САД/ДАД, RHI, AI с поправкой на возраст, пол, ИМТ, проводимую антигипертензивную терапию в зависимости от длительности ежедневных ночных сеансов А-Flex (СРАР-терапия). Динамика средних значений для группы (n=168) основных показателей на 3-й, 6-ой, и 12-й месяц терапии представлена в таблице 2.

Таблица 2. Динамика показателей САД/ДАД, жёсткости сосудов и эндотелиальной функции (n=168)
Table 2. Follow-Up data of SBP/DBP, vascular stiffness and endothelial function (n = 168)

Анализируемый параметр Characteristic	Исходно (без СРАР) Baseline (No-CPAP)	3 месяц СРАР 3 month CPAP	6 месяц СРАР 6 month CPAP	12 месяц СРАР 12 month CPAP
Индекс реактивной гиперемии (RHI)/ Reactive hyperemia index (RHI)	3,30 ± 0,82	3,10 ± 0,85	2,89 ± 0,92*	1,65 ± 0,46**
Индекс аугментации (AI) (%)/ Augmentation index (AI) (%)	47,10 ± 4,4	45,20 ± 5,60	40,70 ± 6,02*	27,15 ± 8,56**
Среднее САД (24 часа), мм рт.ст./ Mean 24-hour SBP (mm Hg)	151,1 ± 12,2	133,2 ± 11,3*	124,2 ± 10,4**	119,4 ± 9,2**
Среднее ДАД (24 часа), мм рт.ст./ Mean 24-hour DBP (mm Hg)	92,3 ± 10,1	83,2 ± 10,1*	76,3 ± 9,2**	71,4 ± 9,3**
Среднее САД (день), мм рт.ст./ Mean daytime SBP (mm Hg)	154,3 ± 13,4	136,7 ± 11,4*	126,3 ± 10,3**	121,2 ± 9,5**
Среднее ДАД (день), мм рт.ст./ Mean daytime DBP (mm Hg)	88,4 ± 8,3	82,0 ± 8,1*	75,1 ± 7,3**	71,3 ± 7,3**
Среднее САД (ночь), мм рт.ст./ Mean nighttime SBP (mm Hg)	150,4 ± 12,1	130,1 ± 11,7*	120,4 ± 9,1**	115,3 ± 9,2**
Среднее ДАД (ночь), мм рт.ст./ Mean nighttime DBP (mm Hg)	86,5 ± 7,4	81,4 ± 7,2*	72,2 ± 6,1**	70,5 ± 5,4**
Вариабельность САД (день), мм рт.ст./ Daytime variability SBP (mm Hg)	22,4 ± 6,3	15,4 ± 3,7*	11,3 ± 3,3**	10,5 ± 2,2**
Вариабельность ДАД (день), мм рт.ст./ Daytime variability DBP (mm Hg)	18,1 ± 2,4	13,2 ± 2,5*	10,5 ± 3,4**	9,6 ± 2,8**
Вариабельность САД (ночь), мм рт.ст./ Nighttime variability SBP (mm Hg)	25,3 ± 5,2	15,7 ± 3,2*	10,5 ± 3,1**	10,1 ± 2,3**
Вариабельность ДАД (ночь), мм рт.ст./ Nighttime variability DBP (mm Hg)	18,9 ± 4,6	13,7 ± 3,9*	9,6 ± 2,3**	8,8 ± 3,1**
СУП САД, мм рт.ст./ч/ RoMR SBP (mm Hg/hr)	29,6 ± 3,1	14,6 ± 3,9*	9,5 ± 2,3**	8,2 ± 1,1**
СУП ДАД, мм рт.ст./ч/ RoMR DBP (mm Hg/hr)	23,4 ± 4,2	13,8 ± 2,7*	8,1 ± 2,1**	5,3 ± 1,3**

Примечание: СУП — скорость утреннего подъема; *p < 0,05 в сравнении с исходными значениями (без СРАР), **p < 0,01 в сравнении с исходными значениями (без СРАР)
Note: Data are presented as mean ± SD unless stated otherwise. RoMR — rate of morning rise (mm Hg/hr); *p < 0,05 compared with baseline values (No-CPAP), **p < 0,01 compared with baseline values (No-CPAP)

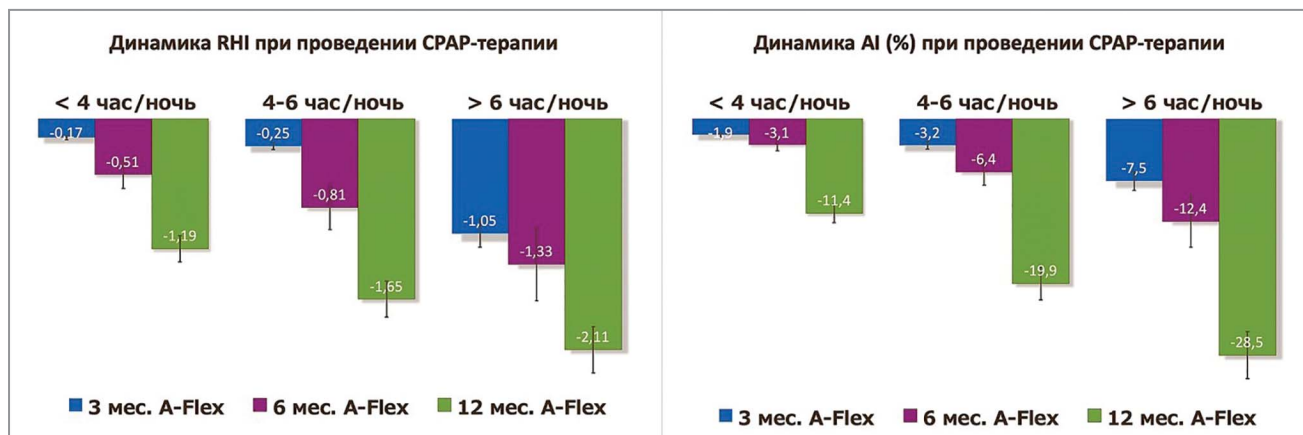


Рисунок 2. Динамика показателя RHI и AI в зависимости от длительности ночных сеансов A-FLEX на 3-6-12 месяце наблюдения. Объяснение в тексте

Figure 2. Dynamics of RHI and AI, depending on the duration of nightly A-FLEX sessions at 3-6-12 months of observation. Explanation in the text

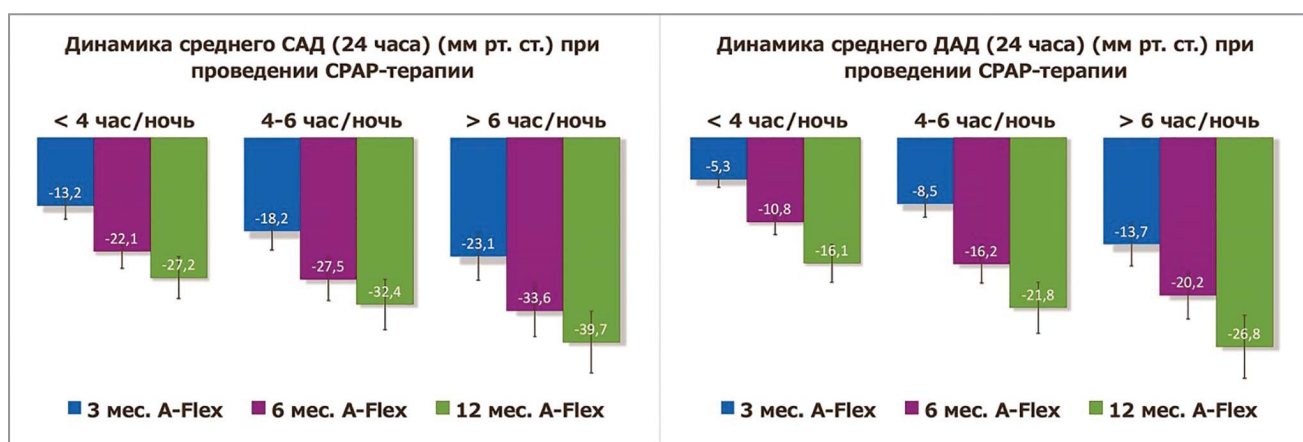


Рисунок 3. Динамика показателей среднего САД/ДАД в зависимости от длительности ночных сеансов A-FLEX на 3-6-12 месяце наблюдения. Объяснение в тексте

Figure 3. Dynamics of mean 24-hour SBP/DBP, depending on the duration of A-FLEX night sessions at 3-6-12 months of observation. Explanation in the text

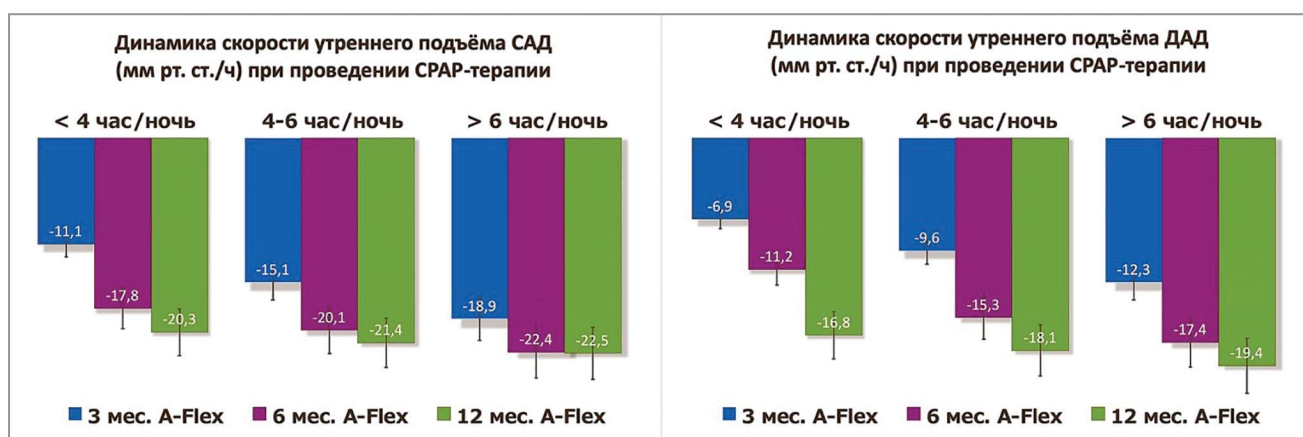


Рисунок 4. Динамика показателей скорости утреннего подъёма САД/ДАД в зависимости от длительности ночных сеансов A-FLEX на 3-6-12 месяце наблюдения. Объяснение в тексте

Figure 4. Dynamics of rate of morning rise SBP/DBP, depending on the duration of A-FLEX night sessions at 3-6-12 months of observation. Explanation in the text

В целом, на фоне проводимой СРАР-терапии, достоверные положительные изменения показателей САД/ДАД, RHI и AI наступали уже к 3-му месяцу терапии. Однако нами установлены существенные различия в скорости достижения целевых значений анализируемых показателей в зависимости от длительности ночных сеансов A-Flex терапии. Например, у пациентов, использующих A-Flex <4 час/ночь, имелись наименьшие их изменения (рис. 2, рис. 3, рис. 4).

В группе пациентов, использующих A-Flex >4 час/ночь, достоверные положительные изменения наступали к 6-му месяцу терапии: снижение RHI на -1,33 (95% ДИ от -2,25 до -0,41; $P=0,002$), снижение AI на -12,4 % (95% ДИ от -18,42 до -6,38; $P=0,001$), снижение среднего САД (24 часа) на -33,6 мм рт.ст. (95% ДИ от -44,1 до -23,2; $P=0,002$) и среднего ДАД (24 часа) на -20,2 мм рт.ст. (95% ДИ от -29,4 до -11,1; $P=0,001$), с уменьшением СУП САД на -22,4 мм рт.ст./ч (95% ДИ от -24,7 до -20,1; $P=0,002$) и СУП ДАД на -17,4 мм рт.ст./ч (95% ДИ от -19,5 до -15,3; $P=0,003$). Наилучшие целевые значения были достигнуты только в группе пациентов, использующих A-Flex >6 час/ночь, на 12-й месяц A-Flex-терапии: снижение RHI на -2,11 (95% ДИ от -2,57 до -1,65; $P=0,004$), снижение AI на -28,5 % (95% ДИ от -37,06 до -19,94; $P=0,002$), снижение среднего САД (24 часа) на -39,7 мм рт.ст. (95% ДИ от -48,9 до -30,5; $P=0,001$) и среднего ДАД (24 часа) на -26,8 мм рт.ст. (95% ДИ от -36,1 до -17,5; $P=0,004$), с уменьшением СУП САД на -22,5 мм рт.ст./ч (95% ДИ от -23,6 до -21,4; $P=0,001$) и СУП ДАД на -19,4 мм рт.ст./ч (95% ДИ от -20,7 до -18,1; $P=0,002$).

Обсуждение

Обструктивное апноэ сна является гетерогенным заболеванием со сложным механизмом развития и высокими рисками сердечно-сосудистых осложнений [2]. В нашем исследовании мы постарались проанализировать пациентов АГ с тяжёлым течением ОАС, имеющих максимальные риски фатальных событий. На сегодняшний день СРАР-терапия признается единственно обоснованной патогенетической терапией данного заболевания [10]. Однако разнообразные режимы СРАР и необходимая длительность ночных сеансов остаётся малоизученной, особенно в случае коморбидных пациентов ОАС+РАГ [18].

Несмотря на простой дизайн, отсутствие «ослепления», плацебо контроля и рандомизации пациентов, нам удалось достичь минимального воздействия на конечный результат путём формирования исследуемой группы и применения анализа в соответствии с исходно назначенным лечением («intention-to-treat analyses» — ИТТ) [16].

Наши данные полностью согласуются с рядом исследований влияния СРАР-терапии на нормализацию

эндотелиальной функции, сосудистой жёсткости и артериального давления у пациентов ОАС [18, 19]. Однако, нами впервые установлена особенность назначения ночных сеансов A-Flex у тяжёлых пациентов ОАС+РАГ, когда её длительность >6 час/ночь позволяет достигать целевых значений САД/ДАД, RHI и AI на 6-ой месяц терапии. Необходимо отметить, что исходно низкая эффективность полноточной комбинированной антигипертензивной терапии пациентов ОАС напрямую связана с фрагментацией сна, ночной гипоксемией, ночной симпатической активностью [3]. Эта гипотеза подтверждается в нашем исследовании, когда только комбинированная полноточная лекарственная и немедикаментозная СРАР-терапия проводимая более 6 час/ночь достоверно восстанавливает САД/ДАД, эндотелиальную функцию и сосудистую жёсткость до целевых значений, даже у пациентов тяжёлого течения ОАС+РАГ.

Список литературы/References:

1. Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970.
2. Lombardi C1., Tobaldini E., Montano N. et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. *Med Lav*. 2017 Aug 28; 108 (4):276-282. doi: 10.23749/mdl.v108i4.6427.
3. Lombardi C., Pengo M.F., Parati G. Systemic hypertension in obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2018 Dec;10(Suppl 34):S4231-S4243. doi: 10.21037/jtd.2018.12.57.
4. 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.
5. Osculio G., Sapiña-Beltrán E., Torres G. et al. The Potential Role of Obstructive Sleep Apnoea in Refractory Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019 Jun 10; 21(8):57. doi: 10.1007/s11906-019-0963-6.
6. Jin Z.N., Wei Y.X. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol*. 2016 May; 13(4):333-43. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020.
7. Zhu K., Aouf S, Roisman G. et al. Pressure-Relief Features of Fixed and Autotitrating Continuous Positive Airway Pressure May Impair Their Efficacy: Evaluation with a Respiratory Bench Model. *J Clin Sleep Med*. 2016 Mar; 12(3):385-92. doi: 10.5664/jcsm.5590.
8. Chung F., Abdullah H.R., Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2016 Mar; 149(3):631-8. doi: 10.1378/chest.15-0903.
9. Малявин А.Г., Бабак С.Л., Адашева Т.В., и др. Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (Клинические рекомендации). *Терапия*. 2018; 1(19):4-42. Malyavin A.G., Babak S.L., Adasheva T.V. et al. Diagnostics and Management of Patients with Resistant Arterial Hypertension and Obstructive Sleep Apnea (Clinical Recommendations). *Therapy*. 2018; 1 (19): 4-42 [In Russian].
10. Patil S.P., Ayappa I.A., Caples S.M. et al. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019 Feb 15; 15(2):335-343. doi: 10.5664/jcsm.7640.

11. Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S. et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017 Mar 15; 13(3):479-504. doi: 10.5664/jcsm.6506.
12. Kuvin J.T., Patel A.R., Sliney K.A., et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. Am Heart J. 2003 Jul; 146(1):168-74. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00094-2.
13. Tripathi A., Obata Y., Ruzankin P. et al. Pulse Wave Velocity Based Method to Assess the Mean Arterial Blood Pressure Limits of Autoregulation in Peripheral Arteries. Front Physiol. 2017 Nov 2; 8:855. doi: 10.3389/fphys.2017.00855.
14. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/ACS/APH/A/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018 Jun; 71(6):e13-e115. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.
15. Gagnadoux F., Pevernagie D., Jennum P. et al. Validation of the System One RemStar Auto A-Flex for Obstructive Sleep Apnea Treatment and Detection of Residual Apnea-Hypopnea Index: A European Randomized Trial. J Clin Sleep Med. 2017 Feb 15; 13(2):283-290. doi: 10.5664/jcsm.6464.
16. Alshurafa M., Briel M., Akl E.A. et al. Inconsistent definitions for intention-to-treat in relation to missing outcome data: systematic review of the methods literature. PLoS One. 2012; 7(11):e49163. doi: 10.1371/journal.pone.0049163.
17. Beckett R.D., Loeser K.C., Bowman K.R. et al. Intention-to-treat and transparency of related practices in randomized, controlled trials of anti-infectives. BMC Med Res Methodol. 2016 Aug 24; 16(1):106. doi: 10.1186/s12874-016-0215-2.
18. Woehrle H., Arzt M., Graml A. et al. Predictors of positive airway pressure therapy termination in the first year: analysis of big data from a German homecare provider. BMC Pulm Med. 2018 Dec 5; 18(1):186. doi: 10.1186/s12890-018-0748-8.
19. Labarca G., Ortega F., Arenas A. et al. Extrapulmonary effects of continuous airway pressure on patients with obstructive sleep apnoea: protocol for an overview of systematic reviews. BMJ Open. 2017 Jun 30; 7(6):e015315. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015315.



Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова Департамента здравоохранения города Москвы



30 лет кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава Российской Федерации



Научно-практическая конференция

Актуальные вопросы организации скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи

31.10 - 01.11 / 2019
Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36/9

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе Научно-практической конференции «Актуальные вопросы организации скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи», приуроченной к празднованию 100-летия организации Станций скорой и неотложной медицинской помощи г. Москвы.

На конференции будут заслушаны доклады и пройдет обсуждение наиболее актуальных вопросов организации и оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи. Также в рамках конференции состоится заседание профильной комиссии по специальности «Скорая медицинская помощь» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В работе конференции примут участие главные специалисты Министерства здравоохранения Российской Федерации и Департамента здравоохранения города Москвы, руководители, врачи, научно-педагогические работники и другие ведущие специалисты в области оказания скорой медицинской помощи из Москвы, Московской области, а также других регионов России и из-за рубежа.

Выставочная экспозиция

В рамках конференции будет организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

Вход на мероприятие по пригласительным билетам / Организована on-line трансляция конференции

Организатор

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
 127055, Москва, ул. Сушешская, дом 25, корп. 1
 Тел./факс: (495) 797-62-92, (499) 750-07-27

Координатор проекта Котова Анна, E-mail: kotova@imfd.ru
Менеджеры проекта: Давыдова Александра, E-mail: davydova@imfd.ru
 Гусева Вероника, E-mail: guseva@imfd.ru



E-mail: info@imfd.ru
 www.imfd.ru

А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, Л.Е. Куликова*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, Воронеж, Россия

СОСТОЯНИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФАРМПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП

A.V. Budnevskij, E.S. Ovsjannikov, L.E. Kulikova*

N.N. Burdenko State Medical University, Department of Internal Medicine, Intermediate Course, Voronezh, Russia

THE LEFT VENTRICLE DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION UNDER THE USE OF DIFFERENT DRUG GROUPS

Резюме

Цель: изучение частоты диастолической дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией при сохранной фракции выброса левого желудочка в условиях фармакологической коррекции (монотерапия) следующими группами препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина и β -блокаторы. **Материалы и методы.** Обследовано 82 пациента (58 женщин и 24 мужчины) с артериальной гипертензией 2 степени. Оценка наличия диастолической дисфункции по данным эхокардиографии производилась в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиоваскулярной визуализации (2017г.). Исследования проводились до назначения терапии и через 6 месяцев после ее начала. Назначение препаратов осуществлялось после 2-недельного периода элиминации фармакологической субстанции ранее использовавшихся лекарственных средств, после 2-недельной оценки переносимости, подбора дозы и режима приема. **Результаты.** Установлено, что при использовании всех выбранных для изучения препаратов достигаются целевые значения артериального давления, случаев возникновения побочных эффектов не выявлено. Средние значения индексированного объема левого предсердия до и после проведения избранного курса терапии не демонстрировали статистически достоверных различий. У подавляющего большинства обследованных пациентов не отмечалось превышения данным параметром пороговых значений 34 мл/м². Значения, превышающие указанный порог, наблюдались в первой группе у 4 пациентов, во второй группе у 3 пациентов и в третьей группе у 8 пациентов. Анализ параметров тканевого доплеровского исследования скорости движения миокарда в период раннего диастолического наполнения левого желудочка при измерении на уровне клапанного кольца митрального клапана в его латеральных отделах и миокарда перегородки показал наличие положительной, но статистически недостоверной динамики в группах, получавших бисопролол и валсартан, и практически отсутствие динамики при использовании периндоприла. Распространенность диастолической дисфункции при применении традиционных критериев отмечалась у 80% пациентов, при применении критериев европейской ассоциации кардиоваскулярной визуализации от 2017 года — у 21 % больных. **Заключение.** Отмечается в целом одинаковая эффективность применения всех трех препаратов с точки зрения достижения целевых значений артериального давления. Наиболее выраженный эффект на морфометрические параметры левого предсердия и внутрисердечную гемодинамику показывают препараты бисопролол и валсартан.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция, эхокардиография, тканевой доплер, валсартан, периндоприл, бисопролол

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

*Контакты: Лидия Евгеньевна Куликова, e-mail: ash_tree@otaku.ru

*Contacts: Lidiya E. Kulikova, e-mail: ash_tree@otaku.ru

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 24.04.2019 г.

Принята к публикации 08.07.2019 г.

Для цитирования: Будневский А.В., Овсянников Е.С., Куликова Л.Е. СОСТОЯНИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ФАРМПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(4): 290-295. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-290-295

Abstract

The objective: To assess the prevalence of diastolic dysfunction in patients with hypertension and preserved left ventricular ejection fraction under pharmacological correction (monotherapy) with angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and β -blockers.

Materials and methods: 82 patients (58 women and 24 men) with stage 2 hypertension were examined. The diastolic function was assessed via echocardiography in accordance with the European Association of Cardiovascular Imaging guidelines (2017). Echocardiography was performed before the onset of the treatment and 6 months after its onset. The treatment onset was considered to start after a 2-week period of elimination of previously used pharmacological substance and 2 weeks of assessing tolerability, dose and regimen adjustment. **Results:** For all selected drugs, target values of blood pressure were achieved, and no adverse effects were identified. The average values of the left atrial volume index before and after the treatment course did not show significant differences. In the majority of the examined patients, this parameter did not exceed the threshold value of 34 ml/m². Values exceeding the specified threshold were observed in Group 1 in 4 patients, in Group 2 in 3 patients and in Group 3 in 8 patients. According to the Tissue Doppler echocardiography results on the velocity of myocardial motion at the early diastolic filling, which was measured at the level of the lateral segments of mitral valve and the interventricular septum, positive, but unreliable changes were observed in the Groups of bisoprolol and valsartan, and no changes — in the Group of perindopril. According to the traditional criteria, diastolic dysfunction was observed in 80 % of patients, while according to the criteria of the European Association of Cardiovascular Imaging (2017) — in 21 % of patients. **Conclusion:** The same efficacy of all three drugs is observed in terms of achieving target blood pressure values. The most pronounced effect on the morphometric parameters of the left atrium and intracardiac hemodynamics is shown in the Groups of bisoprolol and valsartan.

Key words: arterial hypertension, diastolic dysfunction, echocardiography, Tissue Doppler, valsartan, perindopril, bisoprolol

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 24.04.2019 г.

Accepted for publication on 08.07.2019 г.

For citation: Budnevskij A.V., Ovsjannikov E.S., Kulikova L.E. THE LEFT VENTRICLE DIASTOLIC FUNCTION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION UNDER THE USE OF DIFFERENT DRUG GROUPS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(4): 290-295. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-290-295

АД — артериальное давление, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД, DBP — диастолическое артериальное давление, ДД — диастолическая дисфункция, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, САД, SBP — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ЭХОКГ — эхокардиография

Введение

Артериальная гипертензия является одной из главных проблем современной медицины. Это обусловлено полиэтиологичностью повышения артериального давления (АД), открывшимися многогранными возможностями для проведения терапевтических воздействий при данном состоянии в зависимости от причин его возникновения и сопутствующей патологии, а также формировании в ряде случаев патофизиологических порочных кругов, способствующих утяжелению состояния больного [1]. Множественное поражение органов-мишеней является дополнительным фактором, отягощающим течение гипертензивных состояний и являющимся важным в формировании уровня летальности. Известно, что сосудистые катастрофы, возникающие на фоне

повышенного АД, входят в первую тройку причин смерти во всем мире [2-4].

Широко известны изменения системной и внутрисердечной гемодинамики при различных гипертензивных состояниях. В настоящее время имеется большой арсенал диагностических методов, позволяющих своевременно распознать указанные нарушения. К их числу относится неинвазивная оценка состояния сердца с помощью эхокардиографии (ЭХОКГ) [1, 5, 6]. Этот метод позволяет изучить морфометрические параметры (толщина стенок, размеры камер сердца и магистральных сосудов), состояние клапанов, оценить внутрисердечные потоки с помощью доплеровских методик. Для изучения кардиомеханики сердечных сокращений традиционно используются изучение изменения толщины миокарда, его временных характеристик, отражаю-

щих динамику сокращения и расслабления сердечной мышцы. В настоящее время указанные возможности дополнены широким внедрением методики тканевого доплеровского исследования, что существенно расширило диагностические возможности метода, в частности, в области оценки диастолического состояния миокарда [5-8].

Достаточно часто поражение сердца при артериальной гипертензии сопровождается развитием диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) [8]. Это состояние включает в себя изменения диастолического наполнения желудочка, сопровождающиеся снижением растяжимости миокарда и нарушением его расслабления. Особый интерес ДД представляет как своеобразная точка связи, соединяющая артериальную гипертензию и развитие сердечной недостаточности (СН), особенно у пациентов с нормальными параметрами систолической функции ЛЖ, а именно — нормальной или незначительно сниженной фракцией выброса (ФВ). Многочисленные исследования показали, что ДД является очень распространенным явлением среди пациентов с кардиологической патологией, причем она может быть как изолированной, так и сочетаться с нарушениями систолической функции. Особый интерес представляет то, что развитие манифестной СН и внезапной сердечной смерти является частным следствием ДД даже в условиях сохранной ФВ [1, 2, 8].

Повышенное АД вносит большой вклад в число причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) еще и за счет того, что приводит к системным, структурным и функциональным перестройкам, затрагивающим многие органы и системы организма: изменению жесткости стенки сосудистого русла, прогрессирующей нефропатии и изменениям в сердце, включающим диастолическую, систолическую дисфункции и гипертрофию миокарда ЛЖ. По данным последних исследований сердечная недостаточность с нормальной ФВ является социально-значимой проблемой здравоохранения, так как установлено, что более чем у половины пациентов с начальными проявлениями СН не изменена ФВ. Более того, в последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению частоты этого состояния с одновременным ростом смертности от него [1, 2, 9].

Еще более актуальным изучение частоты и проявлений СН с неизменной ФВ делает тот факт, что до настоящего времени недостаточно проработаны пути ее фармакологической коррекции, несмотря на то, что в условиях сниженной ФВ широко используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), которые увеличивают выживаемость пациентов с сердечной недостаточностью [1, 6, 10-13]. Вышеуказанные данные свидетельствуют о социальной значимости изучения методов диагностики СН с сохранной ФВ и путей ее медикаментозной коррекции в условиях сочетания АГ и диастолической дисфункции ЛЖ.

Целью настоящего исследования явилось изучение частоты диастолической дисфункции у пациентов с АГ при сохранной ФВ в условиях фармакологической коррекции (монотерапия) иАПФ, АРА и β -блокаторами.

Задачи исследования:

- изучение частоты ДД у больных с гипертонической болезнью (ГБ) 2 ст. 2 и 3 стадий по данным эхокардиографического исследования
- выявление наиболее распространенных маркеров ДД
- оценка динамики показателей внутрисердечной гемодинамики на фоне проведения фармакологической коррекции антигипертензивными препаратами различных групп

Материалы и методы

Дизайн исследования предусматривал проведение его как открытого нерандомизированного проспективного.

Критерии включения: добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании, установленный диагноз ГБ 2 степени 2-3 стадии, уровень глюкозы ниже 5,5 ммоль/л, окружность талии менее 102 см у мужчин и 88 см у женщин, наличие синусового ритма по данным ЭКГ, наличие ДД 1 типа. Критерии исключения: наличие заболеваний щитовидной железы, хронических заболеваний печени, вторичная АГ, использование в анамнезе 3 или более антигипертензивных препаратов, превышение пороговых значений параметров липидного спектра, наличие приобретенных или врожденных пороков сердца. Клиническую группу составили 82 пациента, из них 58 женщин и 24 мужчины, проходивших обследование и лечение в медицинском центре ООО «МедЭксперт». Средний возраст пациентов составил $58,6 \pm 7,4$ года. Пациенты были разделены на три группы. В первой, включавшей 25 пациентов, использовалась монотерапия бисопрололом. Во вторую вошло 23 пациента, получавших периндоприл. Третью группу составили 32 пациента, получавших валсартан. Распределение больных по возрасту приведено на рис. 1.

Обследование пациентов включало осмотр терапевта и кардиолога, общеклинические анализы крови и мочи, биохимические исследования крови — глюкоза, липидный спектр, мочевины, креатинин, 24-часовое мониторирование ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки. Эхокардиографическое исследование (ЭХОКГ) выполнялось всем пациентам сразу после назначения медикаментозной терапии и через 6 месяцев от ее начала. ЭХОКГ выполнялось на аппаратах Logiq S8 фирмы General Electric (США). Обследование проводилось по стандартной методике с проведением морфометрических исследований размеров камер сердца, толщины миокарда левого

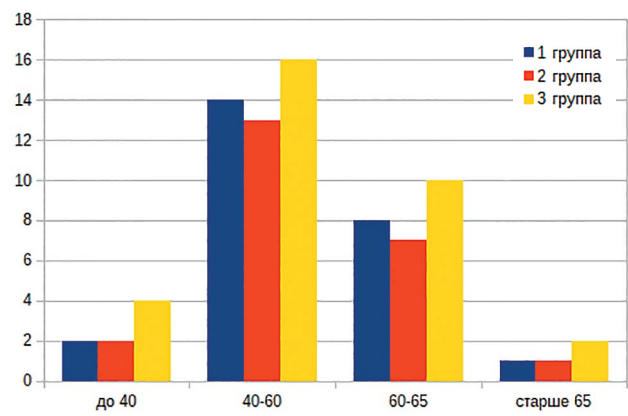


Рисунок 1. Распределение больных по возрасту в группах исследования
Figure 1. The distribution of patients by age in study groups

и правого желудочков, диаметров аорты и легочного ствола на уровне клапанного кольца, расчетом ФВ (по Тейхгольц и Симпсону — в случае ремоделирования полости ЛЖ), оценкой локальной сократимости миокарда. Вычислялся объем левого предсердия (ЛП) и индекс объема ЛП из четырех- и двухкамерных апикальных позиций. Изучение параметров АД включало использование тканевого доплера с определением скоростных параметров движения миокарда ЛЖ на уровне клапанного кольца в септальных и латеральных отделах с определением e' латерального и септального, $a'_{лат}$ и $a'_{септ}$. Параметры внутрисердечной гемодинамики оценивались с помощью непрерывно-волнового импульсного доплера, для кровотока через атриовентрикулярные клапаны определялись величины раннего диастолического наполнения желудочков (Е) и наполнение желудочков в систолу предсердий (А). В случае выявления потоков регургитации их скоростные характеристики определялись с помощью непрерывно-волнового доплера. В апикально-четырёхкамерной позиции с помощью импульсного доплера оценивался кровоток на уровне устьев легочных вен. Указанные дополнения к стандартному протоколу соответствуют рекомендациям Европейской ассоциации кардиоваскулярной визуализации от 2017 года [13].

Таблица 1. Значения АД на плечевой артерии у больных до назначения и после 6 месяцев избранной терапии (указаны медиана, интерквартильный размах)
Table 1. The values of blood pressure on the brachial artery in patients before the appointment and after 6 months of selected therapy (indicated median, interquartile range)

	1 группа/ 1 group		2 группа/ 2 group		3 группа/ 3 group	
	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment
САД, мм рт.ст./ SBP, mm Hg	166,5 161 — 169	135,5 128 — 139	163,2 160 — 169	133,6 125 — 137	165,8 161 — 171	135,2 130 — 138
ДАД, мм рт.ст./ DBP, mm Hg	105,1 99 — 112	83,1 75 — 89	107,1 99 — 113	80,1 72 — 88	107,8 98 -114	82,2 73 — 88

Полученные результаты заносились в электронную таблицу Microsoft Excel и обрабатывались с использованием программы Statistika 10.0 фирмы Dell. Анализировались средние выборочные значения, их сравнение проводилось с использованием непараметрических методов Вилкоксона-Манна-Уитни и непараметрического дисперсионного анализа Фридмана. В качестве критерияльной статистики использовалась верхняя 2,5 %-ная часть F-распределения Фридмана. Числовые значения в статье представлены как медиана и межквартильный размах, а также среднее $\pm$ стандартное отклонение. После 2-недельного периода элиминации фармакологической субстанции ранее использовавшихся лекарственных средств на протяжении 14 дней проводилось назначение сравниваемых препаратов с целью оценки переносимости, подбора дозы и режима приема. Подбор доз осуществлялся методом титрования начиная с минимальных. Бисопролол с 1,25 мг с постепенным увеличением до достижения клинического эффекта в виде снижения ЧСС до избранных пороговых значений и приближения показателей АД к целевым (ниже 140 и 90 мм рт.ст.). Валсартан с 20 мг, максимальная доза не превышала 80 мг в сутки (однократно). Периндоприл назначался с дозировки 2 мг до достижения вышеуказанных целевых значений ЧСС и АД (однократно). За время проведения исследования не было отмечено случаев возникновения побочных эффектов от использования указанной терапии.

Результаты и обсуждение

При использовании всех выбранных препаратов отмечалось достоверное снижение АД на плечевой артерии у всех больных. Данные значений параметров АД приведены в таблице 1. При оценке эффективности проводимой терапии через 6 месяцев от ее начала было установлено, что снижение АД до целевых значений наблюдалось в первой группе у 23 из 25 пациентов (или 92%), во второй у 21 из 23 (91,3%), в третьей у 30 из 32 (93,8%). Таким образом, все использованные препараты показали достаточно высокую эффективность применения.

Таблица 2. Эхокардиографические параметры у больных до назначения и после 6 месяцев выбранной терапии (медиана, интерквартильный размах)
Table 2. Echocardiographic parameters in patients before the appointment and after 6 months of selected therapy (median, interquartile range)

	1 группа		2 группа		3 группа	
	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment	До лечения/ Before treatment	После лечения/ After treatment
Индексированный объем ЛП, мл/м ² / Indexed volume of left atrium	30,5 25,2 — 33,9	29,2 25,2 — 33,9	30,7 25,6 — 33,8	28,5 24,9 — 33,9	31,2 25,3 — 34,8	28,8 25,1 — 33,8
ФВ, %/EF	58,2 52,2 — 61,3	62,2±7,5 53,5 — 68,3	58,6 52,5 — 62,0	63,2 54,8 — 69,3	59,1 53,2 — 62,2	61,5 56,7 — 67,8
E/A	0,76 0,46 — 0,88	0,94* ^{***} 0,56 — 1,15	0,75 0,41 — 0,90	0,79 0,51 — 1,05	0,75 0,43 — 0,87	0,92* ^{***} 0,60 — 1,10
e' _{перегородочная} /e' _{septal}	7,3 7,0 — 9,9	8,2 7,1 — 10,3	7,2 7,0 — 9,5	7,3 7,5 — 9,6	7,3 7,0 — 9,3	8,2 7,0 — 10,2
e' _{боковая стенка} /e' _{lateral}	10,8 10,0 — 15,8	12,9 10,2 — 13,6	10,5 10,0 — 12,1	10,6 10,1 -12,1	10,5 10,0 — 12,3	12,8 10,2 — 14,6
E/e' _{среднее} /E/e' _{mean}	11,8 6,2 — 16,8	11,2 8,2 — 13,2	11,2 6,1 — 16,2	11,4 6,3 — 16,2	11,5 6,3 — 16,4	10,2 7,2 — 13,2

Примечание: * — наличие статистически значимых различий для $p < 0,05$ до и после терапии
** — наличие статистически значимых различий для $p < 0,05$ между 1 и 2 группами
*** — наличие статистически значимых различий для $p < 0,05$ между 2 и 3 группами
Note: * — the presence of statistically significant differences for $p < 0.05$ before and after therapy
** — the presence of statistically significant differences for $p < 0.05$ between 1 and 2 groups
*** — the presence of statistically significant differences for $p < 0.05$ between 2 and 3 groups

Большой интерес с точки зрения оценки эффективности лечения и в плане возможного развития ХСН при сохранной ФВ представляет изучение морфо-функциональных параметров сердца с помощью ЭХОКГ. В таблице 2 исследовании представлены параметры, характеризующие ДД миокарда у пациентов при отсутствии снижения ФВ. Как видно из данных таблицы 2, средние значения индексированного объема ЛП до и после проведения избранного курса терапии не демонстрировали статистически достоверных различий. У подавляющего большинства обследованных пациентов не отмечалось превышения данным параметром пороговых значений 34 мл/м². Значения, превышающие указанный порог, наблюдались в первой группе у 4 пациентов, во второй — у 3 пациентов и в третьей у 8 пациентов. Параметр соотношения скоростей раннего систолического наполнения ЛЖ и потока в систолу ЛП (E/A) широко используется в отечественной и зарубежной практике как классический показатель ДД миокарда ЛЖ. Вместе с тем показано, что с возрастом отмечается тенденция к уменьшению этого показателя. Однако, согласно рекомендациям, пороговый интервал его значений находится между 0,8 и 2,0. Таким образом, средние полученные величины демонстрируют снижение этого показателя ниже порога во всех трех группах до начала терапии. При изучении структуры групп было установлено, что у части больных указанный параметр, тем не менее, попадал в коридор нормативных величин (5, 5 и 9 пациентов соответственно). На фоне проводимой терапии у пациентов, по-

лучавших бисопролол и валсартан, отмечалось статистически значимое увеличение этого показателя ($p < 0,05$). У пациентов, получавших периндоприл, не было выявлено статистически значимых изменений. Анализ параметров тканевого доплеровского исследования скорости движения миокарда в период раннего диастолического наполнения ЛЖ при измерении на уровне клапанного кольца митрального клапана в его латеральных отделах и миокарда перегородки показал наличие положительной, но статистически недостоверной динамики в группах, получавших бисопролол и валсартан, и практически отсутствие динамики при использовании периндоприла. Необходимо отметить, что снижение этих параметров (пороговое значение $e'_{\text{перегородочная}} > 7$ см/сек и $e'_{\text{латеральная}} > 10$ см/сек) не отмечалось у большинства обследованных пациентов до и после терапии. Тем не менее, у 4, 4 и 7 пациентов (по группам) эти параметры были снижены, а на фоне терапии было выявлено их восстановление до нормы у 3, 3 и 5 из них. Изучение среднего соотношения $E/e'_{\text{среднее}}$ показало отсутствие статистически значимой динамики во всех группах.

Закключение

Результаты углубленного анализа морфометрических и функциональных параметров эхокардиограмм, являющихся маркерами ДД, с использованием критериев, предложенных группой Euro-Filling (2017), показали наличие ДД и повышения КДД в полости ЛЖ

только у 4, 4 и 7 пациентов, что составило 16 %, 17,4 % и 21,2 % соответственно по группам. В то же время при использовании широко распространенного в отечественной практике критерия соотношения Е/А это патологическое состояние отмечалось у 20 (80%), 18 (78,3%) и 23 (71,9%) пациентов соответственно. При анализе эффекта проводимой терапии было установлено, что в целом положительное влияние объяснялось динамикой сниженных параметров в группе с наличием ДД или попадавших в промежуточную группу по риску ее развития (соответственно более 50% или 50% указанных критериев). Распространенность ДД у пациентов с ГБ существенно отличается при использовании наиболее распространенного традиционного критерия Е/А (до 80%) по сравнению с применением современного набора тестов (24,1%). Отмечается в целом одинаковая эффективность применения всех трех препаратов с точки зрения достижения целевых значений АД. Наиболее выраженный эффект на морфометрические параметры ЛП и внутрисердечную гемодинамику показывают бисопролол и валсартан.

Список литературы/References:

- Ионов М.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд. Артериальная гипертензия. 2018; 24(3):351–358.
Ionov M.V., Zvartau N.E., Konradi A.O. Joint clinical guidelines ESH / ESC 2018 for the diagnosis and management of patients with arterial hypertension: a first look. Arterial hypertension. 2018; 24 (3): 351–358.
- Мамедов М.Н., Деев А.Д. Оценка суммарного риска развития сердечно–сосудистых заболеваний у взрослых лиц трудоспособного возраста: уроки исследования КРОССВОД. Кардиология. 2008; 10: 28–33.
Mamedov M.N., Deev A.D. Assessment of the total risk of developing cardiovascular diseases in adults of working age: the CROSSWOD study lessons. Cardiology. 2008; 10:28–33 [In Russian].
- Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10(1): 8 — 12.
Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E. et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russia. The results of the federal monitoring of 2003–2010. Cardiovasc. therapy and prevention. 2011; 10 (1): 8 — 12 [In Russian].
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ В 2012–2013ГГ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 13(6):4–11.
Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. THE PREVALENCE OF NON-INFECTIOUS DISEASES RISK FACTORS IN RUSSIAN POPULATION IN 2012–2013 YEARS. THE RESULTS OF ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4–11. [In Russian] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
- Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016; 17:1321–60.
- Sharifov O.F., Schiros C.G., Aban I. et al. Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2016; 5: e002530.
- Lancellotti, Patrizio & Galderisi et. al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: Results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. European heart journal cardiovascular Imaging. 18. DOI: 10.1093/ehjci/jex067.
- Esposito R., Sorrentino R., Galderisi M. The use of transthoracic echocardiography for the assessment of left ventricular systolic and diastolic function in patients with suspected or ascertained chronic heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2016; 14: 37–50.
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16:233–70
- Galderisi Maurizio, Cosyns Bernard, Edvardsen Thor et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. 2017, October; 18(12): 1–10. [Электронный ресурс/Electronic resource]. [https://www.researchgate.net/publication/320505393_Standardization_of_adult_transthoracic_echocardiography_reporting_in_agreement_with_recent_chamber_quantification_diastolic_function_and_heart_valve_disease_recommendations_An_expert_consensus_document] (дата обращения/date of the application: 17.03.2019). doi 10.1093/ehjci/jex244
- Шляхто Е.В., Шварц Е.И., Нефёдова Ю.Б. и др. Диастолическая дисфункция у больных гипертонической болезнью: распространенность, гемодинамические демографические и генетические детерминанты. Сердечная недостаточность. 2003; 4: 187–189.
Shlyaheto E.V., Schwartz E.I., Nefedova Yu.B. et al. Diastolic dysfunction in patients with essential hypertension: prevalence, hemodynamic demographic and genetic determinants. Heart failure. 2003; 4: 187–189 [In Russian]
- Барсуков А.В., Глуховский Д.В., Зобнина М.П. и др. Левое предсердие в свете современных представлений о патогенезе гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2013; 19 (1): 18–26.
Barsukov A.V., Glukhovskiy D.V., Zobnina M.P. and others. The left atrium in the light of modern ideas about the pathogenesis of hypertensive disease. Hypertension. 2013; 19 (1): 18–26 [In Russian]
- Хайрутдинова Г.И., Бабушкина Г.В. Оценка диастолической функции левого желудочка, толщины комплекса интима-медиа и толерантности к физической нагрузке у больных ИБС на фоне приема биоспролола и ивабадрина. Российский кардиологический журнал. 2016; 131 (3): 87–91
Khairutdinova G.I., Babushkina G.V. Evaluation of left ventricular diastolic function, thickness of the intima-media complex and exercise tolerance in patients with coronary artery disease against the background of taking biosprolool and ivabadrin. Russian Cardiology Journal. 2016; 131 (3): 87–91 [In Russian]

Д.Д. Казарин*, А.Е. Шкляев, Ю.В. Горбунов

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ,
кафедра факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевск, Россия

ОСОБЕННОСТИ РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

D. D. Kazarin*, A. E. Shklyayev, Yu. V. Gorbunov

Izhevsk State Medical Academy under the Ministry of Health of Russia, Department
of Faculty Therapy with the courses of endocrinology and hematology, Izhevsk, Russia

EATING DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Резюме

Сахарный диабет занимает одно из ведущих мест в ряду актуальных проблем современной медицины. Несмотря на очевидные успехи по изучению сахарного диабета в последние десятилетия, распространенность его приобрела характер пандемии. Невзирая на применение современных методов терапии, сохраняется достаточно высокая частота осложнений сахарного диабета со стороны различных органов и систем, патологические изменения в которых во многом определяют течение заболевания и качество жизни пациента. Вопросы нарушений пищевого поведения и их коррекции играют важную роль в комплексной терапии пациентов с сахарным диабетом. **Цель:** определение особенностей и связи нарушений пищевого поведения с гастроэнтерологической симптоматикой и уровнем глюкозы у больных с хроническим гастритом при сахарном диабете 2 типа. **Материалы и методы:** проведено динамическое исследование пищевого поведения и качества жизни 66 пациентов с хроническим гастритом при сахарном диабете 2 типа при помощи опросников GSRS, SF-36 и DEBQ. Также измерялся уровень глюкозы натощак и после еды, определялись частота самостоятельного измерения уровня глюкозы и наличие осложнений сахарного диабета. **Результаты:** выявленные корреляционные взаимосвязи позволяют предположить, что характерные для хронического гастрита на фоне сахарного диабета 2 типа гастроэнтерологические симптомы ухудшают физический и психологический компоненты здоровья, провоцируя срыв и нарушение диеты у этой категории пациентов. **Заключение:** хронический гастрит у больных сахарным диабетом 2 типа утяжеляет прогноз течения диабета и усугубляет нарушения пищевого поведения, что требует наблюдения эндокринолога, а также гастроэнтеролога и психотерапевта при ведении таких пациентов.

Ключевые слова: качество жизни, пищевое поведение, хронический гастрит, сахарный диабет 2 типа

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 30.01.2019 г.

Принята к публикации 23.05.2019 г.

Для цитирования: Казарин Д.Д., Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В. ОСОБЕННОСТИ РАССТРОЙСТВ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(4): 296-300. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-296-300

Abstract

Diabetes mellitus holds one of the leading positions among the current problems of modern medicine. Despite the obvious success in studying diabetes in the last decades, its prevalence has become pandemic. In spite of the use of modern methods of therapy, a rather high frequency of diabetes mellitus complications from various organs and systems, the pathological changes in which largely determine the course of the disease and patient's quality of life remains. Issues of eating disorders and their correction play an important role in the complex therapy of patients with diabetes mellitus.

*Контакты: Даниил Дмитриевич Казарин, e-mail: ddkazarin@mail.ru

*Contacts: Daniil D. Kazarin, e-mail: ddkazarin@mail.ru

Objective: determination of the characteristics and relationship of eating disorders with gastroenterological symptoms and glucose levels in patients with chronic gastritis in type 2 diabetes. **Materials and methods:** dynamic study of the eating behavior and quality of life in 66 patients with chronic gastritis in type 2 diabetes mellitus was conducted using GSRS, SF-36 and DEBQ questionnaires. The level of glucose on an empty stomach and after eating was also measured, the frequency of self-measurement of glucose level and the presence of diabetes mellitus complications were determined. **Results:** the identified correlation relationships suggest that gastrointestinal symptoms characteristic of chronic gastritis with type 2 diabetes mellitus worsen the physical and psychological components of health, which provokes a breakdown and a violation of the diet in this category of patients. **Conclusion:** chronic gastritis in patients with type 2 diabetes mellitus aggravates the prognosis of diabetes and exacerbates eating disorders, which requires observation of an endocrinologist, as well as a gastroenterologist and psychotherapist in the management of such patients.

Key words: *quality of life, eating behavior, chronic gastritis, type 2 diabetes mellitus*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 30.01.2019

Accepted for publication on 23.05.2019

For citation: Kazarin D. D., Shklyayev A. E., Gorbunov Yu. V. EATING DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC GASTRITIS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(4): 296-300. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-296-300

СД — сахарный диабет, ХГ — хронический гастрит

Введение

Для пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД), вопросы нарушений пищевого поведения являются ключевыми, в первую очередь потому, что погрешности в питании ухудшают контроль диабета, вызывают гипергликемию, провоцирующую множество различных патологий, включая ангио-, ретино- и полинейропатию. В трактате VIII века «Чжуд-ши» отмечалось, что «сахарное мочеизнурение» чаще встречается у тех пациентов, которые склонны к неправильному питанию и ведут малоактивный образ жизни [1]. Вместе с тем, частота патологии желудка у больных СД выше, чем в общей популяции, а гастроэнтерологические нарушения в той или иной степени имеются у подавляющего большинства из них [2]. Пациенты с сочетанной патологией верхних отделов ЖКТ и эндокринной системы составляют группу риска по нарушениям пищевого поведения. Состояние ЖКТ серьезно влияет на процессы питания и пищевого поведения, поскольку эндокринные клетки слизистой желудка являются источником гастроинтестинальных гормонов — регуляторов аппетита и пищевого поведения. Хронический гастрит (ХГ) характеризуется воспалительными и дистрофическими изменениями слизистой оболочки желудка, приводящих к нарушениям инкреторной функции и, следовательно, секреции регуляторных гормонов ЖКТ.

Кроме того, СД 2 типа — заболевание, связанное с нарушением действия инсулина, грелина и лептина, которые являются гормонами, регулирующими аппетит и пищевое поведение. При формировании резистентности к инсулину, уровень грелина остается повышенными даже после употребления пищи, что приводит к хроническому голоду (в основном, голоду к углеводам), избыточному потреблению пищи, увеличению массы тела и со временем — к ожире-

нию. Избыточный вес оказывает существенное влияние на течение СД 2 типа, в значительной степени снижая эффективность его лечения. Наличие расстройств в приеме пищи отражается на контроле СД, поэтому имеет важное клиническое значение для врачей-специалистов при ведении данной группы пациентов [3]. При ожирении же, в свою очередь, нарастает инсулинорезистентность, ее частота и выраженность возрастает при увеличении массы жировой ткани, особенно в висцеральной области [1]. Формируется патофизиологический «порочный круг». Ведущим фактором развития ожирения является нарушение пищевого поведения (ПП).

В настоящее время выделяют три типа нарушений пищевого поведения: экстернальное, ограничительное и эмоциогенное. Экстернальное ПП проявляется повышенной реакцией больного не на внутренние гомеостатические стимулы к приему пищи (уровень глюкозы, свободных жирных кислот в крови и т. д.), а на внешние стимулы (красиво накрытый стол, принимающий пищу человек, привлекательная реклама пищевых продуктов) [4].

Другим типом нарушения является эмоциогенное ПП (гиперфагическая реакция на стресс или эмоциональное напряжение). В этом случае стимулом к приему пищи становится не физический голод, а психологический дискомфорт. Прием пищи успокаивает, отвлекает, повышает настроение — иными словами, служит «терапией» эмоционального дискомфорта. Эмоциогенное ПП может проявляться приступами переедания (компульсивное ПП) либо перееданием, четко приуроченным к вечернему и ночному времени (синдром ночной еды) [5].

Еще один тип нарушений ПП — ограничительное, характеризующееся избыточным пищевым самоограничением, к которому нередко склонны пациенты с СД [6]. Эмоциональный дисбаланс, возникающий во время соблюдения такими больными

строгих диет, носит название «диетической депрессии» [7]. «Диетическая депрессия» приводит к отказу от дальнейшего соблюдения диеты и смене периода ограничительного ПП периодами переядания с новым интенсивным набором веса.

Вопрос о ПП больных с СД 2 типа и ХГ в настоящее время изучен мало, однако есть отдельные исследования нарушений ПП при СД 2 типа [8].

Учитывая вышеизложенное, весьма актуально исследование пищевого поведения у больных ХГ с СД 2 типа в целях повышения эффективности терапии данных заболеваний.

Цель: определить связь гастроэнтерологической симптоматики с особенностями нарушений пищевого поведения у больных с ХГ при СД 2 типа.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе эндокринологического и гастроэнтерологического отделений БУЗ УР «Первая РКБ МЗ УР» г. Ижевска.

Было выделено 2 группы пациентов: I группа — больные ХГ с СД 2 типа ($n=34$ человека), II группа — больные с ХГ без СД 2 типа ($n=32$ человека). Группы были сопоставимы по возрасту ($47,8 \pm 5,8$ лет в первой группе, $42 \pm 6,1$ лет во второй группе) и гендерному составу (6% и 8% мужчин в I и II группе соответственно). Среди пациентов I группы ожирением второй и третьей степени страдали 68,75 % (ИМТ >35 кг/м²), среди пациентов II группы — 6 %.

Для верификации диагноза «хронический гастрит» всем больным проводилась ФГДС (фиброэндоскоп «Olimpus», Япония) с биопсией слизистой оболочки желудка. ФГДС проводилась натощак в утренние часы, при этом пациенты не принимали пищу минимум за 6 часов до проведения исследования, воду за 2 часа. Определение *Helicobacter pylori*-инфекции проводилось в кале пациентов одностадийным иммунохроматографическим методом для выявления специфических антигенов. Всем больным проводили гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка. Было исследовано по два гастробиоптата из каждого отдела. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине, и заливали в парафин по общепринятой методике. Депарафинированные срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, затем при увеличении 400 в срезах определялась степень инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами, мононуклеарными клетками, а также наличие атрофии и/или метаплазии. Патологические изменения оценивали полуколичественным методом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в соответствии с Сиднейско-Хьюстонской классификацией [9].

Наличие расстройств ПП определялось с использованием Голландского опросника пищевого поведения — опросника DEBQ (The Dutch Eating Behaviour

Questionnaire), разработанного на базе факультета питания человека и факультета социальной психологии Сельскохозяйственного университета (Нидерланды) для выявления ограничительного, эмоционального и экстерналичного пищевого поведения. Результаты исследований отечественных ученых [6, 10] подтверждают, что опросник пищевого поведения DEBQ удовлетворяет критериям валидности и надежности.

В обеих группах также были использованы опросник гастроэнтерологических симптомов GSRS, опросник качества жизни SF-36, применение которых обосновано в ряде работ [11, 12]. Также измерялся уровень глюкозы натощак и после еды, в I группе пациентов дополнительно определялись частота самостоятельного измерения уровня глюкозы и наличие осложнений диабета. От больных обеих групп было получено письменное согласие на обследование и лечение, согласно приказу МЗ РФ № 173/1 от 25 июля 2012 г. «Об информированном добровольном согласии на медицинскую помощь».

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета IBM SPSS Statistics for Windows version 17.0.1. Были использованы непараметрические методы статистической обработки, поскольку распределение в обеих выборках не являлось нормальным согласно критерию Колмогорова-Смирнова ($p=0,72$ и $p=0,94$ соответственно). Достоверность отличий определялась по U-критерию Манна-Уитни, корреляционные связи по критерию корреляции рангов Спирмена. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 100% пациентов, принимавших участие в исследовании, иммунохроматографическим методом в кале выявлена инфекция *Helicobacter pylori*. У всех больных в обеих группах по данным гастроскопического исследования в той или иной степени имелись изменения слизистой оболочки желудка. У подавляющего большинства выявлен очаговый гастрит тела либо антрума желудка, а также гиперемия слизистой. Кроме того, у части пациентов присутствовали признаки пилорита, дуоденита, а также косвенные признаки гастропареза, в частности наличие в желудке принятой накануне пищи (последний приём пищи пациентами проходил не более чем за 6 часов до проведения эндоскопического исследования). Результаты представлены в таблице 1.

По данным гастроскопического исследования согласно U-критерию Манна-Уитни достоверных различий между группами пациентов исходно выявлено не было, что свидетельствует о сопоставимости выборок (U Манна-Уитни = 18,0; $p=0,84$).

Согласно данным гистологического исследования у подавляющего большинства пациентов выявлены признаки хронического гастрита, при этом у не-

Таблица 1. Показатели гастроскопического исследования пациентов
Table 1. Indicators of Gastroscopic study of patients

Эндоскопические признаки / Endoscopic signs	Количество пациентов / Number of patients	
	I группа / Group I (n=34), %	II группа / Group II (n=32), %
Гиперемия слизистой / Mucosal hyperemia	94±2,1	98±2,3
Очаговый гастрит тела желудка / Focal gastritis of gastric body	82±1,4	80±1,8
Очаговый гастрит антрального отдела желудка / Focal gastritis of gastric antrum	79±0,8	81±1,1
Пилорит / Pyloritis	21±1,7	23±0,9
Дуоденит / Duodenitis	15±1,1	13±1,9
Признаки гастропареза / Signs of gastroparesis	34±2,2	30±1,9

Таблица 2. Показатели гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка пациентов
Table 2. Indicators of histological examination of biopsy specimens of the gastric mucosa of patients

Показатель / Parameter	Баллы по ВАШ / Points on the visual analogue scale	
	Тело желудка / Gastric body	Анtrum желудка / Gastric antrum
Степень инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами / Degree of infiltration with granulocytes	2,86±0,92	2,25±0,24
Степень инфильтрации мононуклеарными клетками / Degree of infiltration with mononuclear cells	2,03±0,36	1,74±0,41
Атрофия / Atrophy	1,97±0,24	0,52±0,09
Метаплазия / Metaplasia	0	0

большой части больных (9,8%) имелись признаки атрофии. Изменений, соответствующих кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка на момент исследования получено не было. Результаты представлены в таблице 2.

Среди больных I группы 87% пациентов имели нарушения пищевого поведения. Структура нарушений пищевого поведения в I группе пациентов: ограничительный тип ПП (58% пациентов), экстернальный ПП (49% пациентов), эмоциогенный тип ПП (37,5% пациентов),

У пациентов II группы преобладал эмоциогенный тип ПП — 39%, ограничительный и экстернальный типы ПП составили 18% и 27% соответственно, в целом же нарушения пищевого поведения отмечались у 36% пациентов этой группы.

Пищевое поведение у пациентов I и II групп имеет достоверные отличия по ограничительному и экстернальному типам ($p=0,031$ и $p=0,046$ соответственно). Пациенты с ХГ и СД 2 типа в сравнении с пациентами без эндокринной патологии чаще имеют ограничительное ПП. Именно необходимость строгой диеты и ограничений в употреблении ряда продуктов сменяется срывом. Также у пациентов с ХГ и СД 2 типа в отличие от больных без эндокринной патологии чаще встречается нарушение ПП по экстернальному типу, то есть повышенная реакция на внешние пищевые стимулы вне зависимости от чувства голода.

По частоте эмоциогенного ПП достоверных отличий между группами не выявлено ($p=0,39$).

Все полученные результаты (ПП, гастроэнтерологические симптомы по опроснику GSRS, оценка качества жизни по опроснику SF-36, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), уровень глюкозы натощак и после еды), а также частота самостоятельного измерения уровня глюкозы и наличие осложнений диабета в I группе пациентов были подвергнуты корреляционному анализу по критерию Спирмена. В I группе обнаружены прямые корреляционные связи средней силы между ограничительным ПП и суммарным показателем гастроэнтерологических симптомов ($p=0,437$ при $p=0,016$), частотой самостоятельного измерения уровня глюкозы ($p=0,65$ при $p=0,002$) и уровнем глюкозы натощак и после еды ($p=0,63$ при $p=0,003$ и $p=0,613$ при $p=0,0018$ соответственно) и обратная корреляционная связь с психическим компонентом здоровья ($p=-0,522$ при $p=0,002$).

Во II группе обнаружены прямые корреляционные связи слабой силы между эмоциогенным ПП и суммарным показателем гастроэнтерологических симптомов ($p=0,216$ при $p=0,059$). Уровень статистической значимости « p » в данном случае позволяет говорить лишь о тенденции к достоверности полученного результата и не позволяет однозначно исключить ошибку первого рода («а»). Других корреляционных связей по ранговому критерию Спирмена во II группе обнаружено не было.

Заключение

Данные эндоскопического и гистологического исследований свидетельствуют, что пациенты с сахарным диабетом 2 типа чаще всего страдают хроническим гастритом и, в том числе, атрофическим гастритом, ассоциированным с инфекцией *Helicobacter pylori*, причем преимущественно у данной группы пациентов поражается тело желудка. При этом у пациентов, принимавших участие в исследовании, не выявлено признаков кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка.

Выявленные корреляционные взаимосвязи позволяют предположить, что характерные для ХГ гастроэнтерологические симптомы (абдоминальные боли, изжога, горечь во рту и т.д.) создают физический дискомфорт, который провоцирует срыв и нарушение диеты, как правило, употребление большого количества сладкой, перенасыщенной углеводами пищи. Поскольку диета при СД 2 типа является достаточно строгой (ограничительной), то ее срыв, вызвавший повышение уровня глюкозы крови, порождает вину и беспокойство, связанные с психическим компонентом здоровья, выявляемым при помощи опросника SF-36. Пациенты начинают чаще самостоятельно измерять уровень глюкозы крови, который вследствие нарушений диеты оказывается повышенным, что, в свою очередь, также порождает тревогу и беспокойство.

Таким образом, ХГ у больных СД 2 типа утяжеляет прогноз течения диабета и усугубляет нарушения пищевого поведения у данной категории больных. При сочетании ХГ и СД 2 типа коррекция пищевого поведения становится важной, но трудновыполнимой задачей. Нарушения пищевого поведения связаны с соматоэндокринными и психоэмоциональными расстройствами, что требует наблюдения эндокринолога, а также гастроэнтеролога и психотерапевта при ведении этой группы пациентов.

Список литературы/References:

- Бутрова С.А., Плохая А.А. Сахарный диабет и ожирение: общность этиологии и профилактики. Сахарный диабет. 2005; 3: 45-50. DOI: 10.14341/2072-0351-5578
Butrova S.A., Plokhaya A.A. Diabetes and obesity: common etiology and prevention. Diabetes mellitus. 2005; 3: 45-50. [In Russian]
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Диабетический гастропарез: в фокусе внимания выбор прокинетики. Практическая медицина. 2014; 1(77): 41-45.
Tarasova L.V., Trukhan D.I. Diabetic gastroparesis: the choice of prokinetics is in focus. Practical medicine. 2014; 1(77): 41-45. [In Russian]
- Лобашова В.Л., Шепелькевич А.П. Нарушения пищевого поведения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Медицинский журнал. 2015; 1: 30-34.
Lobashova V.L., Shepelkevich A.P. Eating disorders in patients with type 2 diabetes. Medical Journal. 2015; 1: 30-34. [In Russian]
- Slaby A.E., Dwenger R. History of anorexia nervosa. In A.J. Giannini and A.E. Slaby, eds. The Eating Disorders. New York: Springer. 1993: 1-17.
- Хвостова О.И. К вопросу коррекции эмоциогенного пищевого поведения. Вестник ВолГМУ. 2005; 3(15): 65-66.
Khvostova O.I. To the question of the correction of emotiogenic eating behavior. Bulletin of Volgograd State Medical University. 2005; 3 (15): 65-66. [In Russian]
- Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. Фарматека. 2009; 12: 91-94.
Voznesenskaya T.G. Eating disorders in obesity and their correction. Farmateka. 2009; 12: 91-94. [In Russian]
- Stunkard A.J., Wadden T.A. Psychological aspects of severe obesity. The American Journal of Clinical Nutrition. 1992; 55: 524-532.
- Тихоненко Е.В., Цой У.А., Васильева Е.Ю. и др. Характеристики пищевого поведения и уровень гормонов, регулирующих аппетит у пациентов с сахарным диабетом и индексом массы тела выше 35. Ожирение и метаболизм. 2018; 15(1): 30-38.
Tikhonenko E.V., Tsoi W.A., Vasilyeva E.Yu. Eating characteristics and hormone levels that regulate appetite in patients with diabetes and a body mass index above 35. Obesity and metabolism. 2018; 15 (1): 30-38. [In Russian]
- Аруин Л.О., Кононов А.В., Мозговой С.И. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения. Архив патологии. 2009; 4: 11-17.
Aruin L.O., Kononov A.V., Mozgovoy S.I. International classification of chronic gastritis: what should be taken and what is in doubt. Archive of pathology. 2009; 4: 11-17. [In Russian]
- Блинова Е.Г., Чеснокова М.Г., Демакова Л.В. и др. Исследование качества жизни и пищевого поведения у студентов с заболеваниями органов пищеварения. Современные проблемы науки и образования. 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25290>. (дата обращения 20.01.2019).
Blinova E.G., Chesnokova M.G., Demakova L.V. et al. Study of the quality of life and eating behavior of students with diseases of the digestive system. Modern problems of science and education. 2016. [Electronic resource]. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25290>. (date of the application 01.20.2019).
- Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В. Применение специфического и неспецифического опросников для оценки качества жизни пациентов с функциональной патологией кишечника. Архив внутренней медицины. 2016. 6(4):53-57. DOI:10.20514/2226-6704-2016-6-4-53-57
Shklyayev A.E., Gorbunov Y.V. The use of specific and non-specific questionnaires to assess quality of life in patients with functional disorders of intestine. The Russian Archives of Internal Medicine. 2016. 2016. 6(4):53-57. DOI:10.20514/2226-6704-2016-6-4-53-57 [In Russian]
- Шкляев А.Е., Банникова А.М., Шутова А.А. Влияние метаболического статуса на качество жизни студентов. Научные преобразования в эпоху глобализации: сборник статей Международной научно-практической конференции 3 июля 2018 г. Челябинск. 2018: 89-92.
Shklyayev A.E., Bannikova A.M., Shutov A.A. The influence of metabolic status on the quality of life of students. Scientific transformations in the era of globalization: a collection of articles of the International Scientific and Practical Conference on July 3, 2018. Chelyabinsk. 2018: 89-92. [In Russian]

Н.А. Кароли*¹, О.Т. Зарманбетова², А.П. Ребров¹

¹ — ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

² — Государственное учреждение здравоохранения «Саратовская городская поликлиника № 6» Минздрава России, Саратов, Россия

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

N.A. Karoli*¹, O.T. Zarmanbetova², A.P. Rebrov¹

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education V. I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

² — State Budgetary Healthcare Institution Saratov Outpatient Clinic № 6 of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

AMBULATORY ARTERIAL STIFFNESS MONITORING IN PATIENTS WITH ASTHMA

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смерти во всем мире. Раннее выявление повреждения органов-мишеней важно для успешной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из таких органов является сосудистая стенка, повреждение которой заключается в потере эластических свойств и увеличении жесткости. Многочисленные исследования показали, что повышение жесткости сосудистой стенки является независимым предиктором сердечно-сосудистого риска. **Целью исследования** явилось изучение показателей суточного мониторинга жесткости сосудистой стенки у больных бронхиальной астмой. **Материалы и методы.** В исследование было включено 119 пациентов с бронхиальной астмой. В группу контроля вошли 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы. Суточное мониторирование артериальной ригидности проводилось с использованием аппарата BPLab МнСДП-2 («Петр Телегин», Россия). **Результаты.** У пациентов с бронхиальной астмой выявлено повышение артериальной ригидности, о чём свидетельствуют повышение значений индекса аугментации, скорости распространения пульсовой волны в аорте по сравнению с лицами группы контроля, отмечено нарушение суточного профиля артериальной ригидности, а именно повышение показателей в ночные часы. **Заключение.** Суточное мониторирование артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой эффективно для ранней и более точной оценки кардиоваскулярного риска, что позволит осуществлять мероприятия по первичной и вторичной профилактике у пациентов с бронхиальной астмой, контролировать их эффективность.

Ключевые слова: жесткость сосудистой стенки, бронхиальная астма, скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 02.04.2019 г.

Принята к публикации 17.06.2019 г.

Для цитирования: Кароли Н.А., Зарманбетова О.Т., Ребров А.П. СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ РИГИДНОСТИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(4): 301-307. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-301-307

Abstract

Cardiovascular disease is one of the major causes of death throughout the world. Early detection of target organ damage is important for more successful prevention of cardiovascular diseases and improvement of patient outcomes. One of these target organs is the vascular wall, and its damage consists in loss of elastic properties and increase in stiffness. Many studies have shown that the increasing stiffness of the vascular wall is an independent predictor of cardiovascular risk. **Objective:** To evaluate parameters of the ambulatory arterial stiffness monitoring in patients with bronchial asthma. **Materials and methods.** The study enrolled 119 patients with asthma. The group of control included 30 practically healthy volunteers comparable by gender and

*Контакты: Нина Анатольевна Кароли, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com

*Contacts: Nina A. Karoli, e-mail: nina.karoli.73@gmail.com

age with the patients of the main group. Each patient underwent ambulatory blood pressure and arterial stiffness monitoring using BPLab MnSDP-2 device (Petr Telegin, Russia). **Results:** In patients with asthma higher values of augmentation index, arterial stiffness index and pulse wave velocity in the aorta in comparison with patients of the control group, as well as violation of the 24-hour profile of arterial stiffness were noted. **Conclusion.** Patients with asthma demonstrated significantly increased arterial stiffness in comparison with control group.

Key words: *arterial stiffness, bronchial asthma, augmentation index, pulse wave velocity aortic*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 02.04.2019 г.

Accepted for publication on 17.06.2019 г.

For citation: Karoli N.A., Zarmanbetova O.T., Rebrov A.P. AMBULATORY ARTERIAL STIFFNESS MONITORING IN PATIENTS WITH ASTHMA. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(4): 301-307. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-301-307

ASI — индекс ригидности артерий, AASI — амбулаторный индекс ригидности артерий, АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИА — индекс аугментации, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СМАР — суточное мониторирование артериальной ригидности, СНС — степень ночного снижения, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ЧСС — частота сердечных сокращений

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин смертности во всем мире. Развитие ССЗ представляет собой сердечно-сосудистый континуум от воздействия факторов риска, прогрессирования атеросклероза до развития его осложнений и смертельного исхода [1]. Соответственно, прерывая цепь событий на различных этапах этого континуума можно предотвратить или замедлить развитие ССЗ. Факторы риска (ФР) находятся в самом начале цепи, являясь пусковым механизмом для развития патологических состояний [2, 3]. Наряду с основными факторами (артериальная гипертензия, возраст, курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет) в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска рассматривается и жесткость сосудистой стенки [4].

Определение жесткости является исследованием, рекомендованным Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии для оценки состояния сосудистой стенки, как органа-мишени при ССЗ [5]. Повышение жесткости является кульминацией таких патологических процессов в сосудистой стенке, как отложение кальция, фрагментация и уменьшение содержания эластина, увеличение количества коллагена. Результатом уплотнения крупных артерий является увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и соответственно более раннее возвращение отраженной волны к аорте. При повышении жесткости растет систолическое артериальное давление (САД) в аорте, а диастолическое (ДАД) падает. Это приводит к увеличению постнагрузки на левый желудочек с последующим развитием гипертрофии, ухудшением коронарной перфузии [4].

Бронхиальная астма (БА) по-прежнему остается глобальной проблемой здравоохранения во всем мире в связи с ежегодным ростом заболеваемости и смер-

ности [5]. Нередкое сочетание БА и ССЗ обуславливает интерес к изучению данной проблемы. В отечественной медицине проводились исследования с разовым измерением жесткости сосудов у больных астмой, было выявлено повышение СРПВ у больных с тяжелым течением заболевания [6, 7]. Появление возможности измерения показателей жесткости в течение суток даёт возможность выявления начальных изменений сосудистой стенки, оценить суточный ритм показателей [8, 9].

Целью исследования явилось изучение суточного профиля жесткости сосудистой стенки у больных БА.

Материалы и методы исследования

В открытое исследование было включено 119 больных БА (44 мужчины и 75 женщин), средний возраст которых составил $56,7 \pm 8,23$ лет. Длительность заболевания составила 6 [4,0; 8,0] лет. Диагноз БА устанавливался в соответствии с общепринятыми клинико-лабораторными и функциональными критериями (GINA 2016) после проведения спирометрического исследования. В соответствии с поставленной целью, мы исключили из анализа пациентов с наличием клинических признаков ишемической болезни сердца, атеросклероза периферических сосудов, других тяжелых хронических заболеваний в стадии обострения, заболеваниями бронхов и лёгких другой этиологии.

В контрольную группу включены 30 здоровых лиц без артериальной гипертензии (АГ), хронических заболеваний органов дыхания, отягощённой наследственности по ишемической болезни сердца (ИБС). Обследованные лица группы контроля были сопоставимы по полу и возрасту с пациентами основной группы (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой и лиц группы контроля
Table 1. Clinical pattern of patients with asthma and of the control group

Параметры / Parameters	Больные БА / Patients with BA, n=119	Группа контроля / Control group, n=30	p ₁
Возраст (годы) / Age (years)	56,7 ± 8,23	57,14±6,5	ns
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²) / Body mass index (BMI) (kg/m²)	27,43±5,12	26,79±5,05	ns
Курильщики / Smokers, %	33,6	36	ns
БА легкой степени тяжести / Mild bronchial asthma, %	6,7	-	-
БА средней степени тяжести / Moderate bronchial asthma, %	33,6	-	-
БА тяжелой степени тяжести / Severe bronchial asthma, %	59,7	-	-
Артериальная гипертензия / Hypertension, %	69,7	-	-
Длительность АГ (годы) / Duration of hypertension (years)	5,0 [4,0; 7,5]	-	-
Систолическое АД, мм рт.ст. / Systolic BP, mm Hg	134,6±15,22	118,2±5,55	<0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст. / Diastolic BP, mm Hg	85,3±8,9	75,04±4,3	<0,001
ОФВ ₁ / FEV ₁ , %	67,0 [38,0; 84,0]	99,0 [78,0; 102,0]	<0,001

Примечание: ns — статистически незначимо
Note: ns — not statistically significant

Все обследованные лица подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и артериальной ригидности (СМАР) с использованием аппарата BPLab МнСДП-2 (ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия), показатели жесткости оценивались посредством прикладной программы Vasotens на основе математической обработки записей осциллограмм давления.

Среди параметров артериальной жесткости оценивались индекс ригидности артерий (ASI, arterial stiffness index), амбулаторный индекс ригидности (AASI, ambulatory arterial stiffness index), скорость распространения пульсовой волны в аорте (СРПВ), индекс аугментации (ИА).

Для решения проблемы зависимости артериальной ригидности от величины АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в программном обеспечении BPLab предусмотрен расчёт величин, приведённых к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 и 75 уд/мин: СРПВ₁₀₀₋₆₀, ASI₁₀₀₋₆₀, ИА₇₅.

Для оценки циркадного ритма нами был предложен «Способ оценки суточного ритма скорости распространения пульсовой волны в аорте» (рационализаторское предложение № 2993 от 20.03.2018г.), основанный на определении степени ночного снижения (СНС СРПВ) по формуле: отношение разницы среднедневных и средненочных показателей СРПВ к среднедневным, выраженное в процентах:

$$\text{СНС СРПВ} = \{[\text{СРПВ (д)} - \text{СРПВ (н)}] / \text{СРПВ (д)}\} \times 100\%$$

Нормы определены на основе результатов исследования артериальной ригидности у здоровых лиц. Интервал нормы определялся как интервал измерений, включающих по два квартиля выше и ниже медианы. Таким образом, интервал включает центральные 50% всех измерений и определяет «нормальные» границы СНС СРПВ в аорте от 11 до 18%.

Статистический анализ выполнен с применением пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft). Для проверки соответствия распределения признака нормальному распределению применяли критерий Шапиро–Уилка, нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Для описания нормально распределённых количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$); для описания распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили — Ме [Q25; Q75]. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака определяли t-критерий Стьюдента для независимых групп. Корреляцию двух нормально распределённых количественных признаков изучали с помощью метода Пирсона. При отклонении распределения от нормального для сравнения значимости межгрупповых различий количественных значений применяли тест Манна–Уитни, при анализе ассоциации качественных признаков использовали метод Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При изучении суточных параметров жесткости сосудистой стенки установлено статистически значимое их повышение у больных БА (табл. 2). Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии, СРПВ > 10 м/с является фактором риска развития сердечно-сосудистых событий [4]. В нашем исследовании выявлено повышение среднесуточной, дневной и ночной СРПВ, при этом значения более 10 м/с зарегистрированы у 43 (36,1%) больных БА и лишь у 6 (5%) лиц группы контроля ($p < 0,001$). ИА — это соотношение прямой и отраженной пульсовых волн, проходящих по сосудистой стен-

Таблица 2. Показатели суточного мониторинга артериальной ригидности у пациентов с БА и лиц группы контроля
Table 2. Parameters of ambulatory arterial stiffness monitoring in patients with asthma and of the control group

Параметры / Parameters	Больные БА/ Patients with BA, n=119	Группа контроля/ Control group, n=30	p ₁
Сутки/24 hour			
СРПВ, м/сек /PWVao, m/s	9,74±1,73	9,12±1,23	=0,0023
СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м/сек /PWVao ₁₀₀₋₆₀ , m/s	9,14±1,87	8,59±1,55	=0,014
ИА/AI, %	-21,14±22,54	-25,62±17,23	=0,03
ИА ₇₅ /AI ₇₅ , %	-24,32±20,16	-28,31±21,71	=0,024
ASI	129,4 [124,0; 159,0]	118,5 [108; 124]	=0,012
ASI ₁₀₀₋₆₀	119,0 [105,0; 159,0]	109,0 [95,0; 112,0]	=0,02
AASI	0,30±0,18	0,31±0,18	ns
CHC СРПВ/DND in PWVao, %	8,5 [5,5; 11,5]	11,5 [9,5; 14,5]	=0,032
День/Awake			
СРПВ, м/сек /PWVao, m/s	9,86±1,76	9,25±1,22	<0,001
СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м/сек /PWVao ₁₀₀₋₆₀ , m/s	9,02±2,49	8,72±1,46	ns
ИА/AI, %	-20,56±19,53	-28,26±18,63	<0,001
ИА ₇₅ /AI ₇₅ , %	-24,38±21,35	-31,35±19,43	=0,0041
ASI	119,0 [121,0; 155,0]	109,0 [91,0; 131,0]	=0,021
ASI ₁₀₀₋₆₀	107,0 [97,0; 142,0]	98,5 [89,0; 122,0]	ns
Ночь/Asleep			
СРПВ, м/сек /PWVao, m/s	9,34±1,73	8,98±1,19	=0,045
СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м/сек /PWVao ₁₀₀₋₆₀ , m/s	8,97±2,16	8,46±1,28	=0,028
ИА/AI, %	-17,52±24,5	-25,46±28,34	=0,012
ИА ₇₅ /AI ₇₅ , %	-23,46±23,15	-33,96±37,46	=0,0023
ASI	132,0 [123,0; 181,0]	122,5 [106,5; 138,5]	=0,042
ASI ₁₀₀₋₆₀	117,0 [95,0; 166,0]	109,0 [90,0; 128,0]	ns

Примечание: ns — статистически незначимо
Note: ns — not statistically significant

ке. В норме отражённая компонента всегда меньше прямой, а значение ИА отрицательное. В случае увеличения жесткости сосудов, отражённая компонента может превышать прямую, а значение ИА становится положительным [10]. Увеличение скорости отраженной волны приводит к раннему возвращению ее в аорту, в период систолы, что приводит к увеличению систолического АД (САД), пульсового АД (ПАД), постнагрузки на левый желудочек, уменьшению диастолического АД (ДАД), и соответственно ухудшению коронарной перфузии [11]. В нашем исследовании установлено повышение ИА у больных БА за сутки, в дневное и ночное время относительно значений аналогичных параметров у здоровых лиц. У больных сохраняется повышение приведенных параметров ИА₇₅ (суточное, дневное, ночное), ASI₁₀₀₋₆₀ (суточное, дневное), СРПВ₁₀₀₋₆₀ в аорте (суточное, ночное) по сравнению со значениями этих показателей у здоровых лиц, что подтверждает повышение жесткости артерий у больных БА независимо от величины АД и ЧСС. Включение в приборы СМАД алгоритмов определения артериальной жесткости позволяет оценивать суточную динамику параметров [12]. Выявлено, что значения ASI, ASI₁₀₀₋₆₀, ИА и ИА₇₅ в ночное время выше,

чем в дневное (p <0,05) время, что свидетельствует о повышении артериальной жесткости в ночные часы. Это подтверждает и величина степени ночного снижения СРПВ, которая у больных БА (8,5 [5,5; 11,5]) достоверно меньше, чем у лиц группы контроля (11,5 [9,5; 14,5], p=0,032). Патологическая СНС СРПВ в аорте установлена у 48 (40,3%) пациентов с БА и только у 5 (16,6%) человек группы контроля. В настоящем исследовании установлено, что увеличение жесткости сосудистой стенки взаимосвязано с клинико-функциональными параметрами. Так, тяжесть БА коррелировала с СРПВ за день (r=0,46, p=0,001), СРПВ₁₀₀₋₆₀ за сутки (r=0,36, p<0,001), ASI за ночь (r=0,3, p=0,008) и ASI₁₀₀₋₆₀ за сутки (r=0,35, p=0,023). С увеличением количества обострений БА за последние 12 месяцев было связано увеличение СРПВ в ночные часы (r=0,33, p=0,003). Количество набранных баллов по опроснику АСТ имело умеренную отрицательную корреляционную связь с СРПВ и СРПВ₁₀₀₋₆₀ за сутки (r=-0,56, p<0,001 и r=-0,62, p<0,001 соответственно) и дневные часы (r=-0,5, p=0,001 и r=-0,43, p=0,001 соответственно). Зависимость параметров жесткости сосудов от возраста, ИМТ, уровня холестерина и курения доказана в многочисленных исследованиях. У боль-

ных астмой также отмечалось повышение СРПВ за сутки ($r=0,32$, $p=0,021$) и день ($r=0,34$, $p=0,014$), СРПВ₁₀₀₋₆₀ за день ($r=0,39$, $p=0,009$) по мере увеличения возраста. Выявлена взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и ИА за день ($r=0,36$, $p=0,001$), СРПВ за сутки ($r=0,68$, $p < 0,001$), день ($r=0,66$, $p < 0,001$) и ночь ($r=0,73$, $p < 0,001$). Средненочные показатели ИА₇₅ были взаимосвязаны с индексом пачка-лет ($r=0,32$, $p=0,004$). С увеличением уровня холестерина отмечено повышение среднесуточных ($r=0,39$, $p < 0,001$) и средненочных ($r=0,37$, $p=0,001$) значений ASI₁₀₀₋₆₀.

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой с наличием и отсутствием артериальной гипертензии
Table 3. Clinical pattern of patients with asthma with and without hypertension

Параметры / Parameters	БА и АГ/ BA and HT, n=83	БА без АГ/ BA without HT, n=36	Группа контроля/ Control group, n=30
Возраст (годы)/ Age (years)	57,54 ± 9,18	56,82 ± 9,54	57,14±6,5
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²)/Body mass index (BMI) (kg/m²)	28,26±4,34*#	26,92±5,02	26,79±5,05
БА легкой степени тяжести/Mild bronchial asthma, %	3,6	13,9	-
БА средней степени тяжести/Moderate bronchial asthma, %	24	55,6	-
БА тяжелой степени тяжести/Severe bronchial asthma, %	72,4	30,5	-
Артериальная гипертензия/Hypertension, %	100	-	-
Длительность АГ, лет/Duration of hypertension, year	6,32±8,2#	-	-
Систолическое АД/systolic BP, mm Hg	134,8±10,4***	123,4±6,1	118,2±5,55
Диастолическое АД/diastolic BP, mm Hg	83,6±9,1**	78,12±4,7	75,04±4,3

Примечание: Статистически значимые различия с группой контроля: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$; с группой 2: # — $p<0,05$, ##### — $p<0,01$, *** — $p<0,001$
Note: Statistically significant differences with the control group: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$; with group 2: # — $p<0,05$, ##### — $p<0,01$, *** — $p<0,001$

Таблица 4. Показатели суточного мониторирования артериальной ригидности у пациентов с БА с наличием и отсутствием артериальной гипертензии
Table 4. Parameters of ambulatory arterial stiffness monitoring in patients with asthma with and without hypertension

Параметры / Parameters	БА и АГ/ BA and HT, n=83	БА без АГ/ BA without HT, n=36	Группа контроля/ Control group, n=30
Сутки/24 hour			
СРПВ, м/сек /PWVao, m/s	10,09±1,82*#	9,28±1,82	9,12±1,23
СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м/сек /PWVao ₁₀₀₋₆₀ , m/s	9,38±1,96*#	8,78±1,73	8,59±1,55
ИА/АГ, %	-15,84±16,94****	-23,61±17,6	-25,62±17,23
ИА ₇₅ /АГ ₇₅ , %	-22,78±18,43*#	-27,45±18,52	-28,31±21,71
ASI	134,0 [118,0; 148,0]***	124,0 [116,0; 132,0]*	118,5 [108; 124]
ASI ₁₀₀₋₆₀	120,5 [108,0; 139,0]**	114,0 [101,0; 129,0]	109,0 [95,0; 112,0]
AASI	0,3±0,17	0,29±0,19	0,31±0,18
СНС СРПВ/DND in PWVao, %	8,0 [5,5; 10,0]****	10,5 [7,0; 12,5]*	11,5 [9,5; 14,5]
День/Awake			
СРПВ, м/сек /PWVao, m/s	10,13±1,81*#	9,36±2,1	9,25±1,22
СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м/сек /PWVao ₁₀₀₋₆₀ , m/s	9,65±2,09*#	8,92±1,93	8,72±1,46
ИА/АГ, %	-17,11±17,4****	-24,92±18,2*	-28,26±18,63
ИА ₇₅ /АГ ₇₅ , %	-23,38±19,52**#	-28,36±19,1*	-31,35±19,43
ASI	126,0 [120,0; 149,0]**	118,0 [112,0; 141,0]*	109,0 [91,0; 131,0]
ASI ₁₀₀₋₆₀	117 [97,0; 124,0]**	109 [91,0; 124,0]*	98,5 [89,0; 122,0]
Ночь/Asleep			
СРПВ, м/сек /PWVao, m/s	9,87±1,86*#	9,14±1,92*	8,98±1,19
СРПВ ₁₀₀₋₆₀ , м/сек /PWVao ₁₀₀₋₆₀ , m/s	9,24±1,56*#	8,54±2,42	8,46±1,28
ИА/АГ, %	-14,73±15,41*#	-21,72±21,14*	-25,46±28,34
ИА ₇₅ /АГ ₇₅ , %	-21,82±20,1*#	-26,53±22,72*	-33,96±37,46
ASI	135,5 [122,0; 152,0]***	128,0 [121,0; 149,0]*	122,5 [106,5; 138,5]
ASI ₁₀₀₋₆₀	126,0 [97,0; 146,0]*#	114,0 [99,0; 136,0]	109,0 [90,0; 128,0]

Примечание: Статистически значимые различия с группой контроля: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$; с больными БА без АГ: # — $p<0,05$, ##### — $p<0,01$, *** — $p<0,001$
Note: Statistically significant differences with the control group: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$; with BA patients without AH: # — $p<0,05$, ##### — $p<0,01$, *** — $p<0,001$

Наиболее частым сопутствующим заболеванием у больных БА является АГ. Сочетание двух заболеваний встречалось у 35% пациентов. С целью анализа влияния сопутствующей артериальной гипертензии на жесткость сосудистой стенки пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия АГ. Первую группу составили 83 больных БА с АГ, вторую — 36 пациентов без АГ (табл. 3).

Отмечено, что жесткость сосудистой стенки повышена у больных БА независимо от наличия или отсутствия АГ, однако изменения СРПВ и ИА за сутки, дневное и ночное время были более выраженными у больных с гипертензией (табл. 4).

Для всех исследуемых была рассчитана СНС СРПВ. У пациентов с сочетанием БА и АГ патологическую СНС СРПВ в аорте выявили у 41 (49,4%) больного, у 7 (19,4%) пациентов с БА без АГ и у 5 (16,6%) лиц группы контроля.

При изучении приведенных параметров у больных БА и АГ сохраняются повышенные значения ИА₇₅ (суточное, дневное, ночное), ASI₁₀₀₋₆₀ (суточное, дневное, ночное), PWVao₁₀₀₋₆₀ (суточное, дневное, ночное) в сравнении с пациентами БА без АГ и лицами группы контроля.

Отмечена корреляция ASI₁₀₀₋₆₀ за сутки ($r=0,37$, $p=0,001$) и ночное время ($r=0,32$, $p=0,004$) с длительностью АГ.

Обсуждение

Несмотря на значительные успехи в понимании патогенеза БА и создание новых лекарственных препаратов, в реальной клинической практике сохраняются сложности в достижении полного контроля над заболеванием. Одной из причин недостаточного контроля является наличие сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы. Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что сочетание БА и ССЗ все чаще встречается в повседневной клинической практике, что обусловлено как повышением заболеваемости ССЗ и БА, так и увеличением гериатрической популяции больных. Согласно данным метаанализа, включающего 11 исследований (117 548 пациентов с БА и 443 948 лиц контрольной группы), сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, в том числе ИБС, инфаркт миокарда, АГ, инсульт, аритмии, фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность чаще встречаются у больных астмой [13].

Современная концепция развития ССЗ, под которой понимают непрерывное развитие ССЗ от факторов риска до развития хронической сердечной недостаточности, подразумевает возможность коррекции изменений уже на этапе выявления факторов риска. Артерии являются одним из главных органов, которые поражаются при действии факторов риска ССЗ. В литературе имеется большое количество работ, посвященных изучению изменений структуры и мета-

болизма артериальной стенки под действием факторов риска ССЗ. Однако большинство из них выполнены у пациентов с уже имеющимися ССЗ, поэтому актуальным остается вопрос о состоянии стенки крупных артерий при имеющихся/отсутствующих факторах риска ССЗ у практически здоровых (с точки зрения сердечно-сосудистой системы) лиц. Исходя из требований профилактики ССЗ, современная неинвазивная диагностика состояния стенки артерий должна обеспечивать возможность скрининговых исследований. Используемые методики должны быть воспроизводимыми, независимыми от исследователя, давать возможность сопоставления данных, полученных в разных исследовательских центрах, и обеспечивать максимально полное соответствие получаемых параметров жесткости артериальной стенки гистологическим данным. Большой интерес у исследователей вызывают автоматизированные системы определения биомеханических свойств артерий, основанные на принципах сфигмографии. Одним из наиболее часто используемых параметров жесткости артериальной стенки является СРПВ.

В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано повышение жесткости сосудистой стенки у пациентов с БА при разовом ее измерении. В исследовании Демко И.В. (2013 г.) 204 больным БА среднетяжелого и тяжелого течения в период обострения и в динамике через 12 месяцев была проведена оценка артериальной жесткости, выявлено повышение значений СРПВ и ИА у больных БА как в период обострения, так и в ремиссию. Отмечено, что показатели жесткости коррелировали с сатурацией кислорода, тяжестью заболевания, выраженностью клинических симптомов [6]. Результаты нашего исследования подтверждают полученные ранее данные, у больных БА установлено повышение жесткости сосудистой стенки, отмечена корреляция тяжести заболевания с СРПВ.

В ранее проведенных исследованиях было установлено, что ожирение способствует повышению жесткости сосудистой стенки [6]. В нашем исследовании обнаружена положительная корреляционная связь между артериальной ригидностью и ИМТ, другими классическими факторами ССЗ (уровнем холестерина, возрастом).

Анализируя состояние механических свойств артерий у больных БА в зависимости от наличия или отсутствия АГ, установлено, что наличие АГ ухудшает эластические свойства сосудистой стенки: у пациентов с гипертензией изменения СРПВ и ИА были более значимыми, чем у пациентов с без гипертензии. Выявлена связь жесткости сосудов с продолжительностью АГ.

Собко Е.А. (2012 г.) в своем исследовании при разовом измерении параметров жесткости установила, что повышение артериальной ригидности наблюдается независимо от наличия у больных БА сопутствующей АГ, однако наибольшие изменения были выявлены у больных с повышенным давлением [14]. Преимуще-

ством суточного мониторинга жесткости сосудистой стенки является возможность оценки суточного ритма показателей. Так, у обследованных нами больных отмечена тенденция ночного повышения жесткости сосудов, сопровождающаяся недостаточной СНС СРПВ, что, возможно, является результатом негативного влияния ночных приступов бронхообструкции. В исследовании Собко Е.А. с соавт. (2012) выраженность системного воспаления выступала в качестве предиктора повышения жесткости сосудов [14]. Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что увеличение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (sPECAM-1/sCD34) в период обострения БА приводит к повышению СРПВ ($r=0,517$, $p=0,008$) [13]. В нашем исследовании выявлена положительная корреляционная связь между количеством обострений астмы и СРПВ, что косвенно подтверждает взаимосвязь между системным воспалением и повышением жесткости сосудов.

Выводы

У пациентов с бронхиальной астмой установлено повышение жесткости сосудистой стенки, повышение значений СРПВ и ИА за сутки, дневное и ночное время, причем значения ИА в ночное время выше дневных, что свидетельствует о повышении артериальной жесткости в ночные часы. Наличие сопутствующей АГ приводит к увеличению жесткости сосудистой стенки. Учитывая доказанную прогностическую ценность параметров артериальной жесткости, их исследование у больных БА позволит раньше оценить кардиоваскулярный риск.

Список литературы/References:

1. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart J.* 1991; 121: 1244–1263.
2. Оганов Р.Г., Денисов В.И., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6):5-56. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
Oganov R.G., Denisov V.I., Simanenkova V.I. et al. Comorbidities in practice. *Clinical guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(6):5-56. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56 [In Russian].
3. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018; 71(6): 1269–1324. doi: 10.1161/HYP.0000000000000066. Epub 2017 Nov 13.
4. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15(2): 4-19. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.
Vasjuk Ju.A., Ivanova S.V., Shkol'nik E.L. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016; 15(2): 4-19. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 [In Russian].
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). Updated 2016. <http://ginasthma.org>. Date of the application: April 2, 2019
6. Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Демко И.В. и др. Взаимосвязь параметров функции внешнего дыхания и артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой. Пульмонология. 2011; 5: 61-64. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-5-61-64.
Sobko E.A., Kraposhina A.Y., Demko I.V. et al. A relationship between lung function and arterial wall stiffness in patients with bronchial asthma. *Russian Pulmonology.* 2011; 5: 61-64. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-5-61-64 [In Russian].
7. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А. и др. Клинико-функциональная оценка артериальной ригидности при бронхиальной астме. Клиническая медицина. 2007; 85(6): 36-37.
Brodskaja T.A., Gel'cer B.I., Nevzorova V.A. et al. Clinico-functional evaluation of arterial rigidity in bronchial asthma. *Klin. med.* 2007; 85(6): 36-37 [In Russian].
8. Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. Особенности суточного профиля артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких с различной тяжестью процесса и в разные фазы заболевания. Фундаментальные исследования. 2013; 3(1): 74-78.
Karoli N.A., Dolishnyaya G.R., Rebrov A.P. Features of 24-hours arterial rigidity profile in patients with various severity and stage of chronic obstructive pulmonary disease. *Fundamental research.* 2013; 3(1): 74-78 [In Russian].
9. Никитина Н.М., Романова Т.А., Ребров А.П. Особенности суточного профиля ригидности артерий у больных ревматоидным артритом с наличием и в отсутствие артериальной гипертензии. Современная ревматология. 2017; 11(3): 64–71. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-64-71.
Nikitina N.M., Romanova T.A., Rebrov A.P. The daily arterial stiffness profile in rheumatoid arthritis patients with and without hypertension. *Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(3):64-71 [In Russian]. doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-64-71.
10. Милягин В.А., Лексина Ю.Н., Милягина И.В. Определение раннего ремоделирования (старения) сосудов. Архивъ внутренней медицины. 2016; 6(1): 34-39. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-34-39.
Miljagin V.A., Leksina Ju.N., Miljagina I.V. Determining early vascular remodeling. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2016; 6(1): 34-39 [In Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-34-39
11. Терегулов Ю.Э., Маянская С.Д., Терегулова Е.Т. Изменения эластических свойств артерий и гемодинамические процессы. Практическая медицина. 2017; 103(2): 14-20.
Teregulov Yu.E., Mayanskaya S.D., Teregulova E.T. Changes in elastic properties of arteries and hemodynamic processes. *Prakticheskaja medicina.* 2017;103(2):14-20 [In Russian].
12. Котовская Ю.В., Рогоза А.Н., Орлова Я.А. и др. Амбулаторное мониторирование пульсовых волн: статус проблемы и перспективы. Позиция российских экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(6): 95-109. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-95-109.
Kotovskaya Y.V., Rogoza A.N., Orlova Y.A. et al. Ambulatory pulse wave monitoring: current and future. Opinion paper of Russian Experts. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(6):95-109 [In Russian]. doi:10.15829/1728-8800-2018-6-95-109
13. Su X., Ren Y., Li M. et al. Prevalence of comorbidities in asthma and nonasthma patients: a meta-analysis. *Medicine.* 2016;95(22):34-59.
14. Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Ищенко О.П. Взаимосвязь клинико-функциональных параметров, системного воспаления в развитии артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013; 47: 26-30.
Sobko E.A., Kraposhina A.Ju., Ishchenko O.P. Interrelation of clinical and functional parameters, systemic inflammation in the development of arterial rigidity in patients with bronchial asthma. *Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija.* 2013; 47: 26-30.

А.Е. Шкляев¹, Е.А. Семёновых^{*1}, Л.В. Иванова², А.Н. Ведёхина²

¹ — ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России», Ижевск, Россия

² — БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР», ревматологическое отделение, Ижевск, Россия

СИНДРОМ ЛЕФГРЕНА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

A.E. Shklyayev¹, E.A. Semenovych^{*1}, L.V. Ivanova², A.N. Vedekhina².

¹ — Izhevsk state medical Academy, Izhevsk, Russia

² — Republican Clinical Diagnostic Center, Department of Rheumatology, Izhevsk, Russia

LOFGREN'S SYNDROME: CLINICAL CASE

Резюме

Саркоидоз — воспалительное заболевание, характеризующееся формированием неказеозных гранул в различных органах и тканях. Клинические проявления саркоидоза определяются числом пораженных органов, степенью их структурно-функциональных нарушений и выраженностью общевоспалительных симптомов. В статье представлено клиническое наблюдение одной из форм саркоидоза — синдрома Лефгрена, характеризующегося триадой: внутригрудная лимфаденопатия, острый артрит и узловатая эритема. Диагноз подтвержден гистологически. Медикаментозная терапия помогла добиться регресса проявлений острого воспалительного процесса, вызванного саркоидозом и улучшить самочувствие больного. Авторы подчеркивают, что не рекомендуют широкое применение системных глюкокортикостероидов у пациентов с данной патологией, так как их использование может быть ассоциировано с рецидивирующим течением заболевания.

Ключевые слова: синдром Лефгрена, саркоидоз, острый артрит

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 28.03.2019 г.

Принята к публикации 08.07.2019 г.

Для цитирования: Шкляев А.Е., Семёновых Е.А., Иванова Л.В. и др. СИНДРОМ ЛЕФГРЕНА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(4): 308-312. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-308-312

Abstract

Sarcoidosis is an inflammatory disease characterized by the formation of non-caseating granulomas in various organs and tissues. The clinical signs of sarcoidosis are determined by the number of affected organs, the degree of their structural and functional impairment, and the severity of inflammatory symptoms. The article presents a clinical observation of one of the forms of sarcoidosis — Lofgren's syndrome, which is characterized by a triad of intrathoracic lymphadenopathy, acute arthritis and erythema nodosum. The diagnosis was confirmed histologically. Under the prescribed treatment, signs of acute inflammation reversed and the patient's state improved. The authors emphasize that they do not recommend widespread use of systemic glucocorticosteroids in patients with this disease, since their use may be associated with a relapsing course.

Key words: Lofgren's syndrome, sarcoidosis, acute arthritis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 28.03.2019 г.

Accepted for publication on 08.07.2019 г.

For citation: Shklyayev A.E., Semenovych E.A., Ivanova L.V. et al. LOFGREN'S SYNDROME: CLINICAL CASE. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(4): 308-312. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-308-312

*Контакты: Елизавета Александровна Семёновых, e-mail: odin_kot@list.ru

*Contacts: Elizaveta A. Semenovych, e-mail: odin_kot@list.ru

Саркоидоз — воспалительное заболевание, характеризующееся формированием неказеозных гранул в различных органах и тканях. Воспалительный процесс модулируется клетками моноцитарно-макрофагальной системы и лимфоцитами и может протекать с различной степенью активности [1]. Клинические проявления саркоидоза определяются числом пораженных органов, степенью их структурно-функциональных нарушений и выраженностью общевоспалительных симптомов. Чаще всего в процесс вовлекаются внутригрудные лимфатические узлы, лёгкие, кожа и глаза. Поражение скелетно-мышечной системы встречается реже. Около 10-15% пациентов с саркоидозом имеют ассоциированную артропатию [2]. Острый саркоидный артрит чаще всего проявляется как часть синдрома Лефгрена, который характеризуется триадой: внутригрудная лимфаденопатия, острый артрит и узловатая эритема. Острый полиартрит преимущественно олигоартикулярный (87%), симметричный (76%) и чаще всего поражает голеностопные суставы (>90%), обычно оба, а также другие более крупные суставы нижних конечностей, в связи с чем его часто ошибочно принимают за реактивный артрит [3]. В качестве примера приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай

Пациент Л., 31 год, поступил в клинику 20.08.2018г с жалобами на периодически беспокоящие мигрирующие ноющие боли в голеностопных, коленных, лучезапястных и плюснефаланговых суставах 3-5 пальцев левой стопы, которые отсутствуют утром после пробуждения, усиливаются при движениях, нарастают по интенсивности в течение дня и достигают максимальной интенсивности в первую половину ночи, что является причиной ухудшения ночного сна. Оценка интенсивности болей по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 5-6 баллов. Утренней скованности не отмечает. Беспокоит также хруст в коленных и правом лучезапястном суставах при движениях, отечность и гипертермия голеностопных суставов. Страдает от болей в поясничном и шейном отделах позвоночника ближе к вечеру, после нагрузок в течение дня. Отмечает повышение температуры тела до 37,4-37,6°C (максимум 38,6°C) к 15:00 после длительной нагрузки на суставы (ходьба), температура нормализуется после приема napроксена и парацетамола. За последний месяц похудел на 3 кг при сохраненном аппетите. Считает себя больным с 01.08.2018г, когда утром после подъема с постели отметил гиперемию, отечность и гипертермию голеностопных суставов с нарастанием болевого синдрома в них. Катаральных явлений, болей в горле не отмечал. На следующий день повысилась температура тела до 37,4°C, появилась инъецированность сосудов склер. Обратил-

ся за помощью по месту медицинского обслуживания 03.08.2018г, наблюдался с диагнозом ОРВИ, получал анаферон, без эффекта.

В связи с инъецированностью сосудов склер направлен на консультацию к офтальмологу, который выставил диагноз: эписклерит обоих глаз. С 06.08.2018г по рекомендации терапевта получал амоксициллин. В анализах от 07.08.2018г: СОЭ 30 мм/ч, лейкоциты $8,4 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,19 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 129 г/л, сегментоядерные нейтрофилы 79,1%, лимфоциты 15,6%, моноциты 5,3%, тромбоциты $263 \times 10^9/\text{л}$.

Консультирован ревматологом 08.08.2018г, по рекомендации которого обследован 10.08.2018г: ПЦР на HLA-B27, РПГА на иерсинии, сальмонеллы и шигеллы, ПЦР на хламидии, микоплазмы и уреаплазмы, ИФА на гепатиты В, С, ВИЧ отрицательны; антистрептолизин-О 70,7 Ед/мл, КФК 95 Ед/мл. УЗИ внутренних органов от 10.08.2018г: эхопатологии не выявлено. ЭХО-КГ от 16.08.2018г: размеры камер сердца в пределах нормы, клапанный аппарат без особенностей, сократимость левого желудочка удовлетворительная, фракция выброса 75%. По рекомендации ревматолога принимает napроксен при повышении температуры тела. Состояние без выраженного улучшения, сохраняется субфебрилитет. Госпитализирован планово в ревматологическое отделение 20.08.2018г для обследования и лечения.

Объективно при поступлении: Походка шадящая. Положительный симптом бокового сжатия стоп слева. Болезненность при пальпации плюснефаланговых суставов 3-5 пальцев левой стопы. Болезненность при пальпации плантарной фасции обеих стоп, ахилловых сухожилий и точек их прикрепления к пяточным костям. Отечность ахиллова сухожилия слева. Голеностопные суставы: отечные, окружность слева 28 см, справа 27 см, болезненны при пальпации, объем движений сохранен. Коленные суставы: внешне не изменены, болезненность при пальпации в проекции суставной щели слева, объем движений не ограничен, болезненность в подколенных ямках при максимальном сгибании в обоих коленных суставах. Тазобедренные суставы: движения безболезненны, не ограничены. Мелкие суставы кистей внешне не изменены, безболезненны. Кисти в кулак сводит полностью, сила хвата кистей достаточна. Лучезапястные суставы: болезненны, не отечные, симметричные, объем движений сохранен. Локтевые и плечевые суставы безболезненны при пальпации, движения в полном объеме, безболезненны. Болезненности при пальпации паравerteбральных точек и остистых отростков не отмечает.

Данные лабораторных и инструментальных исследований

При поступлении: лейкоциты — $7,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 130 г/л,

тромбоциты — $476 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 69 мм/ч, АСТ — 15,0 Ед/л, АЛТ — 12,0 Ед/л, общий белок — 85,0 г/л, альбумины — 46,0 г/л, глюкоза — 5,3 ммоль/л, холестерин — 4,9 ммоль/л, натрий — 143,0 ммоль/л, калий — 3,9 ммоль/л, мочевины — 6,4 ммоль/л, мочевины 285 мкмоль/л, креатинин — 82,0 мкмоль/л, билирубин общий — 17,5 мкмоль/л, протромбиновое время — 13,4 сек, ПТИ — 80%, фибриноген — 7,0 г/л, ревматоидный фактор 3,0 Ед/л, Антистрептолизин-О 96,0 Ед/мл. Иммунограмма: IgA — 2,7 г/л, IgM — 0,9 г/л, IgG — 11,6 г/л, С3 — 135,4 мг/дл, С4 — 26,4 мг/дл, ЦИК — 219,3 Ед/мл, прокальцитонин тест отрицательный. Анализ мочи: желтая, прозрачная, относительная плотность — 1030 г/л, белок — 0 г/л, лейкоциты — 0-1 в поле зрения, рН — 6,0.

Клинические признаки поражения суставов обусловили необходимость использовать лучевые методы диагностики. Рентгенография стоп и кистей в прямой проекции от 21.08.2018г: костной патологии не выявлено. Рентгенография сакроилеальных сочленений от 22.08.2018г: убедительных данных за сакроилеит нет, слева субхондральный склероз. Ультразвуковое исследование коленных суставов от 21.08.2018г: признаки двустороннего гонартроза, увеличения количества синовиальной жидкости верхних и бокового заворотов с обеих сторон. Ультразвуковое исследование голеностопных суставов от 22.08.2018г: признаки тендинита боковой связки слева. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника от 27.08.2018г: Патологии спинного мозга и межпозвоночных дисков пояснично-крестцового отделов позвоночника не выявлено, периневральная арахноидальная киста на уровне S2 позвонка, данных за сакроилеит нет.

В ревматологическом отделении с момента поступления пациент получал нимесулид 100 мг 2 раза в день, с умеренным эффектом: отмечалось уменьшение болевого синдрома, сохранялся стойкий субфебрилитет с периодическим повышением температуры тела до фебрильных цифр. В связи с отсутствием эффекта от приема пероральных НПВП, высокой клинической и лабораторной активностью заболевания пациенту проведены инфузии метилпреднизолона 250 мг внутривенно капельно № 2 (23.08, 24.08.2018г) с хорошим эффектом на период введения: отмечала нормализация температуры тела, не беспокоили боли в суставах, уменьшилась их отечность.

Появившаяся 28.08.2018г на латеральной поверхности правой голени резко болезненная при пальпации узловатая эритема позволила заподозрить синдром Лефгрена. Для обнаружения третьего компонента характерной триады 29.08.2018г была проведена КТ органов грудной полости. Заключение: легкие воздушны. Плотность легочной ткани — 850 НУ. Легочный рисунок незначительно усилен за счет перибронхиального фиброза и интерстиция. Бронхи проходимы, без признаков ло-

кального расширения; стенки бронхов уплотнены. В обоих легких (преимущественно в верхних отделах) визуализируются перилимфатические очаги размерами 2-3 мм, частично сливающиеся между собой. Корни легких структурны, несколько расширены за счет лимфоузлов. Плевра и междолевые щели не изменены. Лимфатические узлы: парааортальные, паратрахеальные, бифуркационные, перибронхиальные, бронхопульмональные увеличены до 12-13 мм по короткой оси. Заключение: КТ — признаки саркоидоза 2 ст., легочно-медиастинальная форма.

С 31.08.2018г в связи с возобновлением болей в суставах, субфебрилитетом, расценёнными, как внелегочные проявления саркоидоза, назначен метилпреднизолон внутрь в дозе 8 мг/сут. Пациент выписан 10.09.2018г с улучшением: значительно уменьшились боли в суставах, спала отечность голеностопных суставов. Сохранялся субфебрилитет. С диагнозом «Саркоидоз 2 стадии. Синдром Лефгрена» направлен в Республиканскую клиническую туберкулезную больницу с целью исключения туберкулезной инфекции и подтверждения диагноза, где была выполнена видеоассистированная торакоскопическая биопсия лимфоузлов средостения. Гистологическое исследование: субтотальное замещение ткани лимфатического узла эпителиоидно-клеточными гранулёмами с гигантскими клетками Пирогова-Лангханса, без признаков некроза, имеют так называемый «штампованный вид». По периферии многих гранулём явления кольцевидного фиброза. Заключение: данная гистокартина в большей степени соответствует саркоидозу.

При выписке пациенту рекомендовано: терапия пероральными глюкокортикоидами и антиоксидантами под наблюдением пульмонолога, наблюдение терапевта по месту жительства, СКТ органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости через 6 месяцев.

Заключение

В представленном клиническом наблюдении молодой человек обратился в клинику с поражением преимущественно голеностопных суставов, что в сочетании с появившейся позднее узловатой эритемой на голени согласуется с данными других авторов. Проспективное когортное исследование пациентов с недавним артритом показало, что наличие симптомов менее двух месяцев, симметричный артрит голеностопных суставов и возраст менее 40 лет имели высокую чувствительность (85%) и специфичность (99%) при саркоидном артрите. Следовательно, следующий шаг в диагностическом поиске у молодого человека с острым, двусторонним артритом голеностопных суставов с или без болезненных красных узелков на голени представляет

собой использование лучевых методов диагностики для выявления внутригрудной лимфаденопатии [4], что и было выполнено у нашего пациента.

Пациент был выписан со значительным улучшением самочувствия, однако использованную тактику лечения не следует рекомендовать для широкого применения. При выборе метода лечения пациента с саркоидозом необходимо осторожно относиться к системным глюкокортикостероидам (СГКС), так как согласно литературным данным, у пациентов с синдромом Лефгрена, получавших СГКС рецидивирующее течение заболевания встречалось на 33,3 % чаще, чем у тех, кто не получал эти препараты [5]. Молодой возраст, острое начало заболевания, наличие синдрома Лефгрена являются благоприятными прогностическими факторами саркоидоза у данного пациента [6].

Список литературы/ References:

1. Терпигорев С.А., Эль Зейн Б.А., Верещагина В.М. и др. Саркоидоз и проблемы его классификации. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012; 67(5): 30-37; Terpigorev S.A., El-Zein B.A., Vereshagina V.M., Paleev N.R. et al. Sarcoidosis: problems in classification. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2012; 67(5): 30-37 [In Russian];
2. Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Clinical Characteristics of Sarcoid Arthropathy: A Population-Based Study. Arthritis Care and Research. 2016; 5: 695-699;
3. Abril A., Cohen M.D. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. Current opinion in rheumatology. 2004; 1: 51-55;
4. Visser H., Vos K., Zanelli E., et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. Annals of the Rheumatic Diseases. 2002; 6: 499-504;
5. Визель И.Ю., Визель А.А. Особенности состояния больных саркоидозом с синдромом Лефгрена при их выявлении и при различных вариантах лечения и наблюдения. Практическая пульмонология. 2016; 1: 44-49; Vizel I.Yu., Vizel A.A. Features of the condition of patients with sarcoidosis with Lefgren's syndrome when they are detected and with various treatment and observation options. Practical pulmonology 2016; 1: 44-49;
6. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций (Часть II. Диагностика, лечение, прогноз). Вестник современной клинической медицины. 2014; 7(5): 73-80; Chuchalin A.G., Vizel A.A., Ilkovich M.M. et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis: summary of federal conciliative clinical recommendations (Part II. Diagnosis, Treatment, Prognosis). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2014; 7(5): 73-80 [In Russian].

Зав. кафедрой фтизиопульмонологии
Казанского государственного медицинского университета,
доктор мед. наук, профессор Визель А.А.

КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ «СИНДРОМ ЛЕФГРЕНА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ»

Комментарий, написанный после прочтения статьи, может показаться негативным и излишне строгим. Но это далеко не так. Цель комментария — рассмотреть логику действий для того, чтобы в подобных случаях врач руководствовался современными знаниями о саркоидозе. В России издана серия монографий по саркоидозу, подготовлены национальные клинические рекомендации, где достаточно чётко представлены алгоритмы диагностики и лечения этого заболевания. Но в условиях реальной клинической практики ведение больных саркоидозом проходит не исходя из этих положений, а на основании интуиции врача, встретившегося с таким пациентом.

Представленный случай представляет большой практический интерес по ряду причин. Во-первых, за последние годы возросло число случаев саркоидоза (вероятно, как за счёт реального роста, так и за

счёт улучшения диагностики). Во-вторых, клинические проявления саркоидоза очень многообразны, и среди них острые формы — синдром Лёфгрена и синдром Хеерфордта-Вальденстрёма — сопровождаются наибольшими диагностическими и лечебными заблуждениями, и в-третьих — отношение к применению системных глюкокортикостероидов в ревматологии и в лечении саркоидоза неравнозначно и имеет различные последствия.

Диагностический путь, который прошёл пациент в данном наблюдении, как и последовательность применения лекарственных средств, достаточно типичны.

Как отмечено в наблюдении, до постановки первого диагноза пациент уже принимал напроксен и парацетамол в связи с суставным синдромом, и достигал облегчения состояния.

Первым диагнозом стала ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция. При этом авторы отметили, что у больного не было катаральных явлений, боли в горле, ринита, кашля, то есть респираторных симптомов не было. Симптомокомплекс включал в себя субфебрильную температуру, суставной синдром и инъектированность сосудов склер. Больному был назначен анаферон — препарат, симулирующий гуморальный и клеточный иммунный ответ, влияющий на систему эндогенных интерферонов и сопряжённых с ними цитокинов, индуцирующий образование эндогенных «ранних» интерферонов. Авторы отметили, что клинического ответа — улучшения состояния — на это лечение не последовало. Следует заметить, что описанный механизм действия этого иммуномодулятора отчасти совпадает с этапами патогенеза саркоидоза. В литературе многократно описана саркоидная реакция у больных, получающих интерфероны. Не исключено, что применение иммуномодулятора могло сыграть негативную роль в дальнейшем прогрессировании симптомов.

Назначение офтальмологом аминопенициллина в связи с диагностированным эписклеритом соответствовало, вероятно, алгоритмам действий в практике глазных болезней. Эффект препарата в описании случая не представлен. Какого-либо влияния на течение саркоидоза амоксициллин оказать не мог. По крайней мере, в литературе нет данных о влиянии аминопенициллинов на течение саркоидоза.

На следующем этапе ревматолог тщательно обследовал пациента по многим направлениям, кроме респираторного и фтизиатрического. В отношении назначенного нимесулида представлена противоречивая информация. Отмечено, что препарат обеспечил уменьшение болевого синдрома, но не устранил подъёмы температуры тела. В ревматологической клинике оценили эти изменения, как отсутствие эффекта и, не проводя дальнейших исследований (той же флюорографии, как минимум, поиска инфекционной причины лихорадки), больному были назначены системные глюкокортикостероиды внутривенно в высокой дозировке. Возникает вопрос: каковы показания к внутривенному введению больному, способному принимать препараты per os? Почему до назначения такой сильной иммуносупрессивной терапии не было проведено лучевое исследование лёгких госпитализируемому температурающему пациенту?

Авторы оценивают эффект стероидов, как быстрый и положительный — исчезла артралгия, нормализовалась температура. Но через 4 дня после двух

вливаний метилпреднизолона у больного возникла узловатая эритема. То есть стероиды не абортировали патологический процесс. Появление узловатой эритемы навело врачей на мысль о синдроме Лёфгрена и была проведена рентгеновская компьютерная томография, выявлена внутригрудная лимфаденопатия и ограниченная диссеминация. Пациенту вновь назначен системный глюкокортикостероид. На фоне этой иммуносупрессивной терапии пациент был направлен в противотуберкулёзное учреждение для проведения видеоассистированной торакоскопической биопсии. Возникает вопрос, была ли возможность такого больного направить на биопсию в нетуберкулёзное учреждение, не подвергая его неоправданному риску инфицирования? Если изначально шла речь о диагнозе саркоидоз, то направление его в противотуберкулёзное учреждение не логично, VIII группа диспансерного наблюдения больных саркоидозом в противотуберкулёзных учреждениях была упразднена в России в 2002 году. Если было подозрение на туберкулёзную природу поражения, то почему были назначены системные стероиды без начального фтизиатрического обследования? Никаких сведений о проведении кожных туберкулиновых проб или ПЦР-диагностики до назначения гормонов в описании случая мы не находим.

Последующая рекомендация длительного применения системных глюкокортикостероидов соответствует положениям международного соглашения 1999 года (Statement on sarcoidosis) и Российским клиническим рекомендациям, поскольку только длительное применение преднизолона или его аналогов позволяет достичь излечения или стойкой ремиссии. Но те же документы не относят синдром Лёфгрена к показаниям к стероидной терапии. Рекомендация последующего контрольного обследования через 6 месяцев также не соответствует этим документам. Необходима ранняя (3 месяца) оценка эффекта гормональной терапии, чтобы в случае отсутствия эффекта перейти на альтернативные препараты, не подвергая риску развития синдрома Иценко-Кушинга и других последствий длительного применения гормонов коры надпочечников.

Представленный случай имеет большую практическую значимость, следует выразить благодарность авторам за его описание. Публикация свидетельствует о необходимости повышения знаний о саркоидозе у врачей различных специальностей. Это приобретает особое звучание в настоящее время, когда основным руководящим документом для врачей становятся клинические рекомендации.

**П.С. Никитенко*, С.А. Горячева, С.В. Никитенко,
С.Д. Дмитриенко, Д.С. Собко**

Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Россия

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ У БОЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ С ВТОРИЧНЫМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

P. S. Nikitenko*, S. A. Goryacheva, S. V. Nikitenko, S. D. Dmitrienko, D. S. Sobko

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russia

ISCHEMIC STROKE IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Резюме

В статье приводится клинический случай, особенностью которого является развитие ишемического инсульта у пациентки с системной красной волчанкой вследствие вторичного антифосфолипидного синдрома вне клинических признаков активности системной красной волчанки. Системная красная волчанка — немодифицируемый фактор риска ишемического инсульта.

Ключевые слова: факторы риска, ишемический инсульт, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 18.04.2019 г.

Принята к публикации 19.06.2019 г.

Для цитирования: Никитенко П.С., Горячева С.А., Никитенко С.В. и др. ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ У БОЛЬНОЙ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ С ВТОРИЧНЫМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(4): 313-315. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-313-315

Abstract

The article presents a clinical case of an onset of antiphospholipid syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus and ischemic stroke. Systemic lupus erythematosus is a non-modifiable risk factor for ischemic stroke.

Key words: risk factors, ischemic stroke, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 18.04.2019 г.

Accepted for publication on 19.06.2019 г.

For citation: Nikitenko P.S., Goryacheva S.A., Nikitenko S.V. et al. ISCHEMIC STROKE IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(4): 313-315. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-313-315

АД — артериальное давление, АФС — антифосфолипидный синдром, ИИ — ишемический инсульт, СКВ — системная красная волчанка

*Контакты: Павел Сергеевич Никитенко, e-mail: amurdoctor1690@gmail.com

*Contacts: Pavel S. Nikitenko, e-mail: amurdoctor1690@gmail.com

Основными причинами ишемических инсультов (ИИ) принято считать артериальную гипертензию, атеросклероз, сердечную патологию, сахарный диабет. Однако иногда ключевую роль в развитии «сосудистой катастрофы» могут играть более редкие причины, например аутоиммунные заболевания.

Системная красная волчанка (СКВ) — это системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов. Ниже приводится клинический случай, особенностью которого является развитие ИИ вследствие вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС), вне клинических признаков активности СКВ.

Больная А, 48 лет, поступила с жалобами на выраженную слабость в левых конечностях, нарушение четкости речи. «Классических» сосудистых факторов риска (курение, злоупотребление алкоголем, гиперхолестеринемия и другие) выявить не удалось. Из анамнеза известно, что больная А. длительное время страдает СКВ, по поводу которой принимает преднизолон в суточной дозе 2,5 мг в течение последних 8 лет. Ранее тромботических эпизодов не было. Кроме того, для коррекции артериального давления (АД) принимает диротон в дозе 2,5 мг 1 раз в день. Перепады АД стали беспокоить на фоне приема глюкокортикостероидов. Максимальное АД 140/90 мм рт.ст. Со слов больной, в середине дня почувствовала себя плохо, попытавшись встать, упала, не сумев удержать равновесие. Очевидцами вызвана бригада скорой медицинской помощи, госпитализирована в неврологическое отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения. При поступлении состояние тяжелое. Соматически компенсирована. АД — 160/90 мм рт.ст. Пульс 68 ударов в минуту. Частота дыхания 18 в минуту. В неврологическом статусе — сознание ясное. Со стороны черепно-мозговой иннервации определяется сглаженность носогубной складки слева, девиация языка влево. Отсутствие движений в левых конечностях. Анизорефлексия, S > D. Положительны патологические рефлексы (кистевой Россолимо, Бабинского) слева. В остальном — без особенностей. По данным лабораторных методов обследования выявлены следующие изменения: гемоглобин 111 г/л, гематокрит 32,7%, тромбоциты $128 \times 10^9/\text{л}$, фибриноген 5,4 г/л, СОЭ 20 мм/ч. Антикоагулянты волчаночного типа: результат сомнительный НО=1,2 (норма <1,2) в подтверждающем тесте; АТ к ДНК обнаружены КП 163,5 (в норме до 25), АТ к кардиолипину 50,38 (норма до 10 ЕД/мл). ЭКГ: ритм синусовый, повышена нагрузка на левый желудочек, диффузные изменения в миокарде. Спиральная компьютерная томография головного мозга — выявлено нарушение мозгового кровообращения ишемического характера в правой теменной, лобной и височной долях. По результа-

там дуплексного сканирования брахиоцефальные артерии проходимы, дополнительных образований в просветах артерий не выявлено. В связи с закрытыми ультразвуковыми «височными окнами» исследование интракраниальных артерий невозможно. По данным эхокардиографии без особенностей, фракция выброса 64%. Проведен консилиум, выставлен диагноз: «Системная красная волчанка, хроническое течение, активность III, с поражением кожи, сосудов, печени, желудочно-кишечного тракта, почек, нервной системы, суставов, сердца. Вторичный антифосфолипидный синдром с поражением центральной нервной системы. Ишемический инсульт в бассейне правой средней мозговой артерии. Легкая дизартрия. Левосторонняя гемиплегия». Мультисистемное поражение органов и систем имели место при предыдущих обострениях СКВ и взяты из медицинской документации больной. Проведена пульс-терапия: р-р преднизолона 1000 мг № 3 с последующим переходом на таблетированную форму 60 мг в сутки, р-р циклофосфида 1000 мг № 1, назначена антиагрегантная терапия — кардиомагнил 75 мг по 1 таблетке в сутки. За время пребывания больной в отделении: в неврологическом статусе без положительной динамики с сохранением левосторонней гемиплегии. Спустя 6 недель было проведено повторное лабораторное обследование крови — антитела к фосфолипидам 53,48 ЕД/мл, антитела к кардиолипину 65,16 ЕД/мл.

Согласно американской ревматологической ассоциации SLICC SLE 2012 года из поражений центральной нервной системы при СКВ включены судороги и психоз. В то же время СКВ с текущим вторичным АФС намного чаще (в 20-30% случаев) осложняется ИИ или преходящим нарушением мозгового кровообращения [4]. АФС — это клинко-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся образованием антител к собственным фосфолипидам в сочетании с аутоиммунным поражением систем и органов, чаще всего в виде венозных и артериальных тромбозов любой локализации, акушерской патологии (внутриутробная гибель плода, выкидыши, аборт) и тромбоцитопении. В основе окклюзии при АФС лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия. Кроме того, СКВ и АФС являются собственными факторами риска более раннего дебюта ИИ. Это связано с дополнительными факторами риска, которые характерны для данной патологии — иммунопатологическое повреждение сосудов, персистенция в крови иммунных комплексов, специфическая медикаментозная терапия (глюкокортикостероиды, гидроксихлорохин, циклофосфамид). Ряд проведенных исследований показал более ранний дебют цереброваскулярных болезней у больных СКВ, чем у контрольной здоровой группы [2, 3]. Также отмечается склонность к рецидивированию ИИ, что имело место у нашей пациентки спустя год, в бассейне левой средней мозговой артерии с формированием очага в теменно-височной доле с развитием субто-

тальной сенсомоторной афазии, не смотря на прием антиагрегантов, антикоагулянтов и поддерживающей дозы преднизолона.

Таким образом, развитие инсульта у больных СКВ может быть обусловлено вторичным АФС и требует исследование АТ к фосфолипидам классов IgG, волчаночного антикоагулянта и определения активности заболевания с исследованием антинуклеарных антител и антител к двуспиральной ДНК. Для профилактики цереброваскулярных заболеваний при СКВ необходимо проводить коррекцию факторов риска (уровень активности СКВ, дислипидемия, артериальную гипертензию) с целью профилактики тромботических осложнений назначения антикоагулянтов и антиагрегантов.

Список литературы/ References:

- 1 Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте. Журнал невропатологии и психиатрии. 1997; 6: 59-65.
Kalashnikova L.A., Nasonov E.L., Aleksandrova E.N. et al. Antibodies to phospholipids and ischemic disorders of the cerebral circulation at a young age. Journal of Neuropathology and Psychiatry. 1997; 6: 59-65 [in Russian].
- 2 Roman M.J., Shanker B.A., Davis A. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. The New England Journal of Medicine. 2003; 349: 2399-2406.
- 3 Vlachoyiannopoulos P.G., Kanellopoulos P.G., Ioannidis J.P. A. et al. Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2003; 42: 645-651.

Антифосфолипидный синдром (АФС) — симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальный и/или венозный), акушерскую патологию (чаще синдром потери плода) и связан с синтезом антифосфолипидных антител (аФЛ): антикардиолипиновых антител (аКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к b2-гликопротеину I (анти-b2-ГП I). АФС является моделью аутоиммунного тромбоза и относится к приобретенным тромбофилиям.

Особого внимания требуют молодые пациенты с инсультами, у которых более чем в 18% случаев выявляются аФЛ в крови (Калашникова Л.А.). Некоторые аФЛ-позитивные больные могут иметь клинические проявления, сходные с рассеянным склерозом, которые являются следствием множественных церебральных инфарктов, подтвержденных методами нейровизуализации (МРТ). Подобный тип повреждения ЦНС отмечается при рассеянном склерозе и церебральной аутоиммунно-доминирующей артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией. Этим пациентам необходимо тщательно расспрашивать о наличии в семьях родственников с инсультами и деменцией в молодом возрасте. При исследовании аутопсий подобных случаев находят множественные глубокие мелкие инфаркты мозга и диффузную лейкоэнцефалопатию. Данный генетический дефект сцеплен с 19-й хромосомой.

Таблица 1. Диагностические критерии АФС

Клинические критерии:	
1. Сосудистый тромбоз	Один или более клинических эпизодов артериального, венозного или тромбоз мелких сосудов в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием или морфологически, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено без наличия значительного воспаления сосудистой стенки.
2. Патология беременности	а) один или более случаев внутриутробной гибели морфологически нормального плода после 10 недель гестации (нормальные морфологические признаки плода документированы на УЗИ или непосредственным осмотром плода) или б) один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 недель гестации из-за выраженной преэклампсии или эклампсии, или выраженной плацентарной недостаточности или в) три или более последовательных случаев спонтанных аборт до 10 недель гестации (исключение — анатомические дефекты матки, гормональные нарушения, материнские или отцовские хромосомные нарушения)
Лабораторные критерии	
1. Антитела к кардиолипину IgG или IgM изотипов, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течение 12 нед, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.	
2. Антитела к b2-гликопротеину I IgG и/или IgM изотип, выявляемые в сыворотке в средних или высоких титрах, по крайней мере, 2 раза в течении 12 нед, с помощью стандартизованного иммуноферментного метода.	
3. Волчаночный антикоагулянт в плазме, в двух или более случаях исследования с промежутком не менее 12 недель, определяемый согласно рекомендациям Международного Общества Тромбозов и Гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипид-зависимым антителам)	
а) удлинение времени свертывания плазмы в фосфолипид-зависимых коагулологических тестах: АПТВ, КВС, протромбиновое время, тесты с ядами Рассела, текстариновое время	
б) отсутствие коррекции удлинения времени свертывания скрининговых тестов в тестах смешивания с донорской плазмой	
в) укорочение или коррекция удлинения времени свертывания скрининговых тестов при добавлении фосфолипидов	
д) исключение других коагулопатий, как, например ингибитора VIII фактора свертывания крови или гепарина (удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови)	

Примечание. Определенный АФС диагностируется при наличии одного клинического и одного серологического критерия. АФС исключается, если менее 12 недель или более 5 лет выявляются аФЛ без клинических проявлений или клинические проявления без аФЛ. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключает АФС. Больные должны быть стратифицированы с а) наличием и б) отсутствием факторов риска тромбозов. В зависимости от позитивности по аФЛ рекомендовано разделять больных АФС по следующим категориям: 1. выявление более одного лабораторного маркера (в любой комбинации); 2. Только ВА; 3. Только аКЛ; 4. Только антитела к b2-гликопротеину I.

Решетняк Т.М. Федеральные клинические рекомендации по лечению Антифосфолипидного синдрома. 2013 г.

Е.В. Яковлева*¹, О.С. Лобанова¹, Е.В. Жукова², С.П. Елисеева²

¹— ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии лечебного факультета, Саратов, Россия

²— ГУЗ «Саратовская областная клиническая больница», Саратов, Россия

ФЕОХРОМОЦИТОМА С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

E. V. Yakovleva*¹, O. S. Lobanova¹, E. V. Zhukova², S. P. Eliseeva²

¹— State Educational Institution of Higher Professional Education «Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky» under the Ministry of Health of the Russian Federation, Hospital Therapy of Medical Department, Saratov, Russia

²— SIH «Saratov Regional Clinical Hospital», Saratov, Russia

CASE OF PHEOCHROMOCYTOMA WITH PERMANENT HYPERTENSION

Резюме

Феохромоцитома — опухоль из хромаффинной ткани, продуцирующая большое количество биологически-активных веществ (адреналин, норадреналин, дофамин), клинически проявляющаяся синдромом артериальной гипертензии и многообразными метаболическими расстройствами. Диагноз феохромоцитомы нередко устанавливается посмертно. Одной из причин несвоевременной диагностики хромаффинных опухолей является многообразие клинических масок заболевания. В терапевтической практике целенаправленный поиск феохромоцитомы проводится в основном при пароксизмальной артериальной гипертензии. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с феохромоцитомой с постоянной формой артериальной гипертензии. У пациентки К., 37 лет, обратившейся в женскую консультацию при сроке беременности 8 недель, выявлено повышение АД до 220 и 150 мм рт.ст. Единственной жалобой больной было ухудшение зрения в течение 3 месяцев. Также она заметила снижение массы тела на 4 кг за последние полгода. В ходе стационарного обследования выявлены ретинопатия, гипертрофия левого желудочка, образование правого надпочечника, нарушение углеводного обмена. Проведено прерывание беременности по медицинским показаниям. Проводимая антигипертензивная терапия включала доксазозин 0,4 мг, метопролол 100 мг, моксонидин 0,4 мг в сутки. На фоне приема препаратов достигнуто снижение артериального давления до 130 и 90 мм рт.ст. Наличие артериальной гипертензии и образования надпочечника, сопровождающихся развитием быстро прогрессирующей ретинопатии, метаболическими нарушениями определяло необходимость первоочередного поиска феохромоцитомы. Компьютерная томография органов брюшного пространства с контрастным усилением препаратом сканлюкс подтвердила наличие опухоли правого надпочечника размерами 60×73×70 мм. Содержание норметанефринов в моче в 5,5 раз превышало нормальные значения. С учетом злокачественного течения АГ и отягощенного семейного анамнеза (сестра внезапно умерла от кровоизлияния в головной мозг) дополнительно выполнена магнитно-резонансная ангиография сосудов головного мозга. На серии ангиограмм выявлена фузиформная аневризма правой внутренней сонной артерии. Проведена лапароскопическая адреналэктомия справа. При гистологическом исследовании выявлен выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, инвазия опухолевых клеток в фиброзную капсулу, что не исключает злокачественный характер заболевания. Период дальнейшего наблюдения за больной составил 8 месяцев. Отмечена стойкая нормализация артериального давления и углеводного обмена, прибавка массы тела на 3,5 кг. Данные проведенной компьютерной томографии органов брюшного пространства и определения метанефринов мочи позволили исключить рецидив заболевания.

Ключевые слова: феохромоцитома, артериальная гипертензия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 03.04.2019 г.

Принята к публикации 19.06.2019 г.

Для цитирования: Яковлева Е.В., Лобанова О.С., Жукова Е.В. и др. ФЕОХРОМОЦИТОМА С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. Архив внутренней медицины. 2019; 9(4): 316-322. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-316-322

*Контакты: Елена Викторовна Яковлева, e-mail: elenaviktorova@yandex.ru

*Contacts: Elena V. Yakovleva, e-mail: elenaviktorova@yandex.ru

Abstract

Pheochromocytoma is a tumor of chromaffin tissue that produces a large amount of biologically active substances (adrenaline, noradrenaline, dopamine), clinically manifested by hypertension and various metabolic disorders. Quite often the diagnosis is made only after autopsy. One of the reasons for late diagnosis is a great number of different clinical masks of the disease. Usually pheochromocytoma is suspected in patients with paroxysmal hypertension. We present a 37-year-old pregnant female (week 8 of pregnancy) with pheochromocytoma and permanent hypertension and sustained elevation of blood pressure up to 220/150 mm Hg. Her only complaint was vision disorder that started 3 months ago. Also, she noted a weight loss of 4 kg over the last 6 months. Retinopathy, left ventricle hypertrophy, tumor of right adrenal gland and glucose level disorders were revealed. Pregnancy was terminated for medical reasons. The patient took combination of doxazosin 0.4 mg, metoprolol 100 mg and moxonidin 0.4 mg per day and blood pressure was normalized to 130/90 mm Hg. Due to hypertension and tumor of right adrenal gland that are accompanied by retinopathy and metabolic disorders, pheochromocytoma was suspected. Contrast-enhanced computed tomography confirmed the tumor (60×73×70 mm) of right adrenal gland. Urinary normetanephrine level was 5.5 times higher than the norm. Magnetic resonance angiography of cerebral vessels was done because of malignant hypertension and family history (the patient's sister had died of cerebral hemorrhage). Fusiform aneurysm of right internal carotid artery was revealed. The patient underwent laparoscopic resection of right adrenal gland. Histologic examination: pronounced cellular and nuclear polymorphism, invasion of tumor cells into a fibrous capsule, which does not exclude the malignant nature of pheochromocytoma. Follow-up period lasted for 8 months and was characterized by normalization of blood pressure, glucose level and weight gain of 3.5 kg. Computed tomography of retroperitoneal space and normal urinary metanephrine tests revealed no recurrent pheochromocytoma.

Key words: *pheochromocytoma, hypertension*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 03.04.2019

Accepted for publication on 19.06.2019

For citation: E.V. Yakovleva, O.S. Lobanova, E.V. Gskova, S.P. Eliseeva et al. CASE OF PHEOCHROMOCYTOMA WITH PERMANENT HYPERTENSION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(4): 316-322. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-316-322

АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЭКГ — электрокардиограмма

Феохромоцитома — опухоль из хромоаффинной ткани, продуцирующая большое количество биологически-активных веществ (адреналин, норадреналин, дофамин), клинически проявляющаяся синдромом артериальной гипертензии (АГ) различной степени выраженности и многообразными метаболическими расстройствами. Распространенность феохромоцитомы среди больных АГ не превышает 1%, пик заболеваемости приходится на 30-50 лет [1, 2]. У трети пациентов с хромоаффинными опухолями причиной заболевания является наследственная мутация [1, 5]. Диагноз феохромоцитомы нередко устанавливается посмертно [1, 3]. В тоже время пациенты с феохромоцитомой относятся к той редкой категории больных АГ, у которых при своевременном выявлении и оказании эффективной лечебной помощи может быть достигнуто выздоровление. Одной из основных причин поздней диагностики хромоаффинных опухолей является многообразие клинических масок заболевания [3]. Сочетание симптомов и их выраженность даже у одного пациента может существенно различаться. Мы наблюдали больную с феохромоцитомой, у которой при одной и той же степени повышения АД могли полностью отсутствовать какие-либо симптомы, могла наблюдаться только брадикардия с желудочковой бигеминией либо желудочковая пароксизмальная тахикардия с эпизодами фибрилляции желудочков или развивался криз с яркими проявлениями в виде мышечной дрожи,

профузного пота, страха смерти, ощущения удушья, тошноты и рвоты [4]. Среди причин гиподиагностики следует отметить и недостаточную осведомленность врачей о разнообразных проявлениях заболевания. В клинической практике целенаправленный поиск феохромоцитомы проводится в основном при наличии пароксизмальной АГ. Однако при хромоаффинных опухолях возможен вариант постоянной АГ [3]. Представление о возможности малосимптомного течения опухолей надпочечников расширилось в последние десятилетия, что связано с активным внедрением в практику визуализирующих методик. Согласно последним данным, у 4–5% пациентов, подвергшихся радиологической визуализации, выявляется инциденталом надпочечника (от английского incidental — случайный) — объемное образование размером более 1 см в диаметре, обнаруженное случайно и требующее нозологической конкретизации [5]. Примерно у 5% пациентов с инциденталом надпочечника диагностируется феохромоцитома [2]. При всем совершенствовании и увеличении доступности инструментальных методов обследования сохраняет актуальность своевременность начала диагностического поиска хромоаффинных опухолей при обращении больных к врачам первичного звена. В связи с этим представляется интересным клиническое наблюдение пациентки с феохромоцитомой с постоянной формой АГ, выявленной при обращении к врачу по другой причине.

Пациентка К., 37 лет, обратилась в женскую консультацию при сроке беременности 8 недель. Во время первичного осмотра зафиксировано повышение АД до 220/150 мм рт.ст., что послужило поводом для госпитализации в кардиологическое отделение ГУЗ «Саратовская областная клиническая больница». При сборе анамнеза установлено, что основной жалобой больной было ухудшение зрения в течение последних 3 месяцев. Также больная заметила снижение массы тела на 4 кг за полгода, чему не придавала особого значения. Настоящая беременность третья, во время предыдущих двух беременностей в возрасте 20 и 28 лет АД не повышалось. Родоразрешение проводилось кесаревым сечением по акушерским показаниям (узкий таз). При ежегодном прохождении профилактического медицинского осмотра (работала воспитателем в детском саду) повышения АД не наблюдалось. Последнее измерение АД выполнено год назад. Уточнение данных о наследственных заболеваниях было затруднено, так как сведений о родителях нет; пациентка росла и воспитывалась в интернате с пятилетнего возраста. Известно, что родная сестра умерла внезапно в возрасте 37 лет от кровоизлияния в головной мозг. Употребление алкоголя, лекарственных препаратов отрицает. Курила с 29 до 36 лет. При осмотре состояние относительно удовлетворительное. Рост 147 см, вес 50 кг, индекс массы тела 23,14 кг/м². Кожный покров чистый, обычной окраски и влажности. Опорно-двигательный аппарат без патологии. Верхушечный толчок пальпируется в 5 межреберье по левой срединно-ключичной линии, совпадает с левой границей относительной сердечной тупости. Тоны сердца ритмичные, ясные. Частота пульса 82 в минуту. АД на правой руке 220/130 мм рт.ст., АД на левой руке 210/125 мм рт.ст. При осмотре дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной, нервной системы патологии не выявлено. Щитовидная железа при пальпации мягко-эластической консистенции, не увеличена, узловые образования не пальпируются. При поступлении больной назначены метилдопа 1000 мг с последующим увеличением суточной дозы до 2000 мг в сутки и метопролол 50 мг в сутки. На фоне приема препаратов на третий день АД снизилось до 150/90 мм рт.ст.

В общем анализе крови гемоглобин 134 г/л, эритроциты $4,24 \times 10^{12}$ г/л, лейкоциты $9,9 \times 10^9$ г/л, тромбоциты 293×10^9 г/л, повышение СОЭ до 30 мм в час. В биохимическом анализе крови отмечено повышение глюкозы крови натощак до 6,4 ммоль/л, гликированного гемоглобина до 6,0%, холестерина до 6,0 ммоль/л, С-реактивного протеина до 30 мг/л. Содержание креатинина, мочевины, электролитов, общего белка, альбуминов, билирубина, активность аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы сыворотки крови в пределах нормальных значений. В общем анализе мочи выявлена протеинурия 0,15 г/л. Суточная протеинурия составила 1,57 г/л, при повторном определении отрицательная.

На ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с частотой 67 в минуту, электрическая ось сердца полугоризонтальная. По данным эхокардиографии размеры полостей сердца, глобальная сократимость миокарда левого желудочка в пределах нормы, ФВ 59,8 % по Симпсону. Концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка: масса миокарда 142 г, индекс массы миокарда левого желудочка 142 г/м², толщина задней стенки левого желудочка 1,23 см, межжелудочковой перегородки 1,14 см. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по релаксационному типу, имеются ложные хорды в верхушечной области левого желудочка. Результаты суточного мониторирования артериального давления выявили изменение суточного профиля АД по типу «нондиппер», повышение вариабельности САД. В дневные часы среднее САД составило 224 мм рт.ст., среднее ДАД — 132 мм рт.ст.; в ночные часы среднее САД — 234 мм рт.ст., среднее ДАД — 135 мм рт.ст.

При ультразвуковом исследовании щитовидной железы патологии не выявлено. Данные ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек: деформация желчного пузыря; положение, размеры, эхогенность почек в пределах нормы. В проекции правого надпочечника образование повышенной эхогенности 63×52 мм. При дуплексном исследовании почечных артерий гемодинамически значимого нарушения кровотока по общим почечным артериям не выявлено, индексы резистентности в норме. Офтальмологом диагностирована нейроретинопатия обоих глаз, снижение остроты зрения на оба глаза до 0,8. При повторном осмотре через 4 дня отмечена отрицательная динамика: снижение остроты зрения правого глаза до 0,7, левого глаза до 0,6; увеличение количества штрихообразных кровоизлияний, плазморрагий, экссудатов в макуле, увеличение числа новообразованных сосудов на диске зрительного нерва. С учетом АГ 3 стадии с развитием быстро прогрессирующей ретинопатии и гипертрофии левого желудочка, образования правого надпочечника решением консилиума пациентке предложено прерывание беременности по медицинским показаниям. При сроке беременности 8 недель выполнено инструментальное выскабливание полости матки. После аборта пациентка оценивала свое самочувствие как удовлетворительное, единственной жалобой оставалось снижение зрения. Наличие злокачественной АГ и образования надпочечника, сопровождающихся метаболическими нарушениями, определяло необходимость первоочередного поиска феохромоцитомы. С учетом этого была изменена антигипертензивная терапия: отменен препарат метилдопа (препарат противопоказан при феохромоцитоме), назначены доксазозин 0,4 мг, метопролол 100 мг, моксонидин 0,4 мг в сутки. Комбинированная антигипертензивная терапия позволила поддерживать САД в пределах 125–135 мм рт.ст., ДАД — 90–95 мм рт.ст. Проведенная ортостатическая проба показала положительный результат: при переходе из горизон-

тального в вертикальное положение САД снижалось на 20 мм рт.ст. В первые сутки после аборта при отсутствии симптомов коронарной и сердечной недостаточности на ЭКГ в отведениях с V_2 по V_6 зарегистрировано появление симметричных отрицательных зубцов Т (рис. 1).

Исследование тропонинов в крови не выявило превышения нормальных значений. По данным повторно выполненного эхокардиографического исследования отрицательной динамики не было.

После выскабливания полости матки наблюдалось снижение эритроцитов до $3,74 \times 10^{12}$ г/л, гемоглобина крови до 97 г/л, тромбоцитоз 485×10^9 г/л, СОЭ 40 мм/час. В течение недели после аборта лейкоциты крови оставались в пределах нормальных значений, затем дважды появлялся кратковременный лейкоцитоз 18×10^9 г/л при отсутствии признаков какого-либо инфекционного процесса. Данные биохимического анализа крови: холестерин 6,0 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности 4,2 ммоль/л, глюкоза крови 10,6 ммоль/л, калий 4,19 ммоль/л, натрий 142 ммоль/л, креатинин 74,3 мкмоль/л, С-реактивный протеин 39,5 мг/л. Гликемический профиль: 08.00 — 5,6 ммоль/л, 13.00 — 14,9 ммоль/л, 18.00 — 11,6 ммоль/л, 22.00 — 11,2 ммоль/л. В анализах мочи отмечалась транзиторная глюкозурия, микроальбуминурия.

Исследование гормонального статуса: кортизол в 08.00 — 556 нмоль/л (норма 138-690 нмоль/л), в 18.00 — 150 нмоль/л (норма 69-345 нмоль/л); тиреотропный гормон — 2,1 МЕ/мл, трийодтиронин

свободный — 3,0 пмоль/л, тироксин свободный — 10 нмоль/л, антитела к тиреоидной пероксидазе — 66 МЕ/мл. Исследование метанефринов и норметанефринов мочи выполнено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Результаты анализа: общие метанефрины 23 мкг/сут (норма <320 мкг/сут), свободные метанефрины 90 мкг/сут (норма 1,6-192 мкг/сут), норметанефрины общие 2148,0 мкг/сут (норма <390 мкг/сут), свободные норметанефрины 111 мкг/сут (норма 7-158 мкг/сут). Таким образом, содержание общего норметанефрина превысило нормальные показатели в 5,5 раза, что подтверждало наличие хромаффинной опухоли.

С целью топической диагностики предполагаемой опухоли проведена компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства. В правом надпочечнике обнаружено патологическое мягкотканное образование размерами $57 \times 72 \times 74$ мм с неровными контурами, неоднородной структуры, без четкой границы с правой долей печени, правой почкой, нижней полой веной. Левый надпочечник не изменен. Для определения хирургической тактики лечения больной дополнительно выполнено исследование с контрастным усилением препаратом сканлюкс. Получены следующие результаты: в правом надпочечнике образование размерами $60 \times 73 \times 70$ мм округлой формы с четкими ровными контурами, его структура неоднородная за счет наличия центрально расположенного участка пониженной плотности. При введении контрастного вещества отмечено накопление контраста в артериальную фазу по периферии в виде глыбок, в центральной части накопления контраста не наблюдалось. Образование тесно прилежит к печени, правой почке, нижней полой вене без прорастания в прилежащие органы. Почечная ножка правой почки отеснена образованием книзу. Лимфоузлы брюшной полости и забрюшинного пространства, полости малого таза не увеличены. С учетом злокачественного течения АГ и отягощенного семейного анамнеза в план обследования включена магнитно-резонансная ангиография сосудов головного мозга. На серии ангиограмм, выполненных в режиме ToF (временнó-пролетная магнитно-резонансная ангиография), определяется неравномерное расширение просвета правой внутренней сонной артерии до 7,8 мм на уровне сегментов C3-C4, свидетельствующее о наличии фузиформной (веретенообразной) аневризмы каменистого отдела правой внутренней сонной артерии.

Предоперационный клинический диагноз:

Основное заболевание: Феохромоцитома (образование правого надпочечника). Вторичная артериальная гипертензия. Гипертрофия левого желудочка. Гиперкатехоламиновая миокардиодистрофия. Гипертоническая нейроретинопатия сетчатки. Фузиформная аневризма каменистого отдела правой внутренней сонной артерии. Нарушенная гликемия

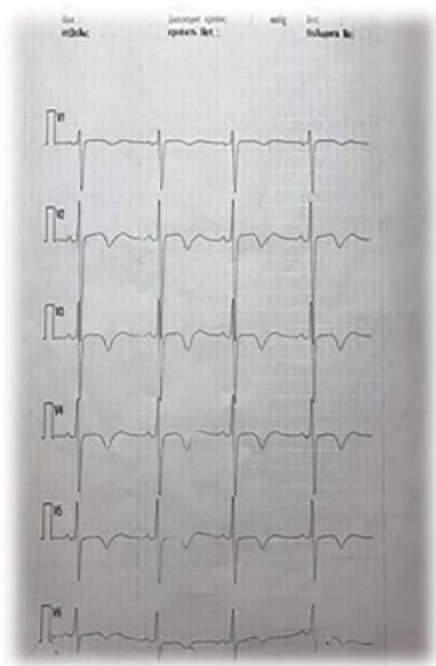


Рисунок 1. Гиперкатехоламиновая миокардиодистрофия. На ЭКГ в грудных отведениях отрицательный симметричный зубец Т
Figure 1. Catecholamine-induced cardiomyopathy. ECG chest leads symmetric negative T-wave

натошак. Дислипидемия. Состояние после инструментального выскабливания матки при беременности сроком 8 недель. Рубец на матке.

Сопутствующие заболевания. Синдром дисплазии соединительной ткани: ложные хорды в верхушечной области левого желудочка. Деформация желчного пузыря. Хроническая нормохромная анемия легкой степени. Вторичный тромбоцитоз.

Больной выполнена лапароскопическая адреналэктомия справа с техническими трудностями при выделении правой надпочечниковой вены. Удаленный правый надпочечник размерами 8×7×7 см, на разрезе опухоль размером 7,0 см характерного для феохромоцитомы пестрого вида с множественными очагами кровоизлияний (рис. 2).

Гистологическое исследование препарата: солидные альвеолярные комплексы, состоящие из крупных полигональных клеток с выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом, окруженные фиброзной капсулой, с инвазией опухолевых клеток в эту капсулу (рис. 3, 4).

Ранний послеоперационный период осложнился острой надпочечниковой недостаточностью, для купирования которой в первые сутки потребовалось внутривенное введение преднизолона 180 мг, гидрокортизона 400 мг. В последующие двое суток внутримышечно назначался гидрокортизон в дозе 175 мг в сутки. На четвертые сутки наблюдалась нормализация АД и показателей углеводного обмена. В послеоперационном периоде ЭКГ без отрицательной динамики, тропонины крови не повышались, электролиты в пределах нормальных значений. Больная в удовлетворительном состоянии выписана на десятые сутки после оперативного вмешательства.

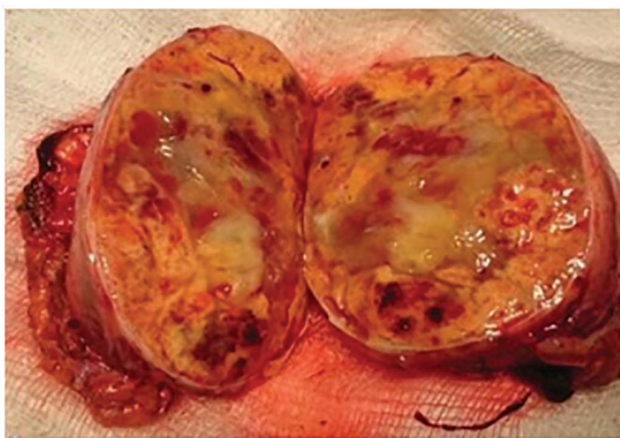


Рисунок 2. На разрезе удаленного надпочечника опухоль диаметром 7 см характерного для феохромоцитомы серо-вишневого цвета с множественными очагами кровоизлияний.

Figure 2. Tumor 7 cm in diameter of specific for pheochromocytoma gray cherry color with multiple foci of hemorrhage in the section of the removed adrenal gland

ства. После реабилитационного периода пациентка вернулась к своей работе.

Через 8 месяцев после правосторонней адреналэктомии больная в плановом порядке была госпитализирована в эндокринологическое отделение ГУЗ «Саратовская областная клиническая больница». Свое самочувствие она оценивала как хорошее, жалоб не предъявляла, отмечала прибавку веса на 3,5 кг. Общий анализ крови и мочи без отклонений от нормы. Глюкоза крови 5,4 ммоль/л, гликированный гемоглобин 5,2%, повышен общий холестерин до 6,2 ммоль/л; остальные показатели биохимического анализа в норме. АД при домашнем и офисном измерении не превышало 120/80 мм рт.ст. По данным суточного мониторингирования артериального давления

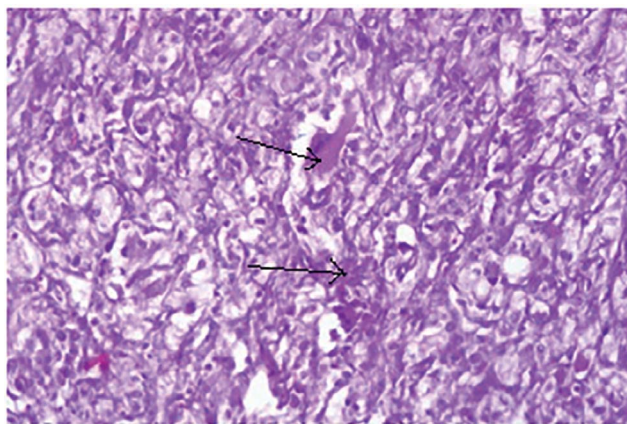


Рисунок 3. Гистологическая картина образования надпочечника (окраска гематоксилином и эозином). Крупные полигональные клетки с выраженным клеточным и ядерным полиморфизмом

Figure 3. Histological pattern of adrenal gland formation (hematoxylin and eosin). Large polygonal cells with pronounced cellular and nuclear polymorphism

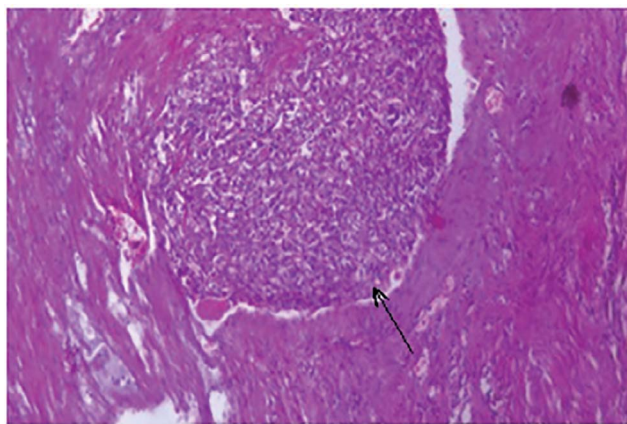


Рисунок 4. Гистологическая картина образования надпочечника (окраска гематоксилином и эозином). Инвазия опухолевых клеток в фиброзную капсулу

Figure 4. Histological pattern of adrenal gland formation (hematoxylin and eosin). Invasion of tumor cells in the fibrous capsule

наблюдалось небольшое повышение среднего значения САД в ночные часы (122 мм рт.ст.), суточный профиль АД изменен по типу «нондиппер». Проведена компьютерная томография органов брюшинного пространства, данных за рецидив феохромоцитомы не найдено. Острота зрения правого глаза составила 0,8, левого глаза — 0,9. Диск зрительного нерва бледно-розовый с четкими границами; артерии извиты, сужены; вены расширены, в макуле дистрофические очажки. На ЭКГ положительная динамика, но без полного восстановления процессов реполяризации (рис. 5).

Содержание метанефринов в моче в пределах нормальных значений: общие метанефрины 48,00 мкг/сут, метанефрин свободный 5,75 мкг/сут, норметанефрины общие 131,0 мкг/сут, норметанефрин свободный 15,4 мкг/сут. Кортизол крови в 8.00 — 454 нмоль/л, в 18.00 — 95 нмоль/л.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении феохромоцитомы АД отличалась стойкостью и отсутствием кризов. В качестве наиболее раннего проявления заболевания следует отметить снижение массы тела. Беременность у пациентки наступила на фоне имеющейся опухоли, так как первые симптомы (снижение зрения и снижение

массы тела) уже присутствовали на ее ранних сроках. Из органических поражений наиболее тяжелой явилась ретинопатия, быстрое прогрессирование которой соответствовало злокачественному течению АГ. Формирование фузиформной аневризмы внутренней сонной артерии расценено как следствие стойкой систоло-диастолической гипертензии, возможно, на фоне дисплазии соединительной ткани. Токсическая гиперкатехоламиновая миокардиодистрофия, диагностированная по факту появления на ЭКГ признаков очаговых изменений миокарда в передне-перегородочно-верхушечно-боковой области левого желудочка, не сопровождалась клиническими проявлениями. Ее развитие при феохромоцитоме связывают с некоронарогенными некрозами миокарда вследствие гиперкатехоламинемии, приводящей к нарушению межклеточного и внутриклеточного ионообмена и окислительного внутриклеточного цикла [3]. Диагностированные у больной метаболические расстройства достаточно типичны для хромаффинных опухолей. У 10-40% больных с хромаффинными опухолями наблюдается нарушение толерантности к глюкозе и пароксизмальная гипергликемия во время гипертензивного приступа, у 10-29% больных — сахарный диабет [3]. Лейкоцитоз и тромбоцитоз у больных с хромаффинными опухолями обусловлены сокращением селезенки под влиянием катехоламинов. В представленном наблюдении, как и в опубликованном ранее, лейкоцитоз достигал значительной степени выраженности — 18×10^9 г/л [4].

Гистологические особенности опухоли, а именно наличие выраженного клеточного и ядерного полиморфизма, инвазия опухолевых клеток в фиброзную капсулу, не исключают злокачественный характер феохромоцитомы. Однако следует отметить, что вопрос о критериях злокачественности феохромоцитомы до настоящего времени не решен и является дискуссионным. В основе дискуссии лежит тот факт, что при феохромоцитоме имеется несоответствие доброкачественного с морфологической точки зрения характера первичной опухоли и последующего метастатического поражения. С другой стороны, при использовании критериев ядерного и клеточного полиморфизма, атипичии, наличия сосудистой и капсулярной инвазии частота злокачественного поражения составляет 35–65%, однако клинически агрессивное течение практически не встречается [1]. Возможно, что внезапная смерть сестры в возрасте 37 лет от кровоизлияния в головной мозг была связана с феохромоцитомой и заболевание носит семейную форму. В таком случае вероятность рецидива феохромоцитомы возрастает, что диктует необходимость дальнейшего тщательного наблюдения за больной. Полагаем, что в данном случае стечение обстоятельств позволяет надеяться на благоприятный исход. Если бы не было повода обратиться к врачу в связи с беременностью, то ситуация могла развиваться неблагоприятно, так как при наличии

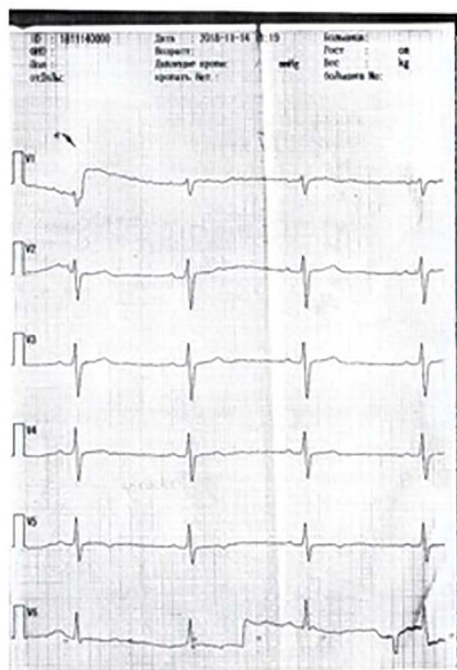


Рисунок 5. ЭКГ, зарегистрированная через 8 месяцев после адrenaлэктомии. Нарушения процессов реполяризации в миокарде: в грудных отведениях зубец Т низкоамплитудный, в V5 слабо отрицательный

Figure 5. ECG recorded 8 months later after adrenalectomy. Disorders in repolarization processes in the myocardium: the T-wave is low-amplitude in the thoracic leads and weakly negative in V5 lead

злокачественной АГ и сформировавшейся аневризме внутренней сонной артерии развитие фатальных сердечно-сосудистых событий в ближайшем времени было весьма вероятным.

Вклад авторов/ Authors contribution

- Яковлева Е.В.** — определение тактики ведения пациента, разработка общей концепции и дизайна статьи, написание рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к печати, согласие быть ответственным за все аспекты работы
- Yakovleva E.V.** — determination of patient management tactics, development of a general concept and design of an article, writing a manuscript, making a final decision on the readiness of a manuscript for publication, consent to be responsible for all aspects of work
- Лобанова О.С.** — определение тактики ведения пациента, участие в разработке общей концепции и дизайна статьи, сборе и интерпретации данных
- Lobanova O.S.** — determination of patient management tactics, participation in the development of the general concept and design of the article, collection and interpretation of data
- Жукова Е.В.** — определение тактики ведения пациента, сбор и интерпретация данных, участие в обсуждении дизайна статьи, написание первичного варианта рукописи
- Zhukova E.V.** — determination of patient management tactics, data collection and interpretation, participation in the discussion of the design of the article, writing the initial version of the manuscript
- Елисеева С.П.** — определение тактики ведения пациента, участие в обсуждении дизайна статьи, сборе и интерпретации данных
- Eliseeva S.P.** — determination of patient management tactics, participation in the discussion of the design of the article, collection and interpretation of data

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ/ПАРАГАНГЛИОМЫ

Таблица 1. Лекарства, способные вызвать эпизод повышения АД или тахикардии у пациентов с ФХЦ/ПГ

Группа препаратов	Пример
Блокаторы дофаминовых D ₂ – рецепторов (включая некоторые противорвотные препараты и нейролептики (антипсихотические средства)	Метоклопрамид, сульпирид, амисульпирид, тиопирид, хлорпромазин, прохлорперазин, дроперидол
Блокаторы β-адренорецепторов (неселективные и в больших дозах — селективные)*	Пропранолол, соталол, тимолол, надолол, лабеталол
Симпатомиметики	Эфедрин, псевдоэфедрин, фенфлурамин, метилфенидат, фентермин, дексамфетамин
Опиоидные анальгетики	Морфин, трамадол, петидин
Ингибиторы обратного захвата норадреналина (включая трициклические антидепрессанты)	Амитриптилин, имипрамин
Ингибиторы обратного захвата серотонина	Пароксетин, флуоксетин
Ингибиторы МАО	Транилципромин, моклобемид, фенелзин
Глюкокортикостероиды	Дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон, бетаметазон
Пептиды	АКТГ, глюкагон
Миорелаксанты	Сукцинилхолин, тубокурарин, аракурый

* — при блокаде β2-адренорецепторов, обладающих литическим действием при сокращении гладких мышц сосудов возникает парадоксальное повышение АД (феномен проявляется при адреналиновом типе опухолевой секреции)

Список литературы/References:

1.

Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. Эндокринная хирургия. 2015; 9:15-33. doi: 10.14341/serg2015315-33.
Melnichenko G.A., Troshina E.A., Belcevich D.G. et al. Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of pheochromocytoma and paraganglioma. Endocrine surgery. 2015; 9:15-33 [In Russian]. doi: 10.14341/serg2015315-33.

2.

Young W.F. Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000; 29 (1) :159-185. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70122-5.

3.

Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С. и др. Феохромоцитомы. М.: Практическая медицина. 2005; 216 с.
Dedov I.I., Belcevich D.G., Kuznecov N.S. et. al. Pheochromocytoma. Moscow: Prakticheskaya Medicina; 2005; 216 с. [In Russian].

4.

Яковлева Е.В., Елисеева С.П., Оксеньчук А.Н. и др. Клинический случай феохромоцитомы. Здравоохранение (Минск). 2011; 2:74-77.
Yakovleva E.V., Eliseeva S.P., Oksenchuk A.N. et al. Clinical case of pheochromocytoma. Zdravooohranenie (Minsk). 2011; 2:74-77. [In Russian].

5.

Бельцевич Д.Г., Мельниченко Г.А., Кузнецов Н.С. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по дифференциальной диагностике инциденталом надпочечников. Эндокринная хирургия. 2016; 10 (4): 31-42. doi: 10.14341/serg2016431-42.
Belcevich D.G., Melnichenko G.A., Kuznecov N.S. et al. Clinical Endocrinologists recommendations of the Russian Association for the differential diagnosis of adrenal intsidentalom. Endocrine surgery. 2016; 10 (4): 31-42. [In Russian]. doi: 10.14341/serg2016431-42.

Наиболее важный этап диагностики феохромоцитомы/параганглиомы (ФХЦ/ПГ) — своевременно распознать признаки, симптомы и другие проявления заболевания, которые могут указывать на необходимость лабораторного обследования. Заподозрить ФХЦ/ПГ можно при симптомах, проявляющихся после приема некоторых препаратов (табл. 1). Также показателями для диагностики феохромоцитомы являются отягощенный семейный анамнез, наличие ФХЦ/ПГ у пациента в анамнезе, наличие любых компонентов наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ (табл. 2).

Таблица 2. Клинические признаки синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ

МЭН * 2А	Медулярный рак щитовидной железы, первичный гиперпаратиреоз, кожные амилоидные лихенификации
МЭН 2Б	Медулярный рак щитовидной железы, деформации скелета, ганглионейроматоз
Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром)	Гемангиобластомы ЦНС и сетчатки, карцинома почки, кисты и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоль эндолимфатического мешочка среднего уха, папиллярная цистаденома придатка яичка и широкой связки матки
Нейрофиброматоз I типа	Кожный нейрофиброматоз, гиперпигментация подмышечной и/или паховой области, пигментные пятна цвета «кофе с молоком», гамартомы радужной оболочки глаза (узелки Лиша), костные аномалии, глиомы ЦНС

* — МЭН — множественная эндокринная неоплазия

Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/параганглиомы. ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ 2015; 9(3): 15-33 DOI: 10.14341/serg2015315-33

